



Buku ini dipersembahkan untuk

Hak cipta dilindungi Undang-undang No. 28 Tahun 2014
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit

IMUNOFARMAKOLOGI RADANG



Akrom
Titiek Hidayati

IMUNOFARMAKOLOGI RADANG

Penulis : Akrom - Titiek Hidayati
Cover : Tim Azkiya
Penata letak : Tim Azkiya
Sumber cover : www.freepik.com/photos/medical

Penerbit:



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing
Blok E 5 No 21 dan F6 No 10 Leuwinanggung,
Gunung Putri, Bogor, 16963
E-mail : nennyrcho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com

Cetakan:

I. Jakarta, 2021

Katalog dalam terbitan (KDT)

Akrom - Titiek Hidayati/ Imunofarmakologi Radang

- Cet. 1. - Jakarta: Januari 2021

iv + 208 hlm.; ilus.; 23 cm.

Bibliografi: —

ISBN : 978-623-6744-86-4

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji untuk Allah Swt, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-NYA kepada penulis sehingga penyusunan buku ajar “*IMUNOFARMAOLOGI RADANG*” ini dapat terselesaikan. Buku ini merupakan penyempurnaan atas buku sebelumnya yang berjudul “*IMUNOFARMAOLOGI RADANG*”. Radang merupakan gejala umum penyakit infeksi dan degenerative. Obat merupakan salah komponen dalam penatalaksanaan radang. Data epidemiologi menunjukkan bahwa salah satu obat yang paling banyak digunakan di masyarakat adalah obat antiradang. Perkembangan obat-antiradang baru paling pesat jika dibandingkan dengan obat untuk indikasi yang lain. Dokter dan apoteker perlu mendapatkan informasi yang memadai mengenai obat-obatan anti radang.

Tidak dapat dipungkiri bahwa kebutuhan akan tenaga kesehatan professional yang memiliki kompetensi tinggi dan rasa tanggung jawab moral yang besar dalam mewujudkan terapi obat yang aman dan efektif adalah salah satu pilar untuk menuju masyarakat Indonesia yang sehat dan sejahtera di masa yang akan datang. Upaya untuk meningkatkan status Kesehatan masyarakat melalui program edukasi dan promosi Kesehatan yang telah terbukti efektif perlu digalakkan dengan memanfaatkan informasi-data klinik hasil penelitian terbaik. Semakin kompleksnya permasalahan dibidang kesehatan semakin menuntut terselenggaranya sistem pelayanan kesehatan yang efektif, efisien, objectif, transparan dan terukur, sehingga kejadian *medication error*; penggunaan sumberdaya berlebihan dan inefisiensi dapat diantisipasi. Dokter merupakan pilar utama dalam system pelayanan

kesehatan primer dan kedokteran keluarga terutama dalam pencegahan dan menurunkan kejadian penyakit infeksi dan degenerative, kejadian *medication error* dan inefisiensi di Puskesmas, dokter keluarga dan lembaga pelayanan kesehatan primer yang lain.

Terima kasih yang besar-besarnya diucapkan kepada seluruh kolega di Fakultas Farmasi UAD dan FKIK UMY yang telah memberikan ruang gerak, kesempatan, dorongan dan semangat untuk terwujudnya budaya meneliti dan menulis. Semoga buku ini bisa menjadi salah satu butiran pasir dalam perkembangan ilmu Kesehatan, Farmasi, dan Kedokteran di Indonesia.

Yogyakarta, 2020

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	1
BAB I	
TRAUMA DAN REAKSI INFLAMASI	4
BAB II	
KOMPONEN PADA RESPON INFLAMASI	33
BAB III	
INFLAMASI, INFLAMASOM DAN MANIFESTASI KLINIK PADA REAKSI INFLAMASI	74
BAB IV	
INFLAMASI PADA INFEKSI BAKTERI, MALERIA DAN SEPSIS	105
BAB V	
INFLAMASI PADA INFEKSI VIRUS	118
BAB VI	
IMUNOPHARMACOLOGY KORTIKOSTEROID	142
BAB VII	
IMUNOFARMAKOLOGI INFLAMASI DAN OBAT NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG	177
BIODATA PENULIS BUKU	205

BAB 1

TRAUMA DAN REAKSI INFLAMASI

Dapat menjelaskan pengertian, trauma.

Dapat menjelaskan manfaat dan fungsi inflamasi.

Dapat menjelaskan tanda-tanda inflamasi.

Dapat menjelaskan komponen yang terlibat pada reaksi inflamasi.

Dapat menjelaskan tahapan reaksi pada respon inflamasi.

Dapat menjelaskan jenis inflamasi: akut, kronik dan granulomatosa.

A. Pendahuluan

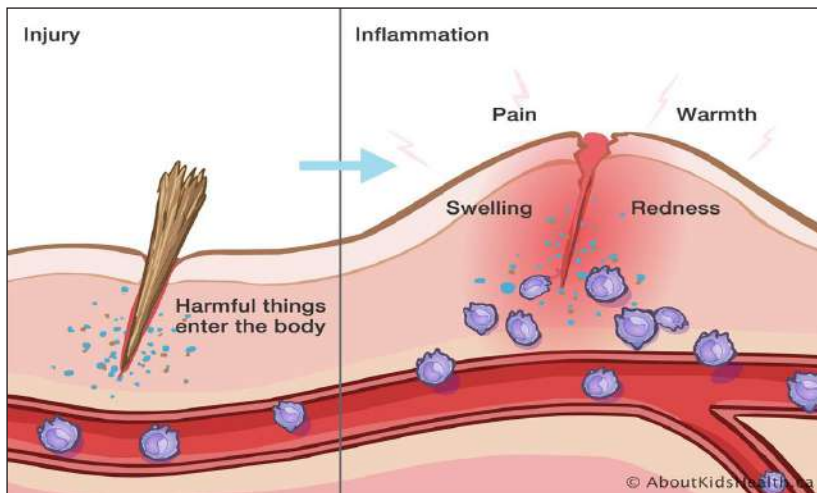
Inflamasi merupakan mekanisme imunologis yang sangat penting sebagai system pertahanan. Inflamasi adalah reaksi dari jaringan hidup terhadap trauma atau infeksi, baik dalam kondisi akut maupun kondisi kronik. Inflamasi akut biasanya dikuti dengan pemulihan segera, namun jika stimulus atau agen penyebab menetap maka infalamasi tersebut dapat berkembang menjadi kronik. Secara klinik inflamasi akut dicirikan dengan hangat/panas, kemerahan, bengkak, nyeri, dan berkurang atau gangguan fungsi.

Respons inflamasi terdiri dari sistem bawaan, respons seluler dan humoral setelah cedera (seperti setelah terpapar panas atau dingin, iskemia/reperfusi, trauma tumpul, dan lain-lain), Di mana tubuh berusaha mengembalikan jaringan ke keadaan preinjurnya. Dalam respon inflamasi akut, ada orkestrasi kompleks dari peristiwa yang melibatkan kebocoran air, garam, dan protein dari kompartemen

vaskular; aktivasi sel endotel; interaksi perekat antara leukosit dan endotel pembuluh darah; rekrutmen leukosit; aktivasi makrofag jaringan; aktivasi trombosit dan agregasi mereka; aktivasi komplemen; sistem pembekuan dan fibrinolitik; dan pelepasan protease dan oksidan dari sel fagosit, yang semuanya dapat membantu mengatasi keadaan cedera. Apakah karena penyebab fisik atau kimia, organisme menular, atau sejumlah alasan lain yang merusak jaringan, ciri *in vivo* yang paling awal dari respons inflamasi akut adalah adhesi neutrofil (leukosit polimorfonuklear, PMN) ke endotelium vaskular (“marginasi”) (Gambar 1.1). Respon inflamasi kronis didefinisikan sesuai dengan sifat sel-sel inflamasi yang muncul dalam jaringan. Definisi peradangan kronis tidak terkait dengan durasi respon peradangan. Pembalikan atau resolusi respon inflamasi menyiratkan bahwa leukosit akan dihilangkan baik melalui limfatik atau dengan apoptosis (bunuh diri sel yang diprogram) dan bahwa respon inflamasi akut yang sedang berlangsung dihentikan. Sebagai akibatnya, selama resolusi peningkatan permeabilitas vaskuler terbalik karena penutupan persimpangan ketat terbuka dan emigrasi PMN dari kompartemen darah berhenti. Baik dalam kompartemen vaskular dan ekstravaskular, endapan fibrin dihilangkan melalui jalur yang mengarah pada aktivasi plasminogen (menjadi plasmin), yang menurunkan fibrin.

B. Trauma dan Respons Inflamasi pada Trauma

Ada dua definisi utama tentang trauma - pertama, bahwa trauma berkaitan dengan pengalaman psikologis yang menyusahkan atau mengganggu. Trauma juga berarti cedera fisik yang dapat mengakibatkan luka, patah tulang atau kerusakan organ dalam. Seringkali orang yang mengalami trauma fisik juga dapat mengalami kesulitan psikologis akibat guncangan dari cedera yang tidak terduga. Pada pembahasan ini, istilah trauma dikaitkan dengan cedera fisik dengan segala akibatnya.



Gambar 1.1. Trauma atau injuri tusuk akibat benda tajam, disertai dengan reaksi radang, yaitu bengkak, kemerahan dan nyeri. (<https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=926&language=English>)

Cedera traumatis disebabkan oleh berbagai kekuatan dari luar tubuh, baik yang tumpul maupun tajam. Trauma tumpul termasuk jatuh, kecelakaan lalu lintas di jalan; kerusakan akibat luka, serangan (pukulan, tendangan) dan luka bakar. Trauma penetrasi melibatkan penembakan, penusukan, atau jatuh ke benda tajam (dikenal sebagai penyulaan).

Inflamasi (peradangan) berasal dari kata inflammation (latin) adalah Peradangan (dari bahasa Latin: peradangan) adalah bagian dari respons biologis kompleks dari jaringan tubuh terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel yang rusak, atau iritan, dan merupakan respons perlindungan yang melibatkan sel-sel kekebalan, pembuluh darah, dan mediator molekuler. Manfaat reaksi Inflammasi antara lain: (i) melarutkan dan mengeluarkan toksin; (ii) Menghambat penyebaran bakteri; (iii) Memfasilitasi masuknya neutrophils, complement, opsonins dan antibodies; (iv) Menyediakan persediaan mediator inflamasi; (v) Menjamin peningkatan persediaan nutrisi sel; (vi) Meningkatkan inisiasi respon imune dan (vii) Menginisiasi proses penyembuhan. Fungsi inflamasi antara lain:

1. Mengirimkan molekul dan sel-sel efektor ke lokasi infeksi
2. Membentuk barrier fisik terhadap perluasan infeksi atau kerusakan jaringan
3. Pemulihan luka dan perbaikan jaringan

Disamping inflamasi memberikan banyak manfaat, inflamasi juga dapat menimbulkan efek samping yang membahayakan tubuh. Inflamasi akut dapat memberikan efek yang tidak menguntungkan. Udem atau pembengkakan akibat reaksi inflamasi akan memberikan efek mekanik, misalnya pada epiglottitis akut, edema yang terjadi pada epiglottis dapat menyumbat saluran nafas dan penderita mengalami hipoksia. Udem dengan sendirinya dapat mengganggu fungsi atau menimbulkan gangguan fungsi akibat dari pengaruhnya terhadap hambatan aliran darah, terutama jika terjadi pada rongga sempit atau ruang yang terbatas sehingga membatasi pembengkakan jaringan, seperti di dalam cranium atau batok kepala. Udem akibat trauma dan reaksi inflamasi di cranium menyebabkan kenaikan tekanan intracranial dan menghambat aliran darah ke jaringan otak menyebabkan serangkaian reaksi yang berdampak pada kerusakan sel otak, nyeri, mual, muntah hingga tidak sadar. Inflammation juga berkontribusi pada kerusakan jaringan. Jika inflamasi akut gagal memperbaiki kondisi maka inflamasi kronik yang berjalan dapat menimbulkan kerusakan jaringan, dimana dapat berujung terbentuknya jaringan parut atau scarring dan hilangnya fungsi. Reaksi inflamasi kronik yang berlebihan menimbulkan kerusakan jaringan, menghasilkan radikal reaktif yang merusak dan penyakit autoimunitas.

Beberapa istilah penting yang berkaitan dengan reaksi inflamasi atau radang:

- Marginasi : menempelnya sel-sel pada endotel vaskuler
Ekstravasasi : emigrasi dari endotel kapiler ke jaringan.
(ekstravasasi = diapedesis)

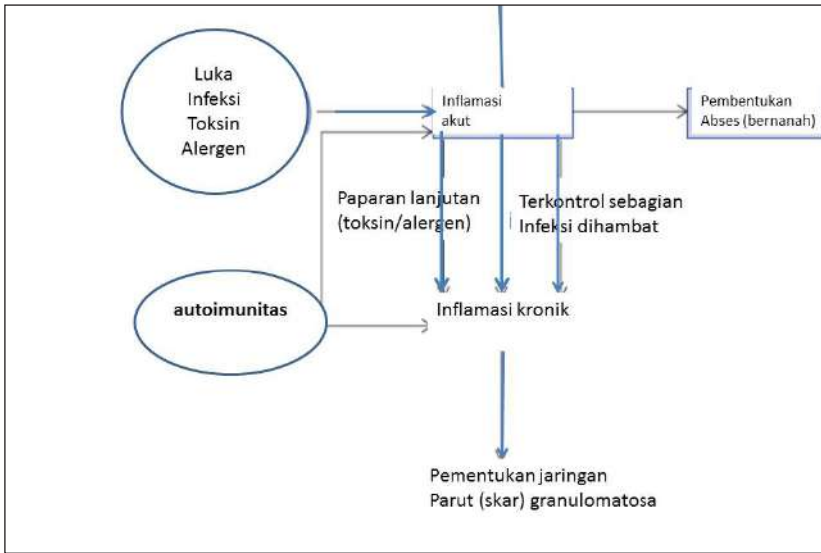
Kemotaksis	: migrasi langsung melalui jaringan ke lokasi inflamasi
Pus	: akumulasi sel-sel mati, bahan-bahan yang tercerna oleh sel dan cairan

C. Reaksi pada Respons Inflamasi

1. Jenis reaksi inflamasi

Jenis reaksi inflamasi ada 3 macam. Tiga jenis reaksi inflamasi adalah inflamasi akut, inflamasi kronik dan inflamasi granulomatosa atau kerusakan jaringan (jaringan parut atau granulomatosa). Gambaran perkembangan respon inflamasi disajikan pada skema. Adanya trauma, infeksi, toksin atau allergen akan segera diikuti dengan reaksi inflamasi akut. Inflamasi akut meningkatkan presentasi antigen kepada system imun, menyelenggarakan respon imun terhadap organisme penginfeksi. APC termasuk sel dendritik dan makrofag yang terdapat di jaringan inflamasi kontak dengan antigen dan kemudian teraktifasi. Pada reaksi inflamasi akut biasanya akan terjadi hemostasis dengan terbentuknya jaringan thrombus penutup luka oleh trombosit untuk menghentikan perdarahan diikuti dengan infiltrasi netrofil dan penghancuran mikroba atau pathogen oleh netrofil infiltrate. Terjadi aktifasi makrofag dan kemudian diikuti dengan hadirnya limfosit di lokasi inflamasi, terjadi hipervaskularisasi sehingga meningkatkan suplai protein plasma protektif di lokasi infeksi. Apabila reaksi inflamasi akut berhasil menghilangkan pathogen maka reaksi inflamasi segera berhenti, tetapi tidak berhasil maka akan berkembang menjadi inflamasi kronik.

Inflamasi kronik. Patogen penginfeksi yang menetap dalam jaringan akan merangsang reaksi inflamasi kronik. Inflamasi kronik dicirikan adanya pembentukan jaringan parut dari kolagen yang



Gambar 1.2. Mekanisme pembentukan skar/jaringan parut pada reaksi inflamasi. Skaring/jaringan parut dapat terbentuk akibat adanya reaksi inflamasi akut yang berlanjut menjadi reaksi inflamasi kronik.

dihasilkan fibroblast. Pada reaksi inflamasi kronik, jaringan inflamasi terinfiltrasi oleh sel limfosit dan fagosit mononuclear, monosit dan makrofag. Berbeda dengan reaksi inflamasi akut yang didominasi oleh fagosit polimorfonuklear atau netrofil. Pada penyakit autoimun, reaksi inflamasi kronik tidak didahului adanya reaksi inflamasi akut. Pada reaksi inflamasi kronik diikuti dengan gangguan fungsi dan adanya bekas yang disebut “scar” akibat reaksi inflamasi apabila dapat dihentikan. Reaksi inflamasi kronik yang gagal dihentikan akan bersifat progresif dan menimbulkan pembentukan fibrosis progresif yang bersifat destruktif sehingga fungsi organ terganggu atau hilang. Contoh reaksi inflamasi kronik adalah asma persisten yang dicirikan dengan perubahan struktur bronkhiolus, sistik fibrosis dengan ciri utama bergantinya jaringan normal pada berbagai organ dalam dengan jaringan fibrotic dan rematoid arthritis dengan deformasi pada persendian.

Persamaan dan perbedaan respon inflamasi akut dan kronik disajikan pada Tabel 1.1.

Tabel 1.1. Perbedaan karakteristik inflamasi akut, inflamasi kronik dan inflamasi granulomatosa

Karakteristik	Inflamasi akut	inflamasi kronik	granulomatosa
Onset.	Cepat, menit-jam.	Lambat, hari.	Lambat, minggu-bulan.
Infiltrate seluler.	Neutrophil.	Monosit/makrofag.	Makrofag, sel epiteloid, sel raksasa multinuclear.
Kerusakan jaringan, fibrosis.	Mild and sever.	Umumnya berat.	Fibrosis.
Tanda local atau sistemik.	Prominent.	Kurang menonjol.	Kegagalan fungsi organ; local-sistemik.
Reaksi.	Terjadi penutupan luka oleh system pembeku darah, thrombus beredar dalam vaskuler; netrofil infiltrate memangsa debris; dan membunuh kuman; Aktivasi makrofag dan limfosit.	Terbentuk jaringan kolagen dari sel fibroblast; terbentuk jaringan parut.	Terbentuk jaringan granuloma oleh makrofag bersama sel epiteloid dan limfosit.

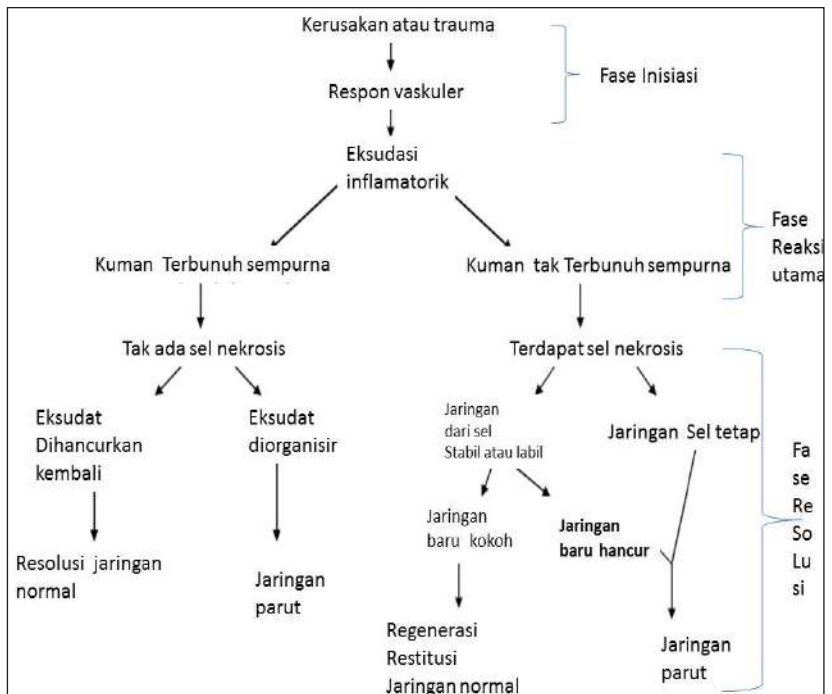
Inflamasi granulomatosa merupakan bentuk khusus reaksi inflamasi kronis. Inflamasi granulomatous adalah bentuk khusus inflammation kronik yang dikaitkan dengan tingginya aktivitas makrofag, yang dikendalikan oleh IFN γ yang diproduksi oleh sel Th. Macrophages berdiferensiasi menjadi sel epitheloid dengan dominasi fungsi sekretorik dan penurunan kapasitas fagositosis. Pada inflamasi granulomatosa makrofag berfusi menjadi sel raksasa bernukleas ganda. Bangunan yang tersusu atas kumpulan atau gabungan sel

epiteloid, sel raksasa dan limfosit pada jaringan inflamasi disebut dengan granuloma. Inflamasi granulomatosa berhubungan dengan infeksi oleh *Mycobacteria*, *Treponema pallidum* (penyebab sifilis) dan jamur. Inflamasi granulomatous juga terbentuk di sekeliling korpall atau benda asing dalam jaringan, kelainan autoimun dan kondisi idiopati seperti sarkoidosis.

Jenis reaksi pada respon inflamasi ada beberapa tahapan antara lain :

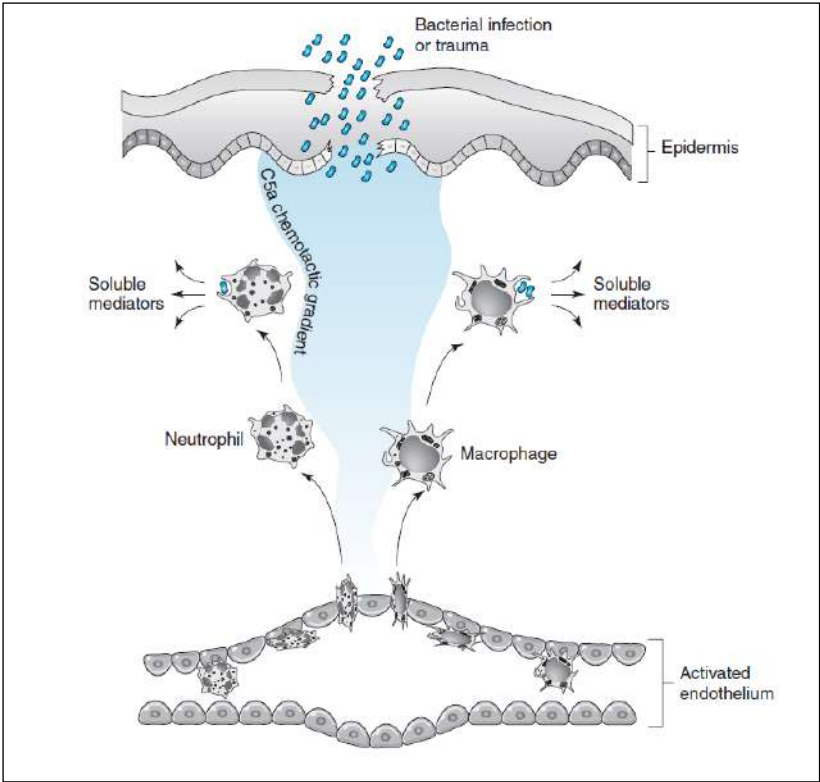
1. Reaksi inisiasi pada respons inflamasi

Secara umum reaksi pada respon inflamasi ada 3 tahap yaitu tahap inisiasi, tahap reaksi utama dan tahap reaksi resolusi atau finalisasi.



Gambar 1.3. Skema fase reaksi respon inflamasi. Secara umum ada 3 fase reaksi respon inflamasi yaitu fase inisiasi, fase reaksi utama dan fase resolusi.

Reaksi pada tahap inisiasi inflamasi diawali dari adanya trauma (injuri), infeksi atau allergen atau toksin yang menghasilkan mediator inflamasi. Inflammasi merupakan akibat dari berbagai kondisi antara lain infeksi, trauma fisik atau injuri (termasuk luka bakar), keracunan (toksin, termasuk endotoksin), alergi dan hipersensitifitas, serta penyakit autoimun yang berujung dengan dikeluarkannya mediator proinflamasi. Sifat alami mediator proinflamasi adalah menimbulkan serangkaian reaksi yang disebut dengan respon inflamasi. Gambaran tahap insiasi respon inflamasi disahkan pada Gambar. Inflamasi diawali oleh kompleks interaksi yang melibatkan mediator-mediator kimiawi.



Gambar 1.4. Mekanisme inisiasi respon inflamasi pada infeksi atau trauma. Trauma atau infeksi mengaktifkan factor 5a (kemoatraktif) sehingga menarik minat netrofil dan monosit/makrofag yang ada di dalam pembuluh darah. Netrofil dan monosit melalui mekanisme diapedesis keluar dai pembuluh darah menuju ke lokasi terjadinya injuri atau infeksi.

Degranulasi sel mas juga berperan penting pada inisiasi inflamasi tipe infiltrative ini, dimana pada tahap awal inflamasi infiltratif yang melibatkan sel mas ini didominasi dengan gambaran edema jaringan dan masuknya eosinofil pada jaringan yang mengalami inflamasi, tetapi perbedaannya dengan jenis inflamasi infiltrative sebelumnya, inflamasi infiltrative oleh sel mas dan eosinofil tidak terbentuk pus.

Pelepasan mediator inflamasi seperti leukotrien dan prostaglandin serta kandungan sitoplasma lain akibat kerusakan sel merupakan inisiasi reaksi inflamasi pada trauma. Komponen bakteri dan toksin yang dikeluarkan bakteri merupakan rangsang inflamasi pada infeksi. Reaksi pada respon inflamasi berikutnya adalah aktivasi sel-sel darah. Degranulasi sel mast dan aktivasi komplemen akibat trauma fisik menyebabkan dilepaskannya histamine. Makrofag jaringan yang meningesiti partikel dan debris, menjadikannya aktif dan melepaskan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α .

Peristiwa yang terjadi pada tahap inisiasi ini adalah:

- (i). Aktivasi system komplemen oleh adanya mediator inflamasi. System komplemen yang berperan pada inisiasi reaksi inflamasi adalah komponen C3a dan C5a yang disebut sebagai kemoatraktan atau anafilatoksin. Komponen komplemen 3a dan 5a apabila aktif dapat menjadi daya tarik bagi komponen seluler dalam darah, terutama netrofil dan monosit sehingga mendorong netrofil melakukan kemotaksis menuju lokasi dimana terdapat C3a atau C5a.
- (ii). Perubahan fisiologis pembuluh darah dan daya permeabilitas pembuluh darah sehingga terjadi migrasi komponen seluler darah dan ekstrasvasasi cairan tubuh. Mediator inflamasi maupun komponen 3a 5a komplemen menyebabkan perubahan fungsi dan struktur vaskuler. Pembuluh darah mengalami perubahan fungsi akibat adanya paparan mediator inflamasi, dimana endotel darah menjadi lebih aktif yang ditandai dengan dihasilkannya mediator inflamasi berupa NO.

Akibat adanya kemoatraktan dan perubahan fungsi pembuluh darah, banyak komponen seluler darah, terutama sel polimorfonuklear migrasi daerah yang mengalami luka atau infeksi. Perubahan komponen seluler di jaringan yang mengalami inflamasi.

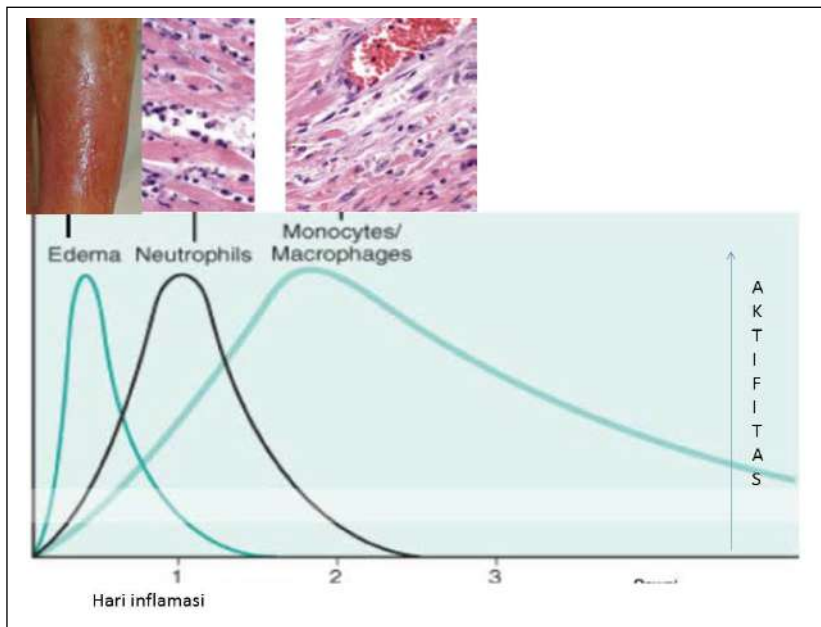
Proses migrasi komponen seluler darah merupakan peristiwa yang rumit dengan melibatkan 3 tahapan proses yaitu: marginasi dan rolling, aktivasi dan adesi dan transmigrasi.

Hasil dari proses inisiasi reaksi inflamasi adalah adanya respon inflamasi dini atau respon inflamasi akut. Gambaran aktivitas pada respon inflamasi akut 3 hari pertama adalah:

- (i) ekstrasvasi cairan tubuh, dimana cairan tubuh mengalami perpindahan dari intravasa ke jaringan yang mengalami trauma atau infeksi, sehingga jaringan yang mengalami radang tampak mengalami pembengkakan (udema).
- (ii) migrasi komponen seluler darah yaitu sel polimorfonuklear dari dalam pembuluh darah menuju ke lokasi yang mengalami trauma.
- (iii) migrasi komponen seluler darah monosit.

Leucocytes bermigrasi ke daerah inflamasi, dengan jenis neutrophils yang datang paling awal, kemudian diikuti oleh monosit dan limfosit dalam hitungan jam sampai hari. Leucocytes secara normal beredar dalam pembuluh darah mengikuti aliran darah yang bersifat laminar. Leucocytes melakukan kontak dengan endothelium secara intermitten, melakukan rolling sepanjang vaskuler utk beberapa saat, dan kemudian lepas dan beredar di tengah pembuluh darah sebagaimana semula, apabila tidak terdapat stimulus lebih lanjut dari molekul adherent. Jika *rolling* leucocyte menjumpai endotel inflamasi yang mengekspresikan molekul adesi integrin teraktivasi, integrin memediasi terbentuknya adesi antara lekosit dengan endotel dalam bentuk *tight binding*. Leucocyte kemudian dapat melakukan migrasi melalui celah endotel yang sempit dengan dibantu oleh adanya

pasangan molekul adesi yang lain (*diapedesis*). Leucocytes mencapai lokasi jaringan yang mengalami kerusakan secara *chemotaxis* (directional cell migration). Mediator Chemotactic mediators yang menarik perhatian neutrophils antara lain anaphylatoxins, leukotrienes, chemokines seperti IL-8 (diproduksi oleh macrophages) dan produk bacterial, terutama formyl peptides.



Gambar 1.5. Aktivitas respons inflamasi akut pada 3 hari pertama

2. Fase aktif respon inflamasi

Ada 2 jenis reaksi eksekusi pada respon inflamasi yaitu respon inflamasi akut dan respon inflamasi kronik.

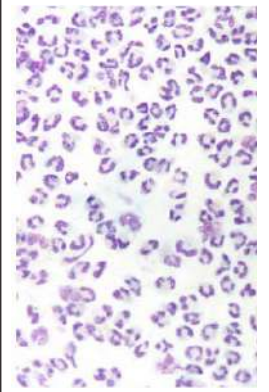
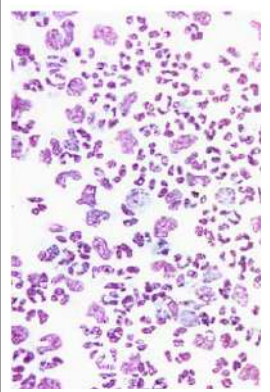
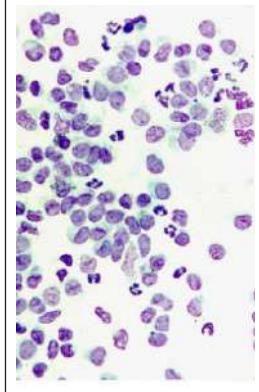
Tujuan akhir dari respon inflamasi baik respon inflamasi akut maupun kronik adalah untuk (i) menghilangkan penyebab awal kerusakan sel, (ii) menghilangkan sel dan jaringan yang rusak dan (iii) menginisiasi perbaikan sel.

2.1. inflamasi dan eliminasi agen penguinisasi kerusakan sel/jaringan

Fagosit berperan penting pada proses eliminasi patogen perusak atau penyebab injuri/trauma. Beberapa fagosit utama yang berperan pada proses eliminasi pathogen antara lain makrofag, netrofil, monosit dan sel natural killer.

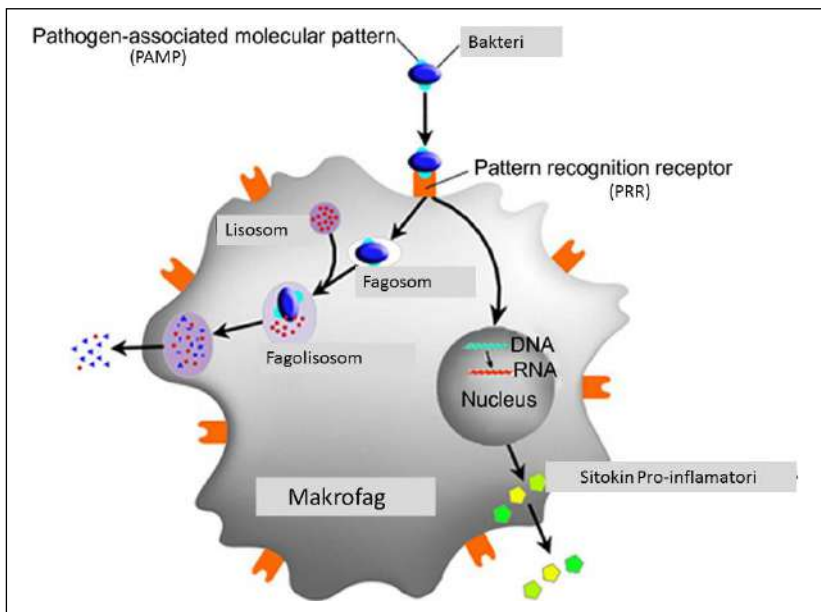
Pada fase inisiasi disamping terjadi proses perubahan pada vaskuler dan migrasi sel darah juga terjadi proses aktivasi fagosit, terutama netrofil, sehingga ketika netrofil bertemu dengan pathogen siap untuk melakukan fagositosis. Boleh jadi ketika netrofil melakukan kemotaksis juga mengalami proses aktivasi sehingga ketika sampai dilokasi infeksi dan berinteraksi dengan pathogen langsung mampu melakukan proses eliminasi.

Gambaran jaringan kulit yang mengalami inflamasi akut disajikan pada Gambar.

Pada 2 jam pertama	6 jam pertama	48 jam pertama
		
<p>Pada jaringan kulit yang mengalami radang pada 2 jam pertama hampir semuanya adalah komponen sel polimorfonuklear (netrofil).</p>	<p>Pada jaringan kulit yang mengalami radang pada 6 jam pertama masih didominasi kelompok sel polimorfonuklear namun mulai terlihat adanya monosit.</p>	<p>Pada jaringan kulit yang mengalami radang pada hari ke-2 didominasi kelompok sel monosit dan sedikit sel polimorfonuklear.</p>

Gambar 1.6. Perubahan komponen seluler darah di jaringan yang sedang mengalami respon inflamasi awal

Bagaimana proses eliminasi pathogen “bakteri” melalui mekanisme fagositosis oleh makrofag disajikan pada Gambar. Makrofag melakukan proses eliminasi pathogen pada respon inflamasi dengan melibatkan reseptor “*patern recognition receptor*” yang dapat mengenali bakteri (*pathogen-associated molecular patern / PAMP*) sebagai ligannya. Interaksi PRR dengan bakteri mengaktifkan proses fagositosis, fagosom, fagolisosom, dan terjadi proses degradasi mikroorganismenya.



Gambar 1.7. Mekanisme eliminasi pathogen bakteri secara fagositosis oleh makrofag dengan melibatkan PRR (*patern recognition receptor*), fagosom dan lisosom (enzim proteolitik).

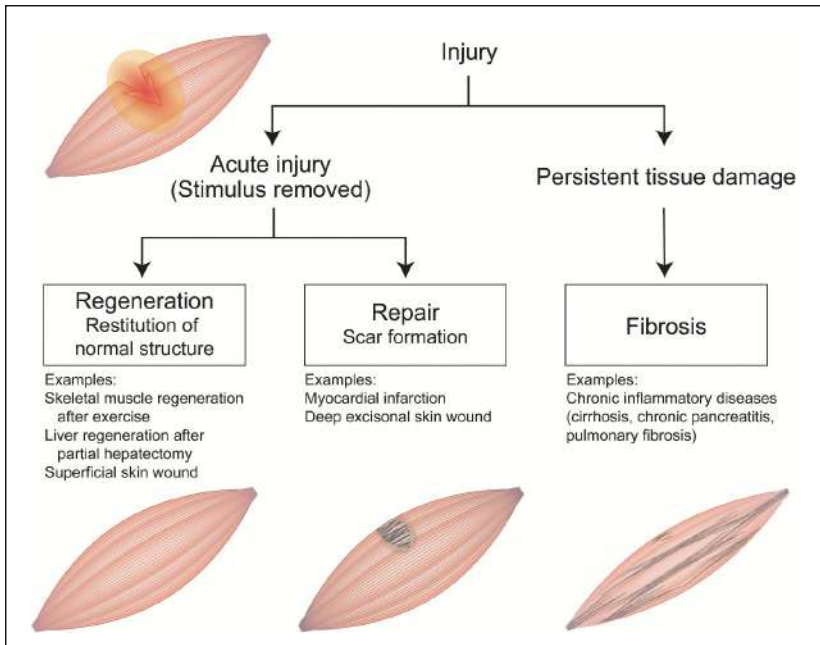
Proses eliminasi pathogen pada inflamasi dapat melibatkan system komplemen, terutama pada sel yang sudah mengalami apoptosis.

2.2. Inflamasi dan reparasi sel/jaringan rusak

Proses penyembuhan setelah cedera jaringan dapat secara luas dibagi menjadi regenerasi dan perbaikan (Gbr. 1.7). Regenerasi

mengacu pada proliferasi sel dan jaringan untuk menggantikan struktur yang rusak dan hilang. Melalui regenerasi total, jaringan yang hilang atau rusak sepenuhnya dibangun kembali. Sebaliknya, perbaikan dapat mengembalikan beberapa struktur asli, tetapi pemulihan tidak lengkap, dan perbaikan dapat menyebabkan kekacauan struktural. Perbaikan paling sering terdiri dari kombinasi regenerasi dan pembentukan bekas luka. Kontribusi relatif dari regenerasi dan jaringan parut bervariasi tergantung pada kapasitas regeneratif jaringan dan tingkat serta sifat cedera. Dalam jaringan dengan kapasitas regeneratif tinggi, seperti otot rangka dan hati, regenerasi fungsional lengkap jaringan dapat diperoleh melalui regenerasi sel parenkim (mis., Miosit dan hepatosit). Ini memerlukan diferensiasi sel punca/progenitor dan/atau proliferasi sel parenkim yang ada ditambah regenerasi stroma (mis. Pembuluh darah melalui angiogenesis). Namun, pada sebagian besar jaringan, restorasi total jaringan utuh tidak dapat dicapai, menghasilkan pembentukan parut. Bahkan dalam jaringan dengan kapasitas regeneratif tinggi, seperti kulit, di mana luka dangkal sembuh melalui regenerasi epitel, cedera parah sembuh melalui pembentukan bekas luka. Dalam jaringan dengan kapasitas regenerasi terbatas, seperti otak dan jantung, penyembuhan berlangsung dengan cepat melalui proses penutupan luka dan jaringan parut fibrotik dengan mengorbankan struktur dan fungsi jaringan. Luas dan sifat cedera (mis. Ringan versus parah) sangat memengaruhi konsekuensinya. Selain itu, cedera persisten dan/atau resolusi gagal menyebabkan peradangan kronis, yang dapat menyebabkan fibrosis dan disfungsi jaringan (Gbr. 1.8.).

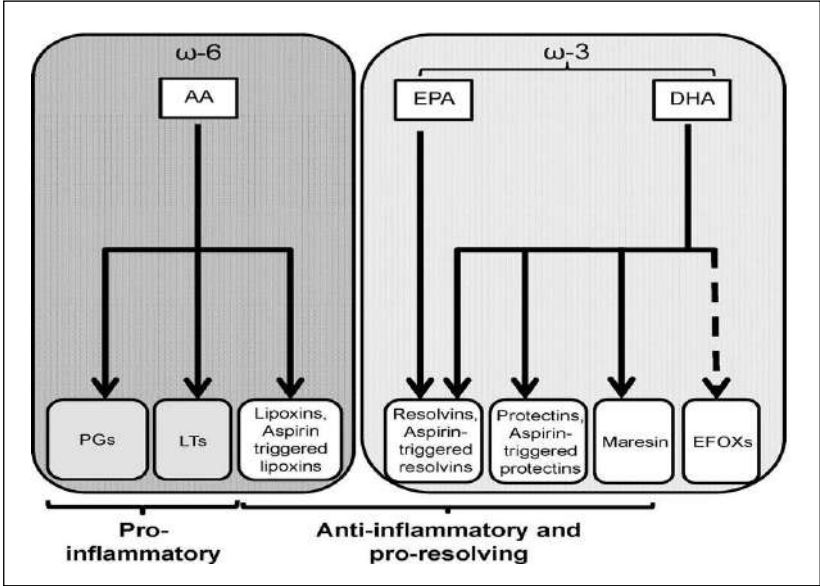
Akan terlihat jelas melalui ikhtisar yang disajikan dalam bagian berikut ini bahwa urutan kejadian setelah cedera pada tingkat substansial serupa di semua jaringan, meskipun terdapat perbedaan dalam sel yang membentuk jaringan. Jika kita mempertimbangkan penyembuhan luka kulit dalam model cedera yang khas, proses ini memerlukan tiga tahap yang tumpang tindih tetapi berbeda: (i) peradangan, (ii) proliferasi sel dan pembentukan jaringan baru dan (iii) renovasi dan



Gambar 1.8. Jenis jejas atau trauma.

pematangan. Fase inflamasi ditandai dengan aktivasi sistem kekebalan tubuh bawaan, menghasilkan masuknya neutrofil awal diikuti oleh monosit yang dapat berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag dan sel-sel kekebalan lainnya tidak hanya membersihkan puing-puing dan memerangi mikroba, mereka juga mengoordinasikan proses seluler yang memulai fase selanjutnya dari pembentukan jaringan baru, yang akan terjadi 2-10 hari setelah cedera. Selama fase pembentukan jaringan, jaringan granulasi terdiri dari matriks ekstraseluler/extra cellular matrix (ECM) dan pembuluh darah yang baru terbentuk yang dihasilkan melalui angiogenesis mengisi ruang luka. Proliferasi dan diferensiasi sel parenkim dan stroma kemudian dapat mengembalikan integritas jaringan. Fase terakhir, remodeling dan maturasi, dimulai 2-3 minggu setelah cedera dan dapat berlangsung selama bertahun-tahun jika jaringan parut tetap karena regenerasi jaringan yang tidak sempurna. Fase ini ditandai dengan regresi pembuluh darah, resolusi

peradangan dan transformasi jaringan granulasi menjadi jaringan parut, di mana ECM dirancang ulang dari ECM sementara menjadi matriks kolagen permanen, meninggalkan massa yang mengandung beberapa sel dan sebagian besar terdiri dari ECM.



Gambar 1.9. Jenis mediator pengatur respon inflamasi.

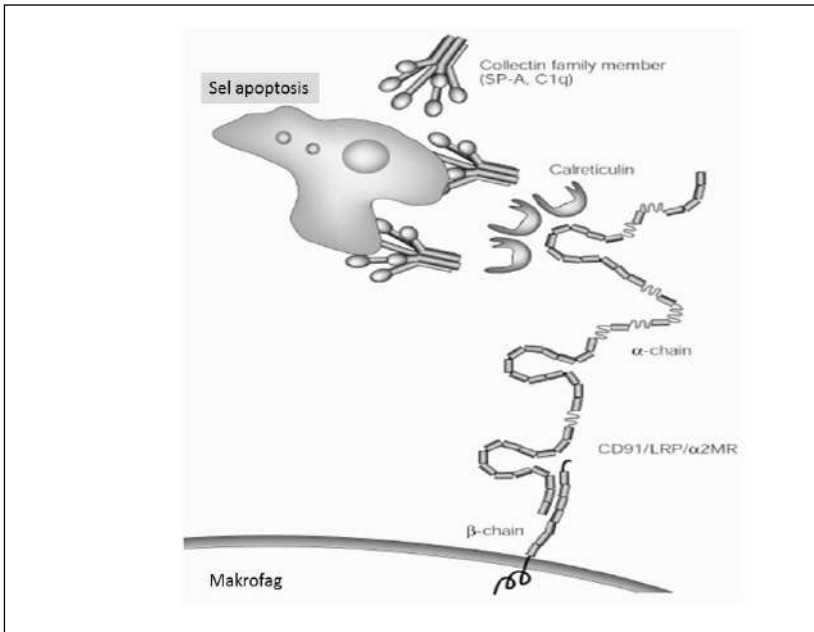
Peradangan adalah pertahanan penting tubuh terhadap jaringan yang rusak dan benda asing (6). Tujuan utama peradangan akut adalah untuk menghilangkan agen yang berbahaya, seperti mikroba atau sel mati. Setelah agen yang terluka dihilangkan, peradangan mereda. Meskipun proses inflamasi tampaknya memiliki efek merusak pada jaringan, yang terutama terbukti dalam kasus peradangan kronis, peradangan pada dasarnya bersifat protektif dan merupakan prasyarat untuk perbaikan dan regenerasi. Jika integritas jaringan dan homeostasis dipulihkan, peradangan hilang selama perbaikan. Namun, jika respons penyembuhan luka tidak teratur atau tidak terselesaikan dengan baik, peradangan dapat menyebabkan perkembangan fibrosis patologis, yang merusak fungsi jaringan normal dan akhirnya menyebabkan kegagalan organ.

Studi terbaru menunjukkan bahwa mekanisme seluler dan jalur pensinyalan yang mengontrol peradangan saling terkait dengan mekanisme yang mengontrol perbaikan dan regenerasi. Memang, itu adalah mekanisme inflamasi yang mengaktifkan proses perbaikan dan regenerasi. Sel-sel kekebalan, khususnya, memediasi proses yang memanjang dari peradangan awal ke fase penyembuhan dan regenerasi. Sel-sel kekebalan juga memediasi pemulihan struktur jaringan normal melalui komunikasi dengan sel-sel yang hidup dengan jaringan dan berfungsi dengan membersihkan puing-puing jaringan, mempromosikan angiogenesis, dan mendukung regenerasi sel-sel parenkim. Di antara sel-sel kekebalan, makrofag adalah tipe sel kunci yang tidak hanya melakukan pembersihan melalui fagositosis, tetapi juga mengendalikan proses seperti angiogenesis dan remodeling ECM, serta peradangan. Bahkan, makrofag memainkan peran penting dan beragam di sebagian besar, jika tidak semua, tahap peradangan dan penyembuhan, serta remodelling patologis yang dapat berkontribusi pada proses penyakit.

Memperlihatkan fenotipe yang sangat plastis dan keragaman yang besar, makrofag adalah sel efektor utama yang memediasi imunitas bawaan. Selain berfungsi dalam pertahanan inang, makrofag memainkan peran penting dalam pengembangan jaringan, pemeliharaan homeostasis jaringan dan regenerasi jaringan. Selama peradangan akut dan proses penyembuhan selanjutnya yang dipicu oleh cedera, makrofag sangat penting untuk perbaikan dan pemulihan homeostasis yang tepat. Namun, dalam kondisi penghinaan terus-menerus karena gangguan genetik (mis. Distrofi otot) atau disregulasi metabolik sistemik (mis. Obesitas), fungsinya berkontribusi pada perkembangan patologis fibrosis, aterosklerosis, kanker, dan penyakit kronis lainnya. Untuk alasan itu, studi tentang fungsi dan mekanisme pengaturan makrofag penting untuk pemahaman yang lebih baik dari peran pelindung dan patologis peradangan dan regenerasi.

2.3. Inflamasi dan pembersihan dari sel rusak (apoptosis) serta menggantinya dengan yang baru

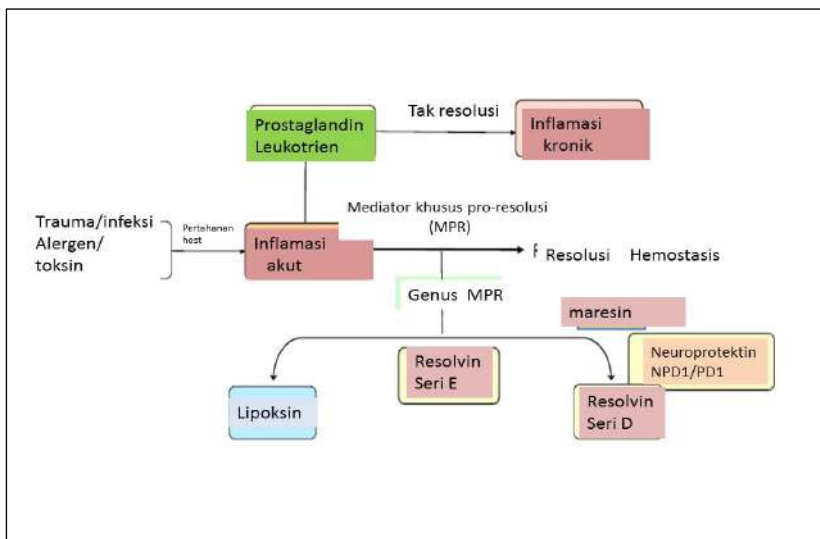
Proses pembersihan sel yang mengalami apoptosis pada inflamasi melibatkan system komplemen, yaitu komponen collectin family member (C1q).



Gambar 1.10. Peran komplemen dalam pemusnahan sel apoptosis.

Urutan kejadian setelah cedera adalah secara substansial serupa di semua jaringan, meskipun ada perbedaan dalam sel yang membentuk jaringan. Jika kita mempertimbangkan penyembuhan luka kulit dalam model cedera yang khas, proses ini memerlukan tiga tahap yang tumpang tindih tetapi berbeda: (i) peradangan, (ii) proliferasi sel dan pembentukan jaringan baru dan (iii) renovasi dan pematangan (1, 2, 5). Fase inflamasi ditandai dengan aktivasi sistem kekebalan tubuh bawaan, menghasilkan masuknya neutrofil awal diikuti oleh monosit yang dapat berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag dan sel-sel kekebalan lainnya tidak hanya membersihkan puing-puing dan

memerangi mikroba, mereka juga mengoordinasikan proses seluler yang memulai fase selanjutnya dari pembentukan jaringan baru, yang akan terjadi 2-10 hari setelah cedera. Selama fase pembentukan jaringan, jaringan granulasi terdiri dari matriks ekstraseluler (ECM) dan pembuluh darah yang baru terbentuk yang dihasilkan melalui angiogenesis mengisi ruang luka. Proliferasi dan diferensiasi sel parenkim dan stroma kemudian dapat mengembalikan integritas jaringan.



Gambar 1.11. Mekanisme resolusi dan mediator utama untuk resolusi.

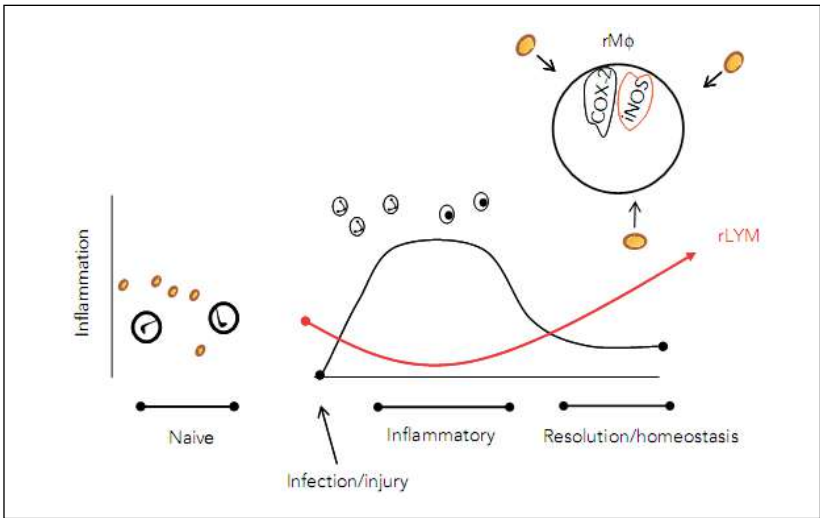
3. Reaksi pengakhiran atau resolusi pada respon inflamasi

Normalnya reaksi pada respon inflamasi adalah terkontrol dan self limited (dapat pulih secara mandiri). Namun juga tidak sedikit reaksi pada respon imun inflamasi yang tidak berujung pada fase reaksi resolusi/pengakhiran. Respon imun inflamasi yang tidak memasuki reaksi fase akhir biasanya terjadi pada respon inflamasi yang berlebihan dan diluar kendali, terutama terjadi pada autoimunitas.



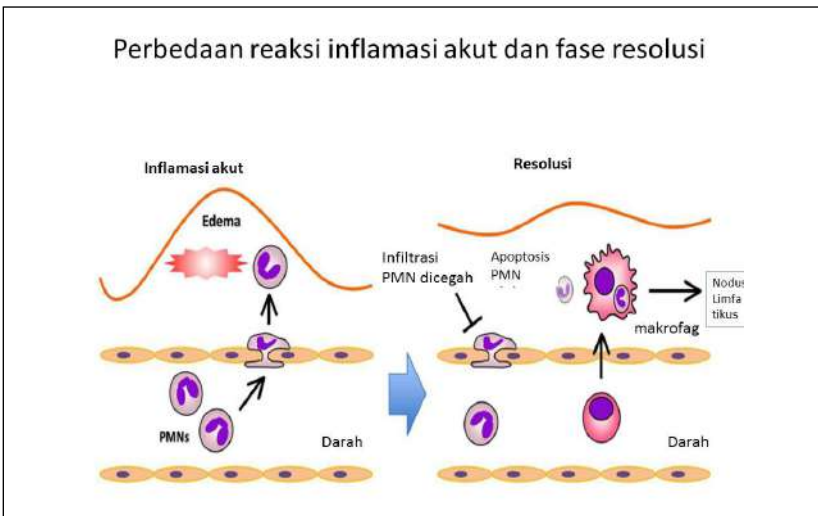
Pada fase resolusi respon inflamasi terjadi beberapa aktivitas, yaitu (i) pembesihan rangsang perusak; (ii) pembersihan mediator dan sel inflamasi akut; (iii) pemindahan sel yang rusak dan normalisasi fungsi. Pada fase resolusi mediator lipid, derivat asam arakhidonat memegang peran penting. Fase terakhir, renovasi dan pematangan, dimulai 2-3 minggu setelah cedera dan dapat berlangsung selama bertahun-tahun jika jaringan parut tetap karena regenerasi jaringan yang tidak lengkap.

Fase ini ditandai oleh regresi pembuluh darah, resolusi peradangan dan transformasi jaringan granulasi menjadi jaringan parut, di mana ECM dirancang ulang dari ECM sementara menjadi matriks kolagen permanen, meninggalkan massa yang mengandung beberapa sel dan sebagian besar terdiri dari ECM.



Gambar 1.13. Tahapan proses respon inflamasi.

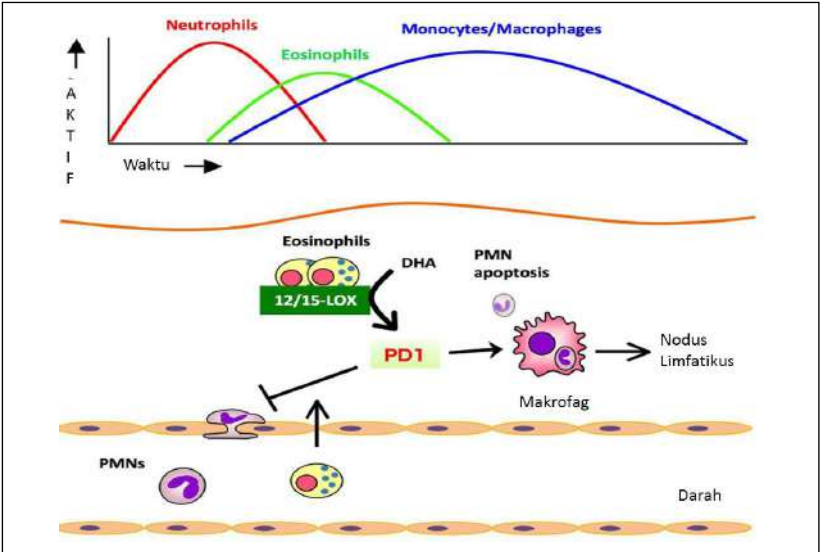
Pada fase resolusi komponen seluler di jaringan lebih banyak sel fagosit mononuclear. Setelah reaksi utama inflamasi berhasil melakukan tugasnya (eliminasi pathogen, membersihkan jaringan sel atau jaringan yang rusak dan melakukan perbaikan jaringan atau sel yang rusak) maka respon inflamasi secara alami akan bergeser ke fase



Gambar 1.14. Perbedaan fase reaksi utama dengan fase resolusi respon inflamasi.

resolusi. Mulai terjadi penghambatan proses migrasi PMN dari dalam vaskuler ke jaringan dan PMN yang terdapat di jaringan mengalami apoptosis. Perbedaan fase reaksi utama dengan fase resolusi pada respon inflamasi disajikan pada Gambar di atas..

Lebih jelas lagi tentang pergeseran jumlah di jaringan yang mengalami fase resolusi respon inflamasi disajikan pada Gambar. Tahap akhir inflamasi adalah masuknya monosit dan limfosit yang dipikat oleh kemokin yang dikeluarkan oleh makrofag dan sel yang lain yang menginfiltrasi jaringan inflamasi. Apabila penyebab inflamasi berhasil dikeluarkan atau di eradikasi maka reaksi inflamasi akut segera pulih, biasanya tidak akan meninggalkan bekas atau tidak menimbulkan kerusakan jaringan. Sekali stimulus atau penyebab inflamasi berhasil dikeluarkan maka kehadiran sel baru akan segera sangat berkurang. Lekosit yang berada di jaringan inflamasi kemudian mengalami kematian secara apoptosis dan dikeluarkan oleh makrofag penghuni jaringan tersebut (resident macrophag). Fibroblasts berperan dalam reparasi jaringan ikat, menghilangkan jaringan parut dan pembentukan kalus pada epitel sehingga tampak rapi.

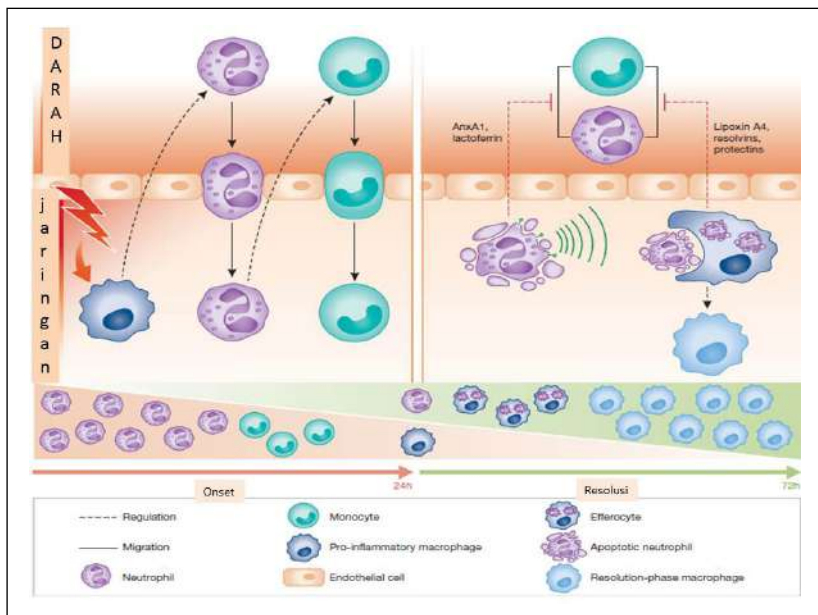


Gambar 1.15. Pergeseran proporsi sel radang pada jaringan pada fase reaktif ke fase resolusi respon inflamasi.

Reaksi resolusi inflamasi melibatkan proses yang tidak sederhana. Sebagian komponen seluler mengalami perubahan fungsi (makrofag proinflamasi berubah menjadi makrofag pro resolusi), sebagian lagi mengalami apoptosis dan inaktivasi yaitu netrofil dan aktivasi sebagian sel lain untuk menghasilkan mediator proresolusi, yaitu eosinfil pada fase resolusi untuk memproduksi neuroprotektin (PD-1) yang berfungsi untuk mengaktifkan proses resolusi.

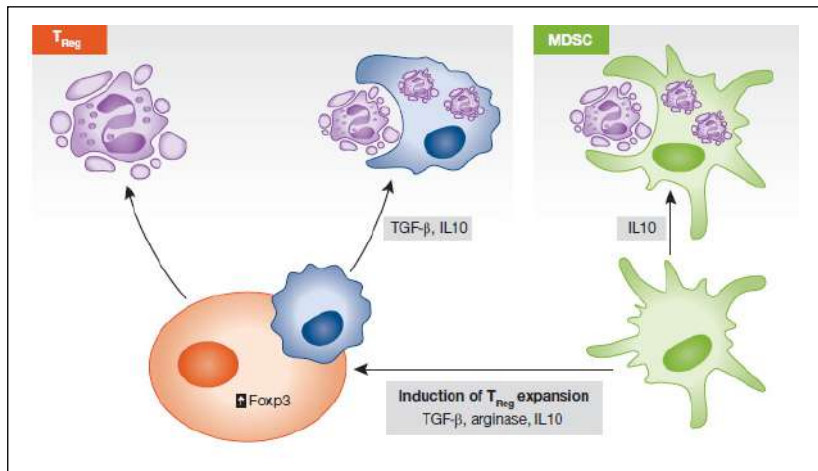
Peradangan Granulomatosis

Pembentukan granuloma adalah tipe khusus respon inflamasi, terdiri dari globular (granular) akumulasi nodul inflamasi dan fibrotik, bersama dengan sel-sel inflamasi kronis (limfonocytes, macrophage) dan sel raksasa. Dalam tuberkulosis, bagian tengah dari granuloma ini biasanya pergi nekrosis (nekrosis caseous) sehingga jaringan sebagian besar diambil dari kegunaan fungsional.



Gambar 1.16. Pergeseran sel darah pada inflamasi dari fase aktif ke fase resolusi.

Sel asesori dan Treg juga berperan dalam resolusi inflamasi sebagaimana ditunjukkan pada Gambar di bawah ini.



Gambar 1.17. Peranan Treg dalam merubah fenotip dan fungsional makrofag dari pronflamasi menjadi makrofag pro resolusi.

Pada respon inflamasi yang berlebihan biasanya dicirikan dengan peningkatan sel fibroblast dan sitokin TGF-b. Treg berperan penting dalam pengendalian respon inflamasi sehingga tidak berlebihan dan tidak berkepanjangan. Sel Treg (Treg) Foxp3 + sangat penting untuk mencegah autoimunitas dan peradangan yang tidak terkontrol, dan mereka memodulasi respons imun selama infeksi dan perkembangan kanker. Untuk mencapai hal ini diperlukan distribusi Treg yang luas dalam jaringan limfoid dan nonfoid, dan rekrutmen Treg yang efektif ke situs jaringan yang berbeda telah bermunculan sebagai titik pemeriksaan kunci yang mengontrol peradangan jaringan dalam autoimunitas, infeksi, dan pengembangan kanker, juga seperti dalam konteks penolakan penerimaan atau allograft. Selain itu, Treg secara fungsional berbeda, dan telah menjadi jelas bahwa beberapa keanekaragaman ini berkaitan dengan lokalisasi Treg ke situs jaringan tertentu. Telah dipaparkan definisi trauma, respon radang, manfaat dan mekanisme, klasifikasi serta aplikasinya dalam menjaga homeostasis pada manusia.

Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas soal berikut ini

1. Apakah yang dimaksud dengan trauma? Sebutkanlah contoh trauma benda tumpul dan trauma akibat benda tajam.
2. Jelaskan dengan jelas mengapa Ketika terjadi menyebabkan terjadinya reaksi radang?
3. Apakah yang dimaksud dengan reaksi radang atau inflamasi dan Komponen apa sajakah yang terlibat pada reaksi radang?
4. Apakah manfaat dari reaksi inflamasi? Sebutkan.
5. Apakah fungsi dari reaksi inflamasi?
6. Sebutkan istilah-istilah yang berkaitan dengan reaksi inflamasi berikut ini:
 - 6.a. Marginasi
 - 6.b. Ekstravasasi
 - 6.c. Kemotaksis
 - 6.d. SIRS
 - 6.e. Pus
 - 6.f. Syok
 - 6.g. Sepsis
7. Sebutkan jenis reaksi inflamasi dan jelaskan pula ciri dan mekanisme kerjanya.
8. Apakah yang dimaksud dengan reaksi inflamasi granulomatosa?
9. Sebutkan tanda utama inflamasi dan mekanisme patofisiologisnya.
10. Tolong dijelaskan tahapan reaksi inflamasi dan komponen apa saja yang berperan pada masing-masing tahapan tersebut.

Referensi:

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2004. Basic Immunology: Function and disorder and the immune system, Sccond edition, Elsevier, Shang hai.
- Baratawidjaja, K.G. 2004. Imunologi Dasar. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Bennett, C.L., Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly, TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD., 2001b. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 27(1):20-1.
- Bettelli, E, carrier, Y, Gao, W, Korn, T, Strom, T.B., Oukka, M, Weiner, H.L, Kuchroo, V.K., 2005a. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells., *Nature.* 441(7090):235-8.
- Bettelli, E., Dastrange, M., Oukka, M., 2005b. Foxp3 interacts with nuclear faktor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells, *Proc Natl Acad Sci.* 102(14):5138-43.
- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity, *Nat Immunol.* 8(4):345-50.
- Bogdan, C., 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide, *Methods Mol Biol.* 677:375-93.
- Colombo, M.P., and Trinchieri, G., 2002. Interleukin 12 in antitumor immunity and immunotherapy, *Cytokine Growth Faktor Review.* 13: 155 – 168.
- Couper, K.V., Blount, D.G., Riley, E.M., 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to infection, *J Immunol.* 180: 5771-5777.
- Curiel, T.J., 2007. Tregs and rethinking cancer immunotherapy, *J. Clin. Invest.* 117(5): 1157-74.

- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity*. 21: 137–148.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape, *Nature immunology*. 3(11): 991-8.
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology*. 6: 836-48.
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S., 2004. CD4Tregs and Immune control, *J. Clin Invest*. 114 (9):1209-17.
- Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting, *Cytokine Growth Faktor Rev*. 13: 95–109.
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., 2007. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape, *Immunology*. 121:1–14.
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D.R., Akdis, C.A., 2009. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells., *J Exp Med*. 206(12):2701-15.
- Knutson, K.L., Dang, Y., Lu, H., Lukas, J., Almand, B., Gad, E., Azeke, E., Disis, M.L., 2006. IL-2 Immunotoxin Therapy Modulates Tumor-Associated Regulatory T Cells and Leads to Lasting Immune-Mediated Rejection of Breast Cancers in neu-Transgenic Mice, *The J Immunol*. 177: 84–91.
- Kresno, S.B., 2000, *Imunologi: Dignosis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. UI: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lin, W. and Karin, M., 2007. A cytokines-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J. Clin. Invest*. 117(15):1175-83.

- Murphy, K.P., 2012. Janeway's Immunobiology, Garland Science, New York USA.
- Nelson, B.H., 2004. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance, *Jl.* 172: 3983–3988.
- Parihar, R., Nadella, P., Lewis, A., Jensen, R., Hoff, C.D., Dierksheide, J.E., 2004. A Phase I Study of Interleukin 12 with Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Faktor Receptor-2-Overexpressing Malignancies: Analysis of Sustained Interferon γ Production in a Subset of Patients, *Clin Kankerncer Res.* 10: 5027.
- Parmiani, G. and Lotze, M.T., 2002, Tumor Immunology: molecularly defined antigen and clinical application, Taylor and Francois, New York USA.
- Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I., Imboden, J.B., 2003. *Med. Immunol.*, tenth edition, Boston.
- Passerini, L., Allan, S.E., Battaglia, M., Nunzio, S.D., Alstad, A.N., Levings, M.K., Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., 2008. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 i n CD41CD251 regulatory T cells and CD41CD252 effector T cells, *International Immunology.* 20(3): 421–431.
- Ramos, H.J., Davis, A.M., Cole, A.G., Schatzel, J.D., Forman, J., Farrar, J.D., 2009. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon- α specifies human CD8 effector versus c e n t r a l memory T-cells fates, *Immunobiology.* 113(22):5516 – 5525.

BAB II

KOMPONEN PADA RESPON INFLAMASI

Dapat menjelaskan komponen seluler dan humoral yang terlibat pada respon inflamasi.

Dapat menjelaskan jenis dan karakteristik mediator inflamasi.

Dapat menjelaskan jenis dan karakteristik sitokin proinflamasi.

Dapat menjelaskan peranan system komplemen pada respon inflamasi.

Dapat menjelaskan jenis dan mekanisme aktivasi serta bentuk-bentuk kelainan komponen seluler pada respon inflamasi.

Dapat menjelaskan peran, fungsi dan mekanisme kerja kemokin pada respon inflamasi.

A. Pendahuluan

Peradangan adalah pertahanan penting tubuh terhadap jaringan yang rusak dan benda asing. Tujuan utama peradangan akut adalah untuk menghilangkan agen yang berbahaya, seperti mikroba atau sel mati. Setelah agen yang terluka dihilangkan, peradangan mereda. Meskipun proses inflamasi tampaknya memiliki efek merusak pada jaringan, yang terutama terbukti dalam kasus peradangan kronis, peradangan pada dasarnya bersifat protektif dan merupakan prasyarat untuk perbaikan dan regenerasi. Jika integritas jaringan dan homeostasis dipulihkan, peradangan hilang selama perbaikan. Namun, jika respons penyembuhan luka tidak teratur atau tidak terselesaikan dengan baik, peradangan dapat menyebabkan pengembangan fibrosis patologis, yang merusak fungsi jaringan normal dan akhirnya menyebabkan kegagalan organ.

B. Komponen Pembangun Respons Inflamasi

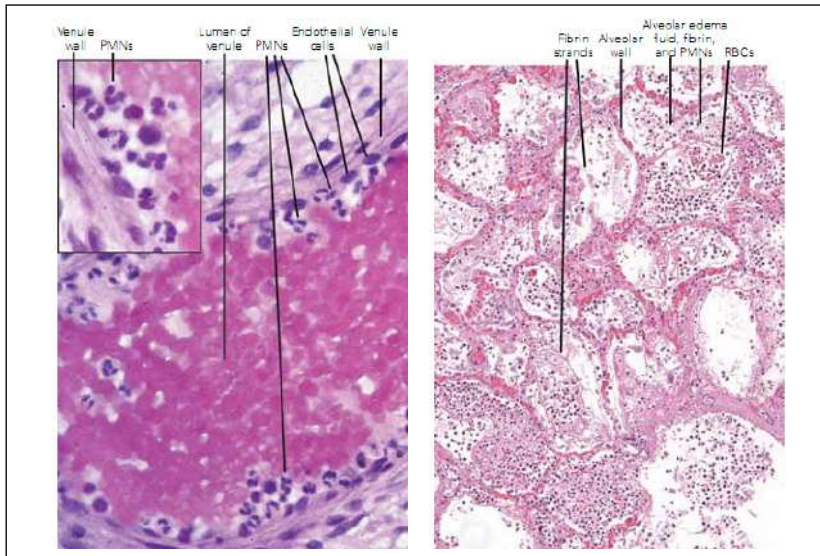
Respon inflamasi melibatkan berbagai komponen system imun, baik seluler maupun humoral.

Tabel 2.1. Jenis komponen yang terlibat pada reaksi inflamasi.

Jenis komponen	Komponen aktif	Contoh
Jaringan.	Pembuluh darah: endotel.	Menghasilkan mediator inflamasi misalnya NO.
Komponen humoral.	Protein plasma.	Globulin; matriks ekstraseluler; mediator inflamasi; mediator pengatur reaksi resolusi (mediator lipid).
	Sitokin.	Proinflamasi: IL-1, TNF-a.
	komplemen	C3a; C5a sebagai anafilatoksin/kemoatraktan.
Komponen seluler.	Netrofil.	Reaksi respon imun segera.
	Monosit.	Pada reaksi respon inflamasi yang lambat
	Mas sel Makrofag.	Mengeluarkan histamine; terutama pada reaksi inflamasi pada urtika/paparan allergen.

Respons peradangan terdiri dari sistem respons seluler dan humoral bawaan segera begitu terjadi cedera (seperti setelah paparan panas atau dingin, iskemia /reperfusi, trauma tumpul, dll), di mana tubuh mencoba mengembalikan jaringan ke keadaan preinjurnya. Di respon inflamasi akut, ada yang kompleks orkestrasi acara yang melibatkan kebocoran air, garam, dan protein dari kompartemen vaskular; aktivitas-tion sel endotel; interaksi perekat antara leukosit dan endotelium vaskular; pengerahan leukosit; aktivasi makrofag jaringan; tindakan pemberian trombosit dan agregasi mereka; pengaktifan dari komplemen; sistem pembekuan dan fibrinolitik; dan pelepasan protease dan oksidan dari fagositik sel, yang semuanya

dapat membantu mengatasi keadaan cedera. Apakah karena penyebab fisik atau kimia, organisme menular, atau sejumlah alasan lainnya yang merusak jaringan, ciri *in vivo* paling awal respon inflamasi akut adalah adhesi neutrofil (leukosit polimorfonuklear, PMN) untuk endotelium vaskular (“marginasi”) (Gambar 2.1).



Gambar 2.1. a. Perubahan awal dalam venula manusia yang terlibat dalam respon inflamasi akut. PMNs “meminggirkan” permukaan endotel dari persiapan venule untuk migrasi mereka masuk ke ruang ekstrasvaskular karena adhesi mereka permukaan endotel. b. Pneumonia bakteri akut (*Streptococcus pneumoniae*) di paru-paru manusia. Sebagian besar ruang alveolar dipenuhi.

PMN, untaian fibrin, cairan edema, dan sel darah merah, yang secara klinis mengakibatkan gangguan serius dengan pertukaran gas antara ruang udara dan kompartemen vaskular.

Respon inflamasi kronis didefinisikan sesuai dengan sifat sel-sel inflamasi yang muncul dalam jaringan. Definisi peradangan kronis tidak terkait dengan durasi respon inflamasi, meskipun secara umum respon inflamasi kronik memiliki rentang yang lebih panjang dari respon inflamasi akut. Pada respon inflamasi kronik terjadi proses resolusi respon inflamasi. Pembalikan atau resolusi dari respon inflamasi menyiratkan bahwa leukosit akan dihilangkan melalui lymphatics

atau dengan apoptosis (bunuh diri sel terprogram) dan bahwa respon inflamasi akut yang sedang berlangsung adalah tertambat. Akibatnya, selama resolusi meningkat permeabilitas pembuluh darah terbalik karena penutupan persimpangan ketat terbuka dan emigrasi PMN dari kompartemen darah berhenti. Baik di pembuluh darah dan kompartemen ekstrasvaskular, deposit fibrin adalah dimusnahkan oleh jalur yang mengarah ke aktivasi plasminogen (ke plasmin), yang menurunkan fibrin (lihat bagian pada “Komunikasi antara Cascades Inflamasi dan Cascade Koagulasi”). Puing sel dan sel darah merah (RBC) dalam komponen ekstrasvaskular kompartemen dihilangkan oleh fagositosis yang melibatkan makrofag jaringan.

B.1. Mediator inflamasi

Beberapa mediator inflamasi di antaranya ada yang diturunkan dari organisme yang menginvasi, ada yang dikeluarkan oleh jaringan yang rusak, dari enzim plasma, serta dari sel-sel darah putih. Beberapa mediator kimiawi yang penting untuk diketahui antara lain:

1. Histamin (dilepaskan oleh sel-sel setelah kerusakan jaringan dan merangsang vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler).
2. Lekotrien (dihasilkan dari membran sel dan meningkatkan kontraksi otot polos dan mendorong kemotaksis untuk netrofil).
3. Prostaglandin (dihasilkan dari membran sel dan meningkatkan vasodilatasi, permeabilitas vaskuler dan mendorong kemotaksis untuk netrofil).
4. Platelet aggregating factors (menyebabkan agregasi platelet dan mendorong kemotaksis untuk netrofil).
5. Kemokin (dihasilkan oleh berbagai sel dan berperan sebagai pengatur lalu lintas leukosit di lokasi inflamasi). Ada beberapa macam kemokin, misalnya: IL-8 (interleukin-8), RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted), MCP (monocyte chemoattractant protein).

6. Sitokin (dihasilkan oleh sel-sel fagosit di lokasi inflamasi dan berperan sebagai pirogen endogen yang memicu demam melalui hipotalamus, memicu produksi protein fase akut oleh hati, memicu peningkatan hematopoiesis oleh sumsum tulang sehingga terjadi leukositosis). Ada beberapa macam sitokin yaitu: IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6), TNF- α (tumor necrosis factor alpha).

Tabel 2.2. Jenis Mediator inflamasi utama pada respon inflamasi

Tipe mediator	Asal	Aktivitas
System enzim plasma: C3a System komplemen		Memacu degenerasi sel mas; kontraksi otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler.
& C5a	Sistem komplemen.	Memacu degranulasi sel mas; memacu kemotaksis netrofil & makrofag; kontraksi otot polos; peningkatan permeabilitas kapiler; aktivasi netrofil.
Bradikinin.	Kinin.	Nyeri; kontraksi otot polos; vasodilatasi; peningkatan permeabilitas vaskuler.
Peptide fibrin : heparin	Factor pembekuan darah.	Meningkatkan permeabilitas vaskuler; memacu kemotaksis netrofil dan makrofag.
Protein reaktif fase akut:		
C ₃ reaktif protein & Mannose binding lectin (MBL)	Hepatosit.	Fiksasi komplemen; opsonisasi.
Lintasan siklooksigenase:		

Prostaglandin.	Turunan fosfolipid membrane sel dari makrofag; netrofil dan sel mast.	Kemotaksis netrofil dan makrofag; kontraksi otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler.
Leukotriene	Turunan fosfolipid membrane sel dari makrofag; netrofil dan sel mast.	Kemotaksis netrofil dan makrofag; kontraksi otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler.
Produk lekosit:		
Histamine	Sel mast; basophil.	Otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler.
5-hidroksitriptamin	Sel mast; platelet.	Otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler.
Platelet activating Factor (PAF).	Platelet; sel mast; netrofil; monosit; makrofag.	Otot polos vaskuler; peningkatan permeabilitas vaskuler; induksi pelepasan mediator; aktivasi netrofil.

Mediator lain (dihasilkan akibat proses fagositosis). Ada beberapa mediator lain yaitu nitrat oksida, peroksida dan oksigen radikal. Oksigen dan nitrogen merupakan intermediat yang sangat toksik untuk mikroorganisme.

B.2. Sitokin proinflamasi

Sitokin merupakan salah satu komponen penting pada respon inflamasi, baik pada respon inflamasi akut maupun kronik. Istilah limfokin pada awalnya digunakan untuk menunjukkan produk limfosit, tetapi Cohen et al. menciptakan kata sitokin untuk menekankan pada titik bahwa faktor-faktor yang terlibat pada respon imun ini tidak perlu dibuat oleh satu sumber sel tertentu, yaitu lekosit, namun dihasilkan berbagai jenis sel dengan fungsi beragam. Ini adalah wawasan yang penting, karena banyak sitokin yang secara imunologis relevan dibuat oleh sel-sel yang bukan limfoid. Kemudian, istilah interleukin diperkenalkan untuk menekankan pentingnya faktor-faktor ini dalam komunikasi antara leukosit. Meskipun penunjukan ini tetap digunakan, namun hal itu juga tidak akurat, karena dalam kenyataan limfokin banyak terlibat pada berbagai jenis sel selain lekosit.

Sitokin dapat didefinisikan secara operasional sebagai polipeptida yang disekresikan oleh leukosit dan sel-sel lain yang bertindak terutama sel-sel non-hematopoietik, yang efeknya termasuk modulasi respon imun dan inflamasi. Namun, ada pengecualian yang jelas bahkan untuk definisi luas ini. Beberapa definisi membedakan sitokin dari hormon dan faktor pertumbuhan, yang berperan sebagai sel non-hematopoietik. Dengan demikian, sitokin biasanya ditandai sebagai faktor yang dibuat oleh lebih dari satu jenis sel dan bertindak secara lokal, sedangkan hormon disekresikan oleh sel khusus dan bertindak pada jarak pada sel target yang terbatas. Meskipun banyak sitokin bertindak secara lokal dengan cara autokrin atau parakrin, beberapa memang memasuki aliran darah dan dapat bertindak dengan cara endokrin yang khas. Akibatnya, batas antara sitokin dan hormon agak tidak jelas.

Tabel 2.3. Pengaturan respon inflamasi akut

	Factor	Target
Sitokin	IL-4, IL-10, IL-12	Stabilisasi Ikb dan mereduksi aktivasi NF-kB.
Inhibitor protease	SLPI, TIMP-1, aPI	Inhibitor protease serin dan nonserin.
Enzim antioksidan	SOD, katalase, glutathion peroksidase	Merubah O ₂ jadi H ₂ O ₂ Menghancurkan H ₂ O ₂ Mengkatalisis pemecahan H ₂ O ₂ menjadi H ₂ O.
Glukokortikoid		Diverse
Kinase	Hidrolisis kinin.	Bradykinin
Fosfatase	Memindahkan fosfatase dari protein.	Factor transkripsi.
Factor transkripsi	STAT3, SOCS3	Mengeblok aktivasi gene untuk mediator proinflamator.

Dari semua sitokin dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh system imun, TGF-b dan IL-6 adalah dua sitokin fibrogenik utama. Pada respon inflamasi akut sitokin menduduki peran penting. Beberapa

jenis sitokin terlibat langsung pada respon inflamasi. Beberapa sitokin yang terlibat pada pengaturan respon inflamasi disajikan pada Tabel.

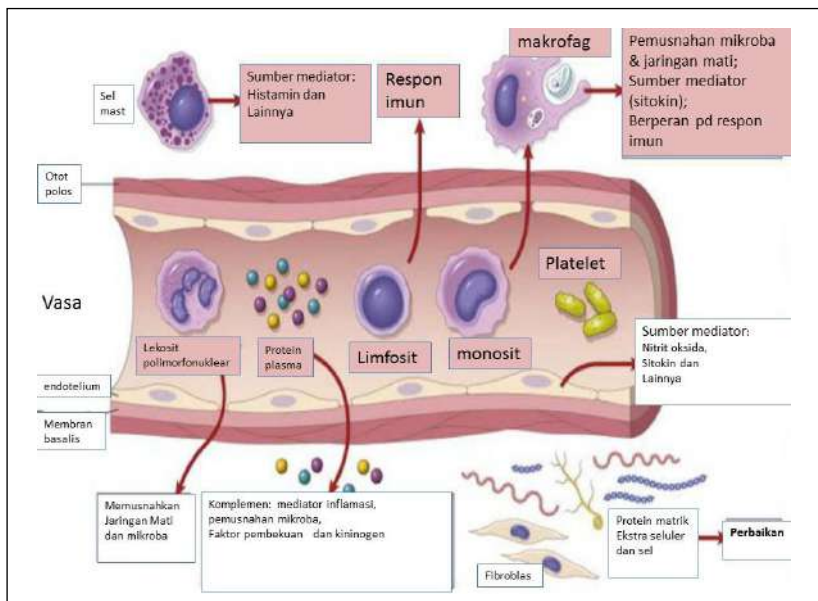
Tabel 2.4. Sitokin terlibat pada respon inflamasi

Sitokin :	Asal	Aktivitas
IL-1	Fagosit mono-nuclear	Mengaktifkan inflamasi dan koagulasi; memacu hati menghasilkan protein fase akut.
IL-6	Fagosit mono-nuclear; monosit; endotel; limfosit.	Memacu fase akut protein.
IL-8	Fagosit mono-nuclear; monosit; endotel; limfosit.	Memacu fase akut protein; memacu kemotaksis netrofil.
IL-17		
TNF	Fagosit mono-nuclear; sel T.	Meningkatkan fase akut proten; mengaktifkan inflamasi dan koagulasi.
IFN a,b,g		

TGF- β 1 berperan utama dalam fibrosis, memberikan kontribusi untuk masuknya dan aktivasi sel inflamasi serta aktivasi sel otot polos. TGF- β diproduksi oleh sel-sel makrofag dan sel satelit, yang mengatur transkripsi gen kolagen 1 (I) dan 2 (I) dan menginduksi ekspresi TIMP-1, penghambat jaringan MTPs yang melibatkan degradasi incollagen. Terlebih lagi TGF- β menginduksi mRNA-nya sendiri dan membentuk kunci otokrin dan paracrine utama untuk mempertahankan tingkat tinggi sitokin ini di tempat-tempat lokal cedera dan/atau peradangan. IL-6 yang diproduksi oleh hati SC dari hati normal atau sirosis, itu meningkatkan ekspresi TGF- β dalam HSC dari pasien sirosis. Dengan demikian, meningkatkan aksi fibrogenik TGF- β . Mekanisme molekuler dimana TGF- β meningkatkan regulasi gen kolagen tipe I belum sepenuhnya didefinisikan. Namun, karya terbaru menunjukkan bahwa intermediet oksigen reaktif secara umum, dan H₂O₂ khususnya, adalah mediator penting dari tindakan TGF- β di HSC.

B.3. Komponen seluler dan humoral respon inflamasi

Disamping mediator inflamasi dan kemokin, masih banyak komponen yang terlibat pada reaksi respon inflamasi. Komponen yang terlibat pada respon inflamasi disajikan pada Gambar.2.2.



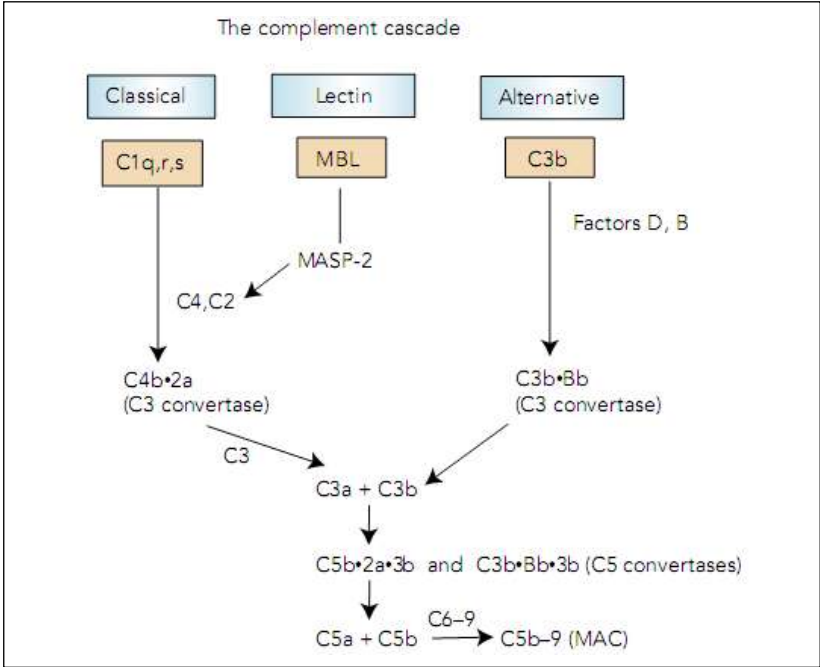
Gambar 2. 2. Komponen-komponen yang terlibat pada reaksi inflamasi.

Reaksi pada respon inflamasi melibatkan banyak komponen. Komponen-komponen yang terlibat pada respon inflamasi antara lain komponen jaringan atau organ, yaitu (i) pembuluh darah (vasa), (ii) komponen humoral yaitu zat-zat yang larut dalam cairan ekstra seluler baik berupa protein plasma (C-reaktif protein), system komplemen dan protein matrik ekstra seluler/molekul adesi dan (iii) komponen seluler meliputi lekosit, neutrophil, monosit, sel mas/basofil, eosinophil, makrofag, endotel, fibroblast, epitel dan limfosit.

C. Sistem Komplemen, C Reaktif Protein dan Respons Inflamasi

Komplemen salah satu komponen humoral pada pengaturan respon inflamasi akut dan respon inflamasi kroik. Sistem komplemen

adalah bagian penting dari sistem kekebalan tubuh bawaan memberikan perlindungan secara resmi terhadap invasi agen infeksi, seperti bakteri, virus, dan protozoa. Perannya dalam bawaan kekebalan adalah untuk menghasilkan produk yang aktif secara biologis dari jalur aktivasi komplemen, hasil-dalam mediator proinflamasi yang akan memanggil PMN serta meningkatkan produksi opsonik (fagocytosis) dan faktor litik untuk bakteri (C5b-9, membrane attack complex [MAC]) dan sel berinti. Tiga jalur aktivasi komplemen ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Kaskade komplemen, termasuk ketiganya jalur aktivasi, konversi C3 dan C5, dan produk aktivasi pelengkap utama.

1. Jalur klasik. Jalur klasik adalah diaktifkan secara tradisional dengan kehadiran kompleks imun IgG atau IgM. Aktivasi komplemen pertama (C1q, r, s) menjadi subunit aktif berupa enzim aktif, dengan target menjadi C4 dan C2, menghasilkan produk fragmentasi (C4a, C4b, C2a, C2b), beberapa di antaranya membentuk C4b • 2a kompleks, yang merupakan C3 convertase

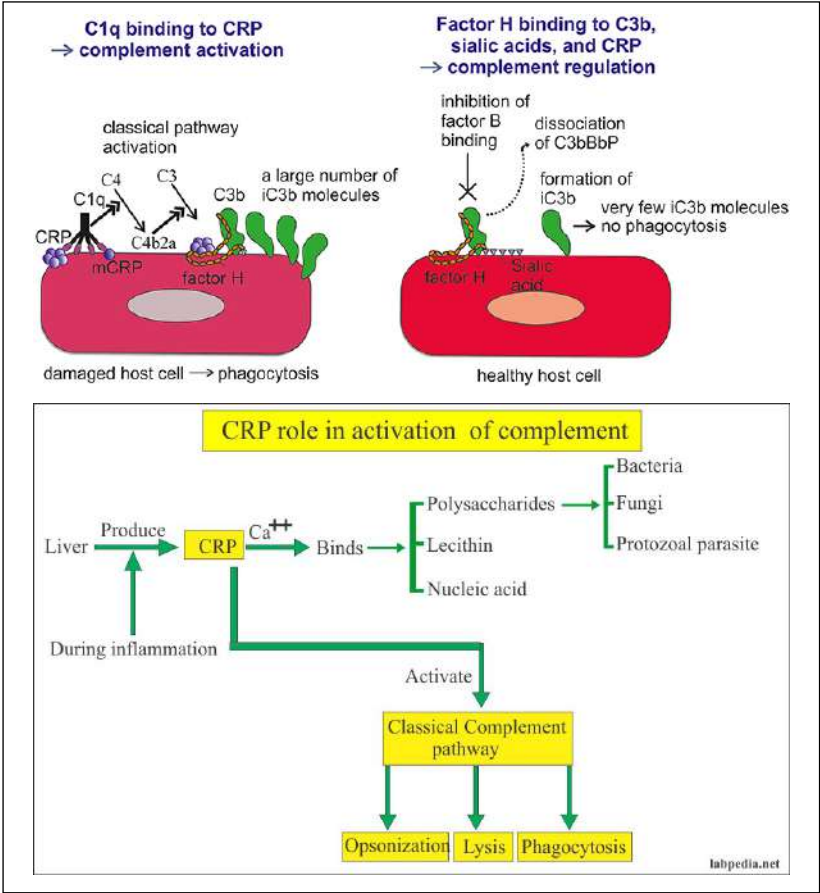
yang memotong C3 menjadi C3a dan C3b. C3b dapat ditambahkan ke C4b • 2a kompleks untuk membentuk kompleks, C4b • 2a • 3b, yang merupakan a C5 convertase yang dapat mengkonversi C5 ke C5a dan C5b.

2. Jalur lektin atau MBL. Jalur kedua aktivasi komplemen adalah jalur lektin yang melibatkan mannose-binding lektin (MBL), suatu “kumpulan,” plasma yang mengikat karbohidrat terkait mannose hadir di permukaan virus dan bakteri. Ini mengarah ke aktivasi serine protease-2 terkait mannose (MASP-2), a serine protease yang memiliki kemampuan (seperti C1q, r, s) untuk berinteraksi dengan C4 dan C2 untuk membentuk Case convertase (C4b • 2a).
3. Jalur alternative. Jalur ketiga aktivasi adalah jalur komplemen asli yang dapat diaktifkan oleh keberadaan C3b yang, saat berinteraksi dengan fac-tor B dan D, membentuk kompleks, C3b • Bb, yang memiliki Aktivitas konversi C3 yang menghasilkan C3a dan C3b. Penambahan molekul C3b lain menghasilkan Konversi C5 dari jalur alternatif, C3b • Bb • 3b. C5a mengkonversi memotong C5 ke C5a dan C5b. C5b dapat berinteraksi dengan protein komplemen terminal, C6–9, untuk membentuk kompleks C5b – 9 (MAC).

Tambahan untuk jalur tradisional aktivitas komplemen ini, protease serin lain yang tidak terkait dengan Sistem dapat berinteraksi langsung dengan C3 atau C5 membentuk produk aktivasi komplemen (C3a, C3b, C5a, C5b). Misalnya, plasmin dapat berinteraksi dengan C3 dan menginisiasi perubahan pada C3 untuk menghasilkan C3a dan C3b yang aktif. Ada beberapa program stimulasi lanjutan (seperti elastase hadir dalam neutrofil dan protease hadir dalam makrofag) yang akan kemudian berinteraksi langsung dengan C5 untuk menghasilkan C5a dan C5b. Selain itu, trombin memiliki kemampuan untuk bertindak dengan C5 untuk menghasilkan produk aktivasi yang sama.

Jalur aktivasi komplemen berada di bawah kontrol yang sangat kaku dan ketat, berdasarkan pada “peraturan aktivasi protein

komplemen aktif pada inflammatory-C reactive protein ”(CRPs) yang ada dalam plasma dan pada permukaan sel. CRP ini secara ketat mengatur sistem komplemen, untuk membatasi pembentukan produk aktivasi komplemen atau membentuk protein pelindung agar produk aktivasi komplemen tidak membawa kerusakan sel.



Gambar 2.4. Mekanisme aktifasi komplemen oleh CRP (c reaktif protein) pada reaksi inflamasi. Protein C reaktif yang dihasilkan oleh hepatosit akibat stimulasi sitokin prinflamasi (IL-1, TNF-a), kemudian melakukan aktivasi komplemen melalui jalur klasik, sehingga berujung pada opsonisasi, lisis dan fagositosis terhadap patogen.

Beberapa komplemen dimediasi gangguan manusia, seperti nokturnal paroksismal hemoglobinemia, mengakibatkan hemolisis intensif sel darah merah karena cacat pada dua CRPs. Komplemen

anaphylatoxins adalah peptida kecil (<10 kDa) dan terdiri dari C3a, C4a, dan C5a. Yang paling melimpah dari komplemen anafilatoksin adalah C3a karena C3 adalah komplemen protein dalam konsentrasi tertinggi dalam plasma. C3a tampaknya memiliki aktivitas biologis utama sebagai inisiasi pelepasan histamin dari sel mast, yang kemudian menyebabkan peningkatan vasopermeabilitas di daerah setempat daerah. C3b adalah produk opsonik utama yang dihasilkan oleh sistem komplemen dan bereaksi dengan reseptor pada a berbagai sel dan mikroorganisme yang berbeda untuk dibawa tentang fagositosis yang sangat meningkat dan intraseluler pembunuhan mikroba. Hanya ada sedikit manusia dengan kekurangan C3 lengkap dan, dengan demikian, mereka sangat rentan terhadap infeksi bakteri yang mengancam jiwa tions. Peran C4a tidak dipahami dengan baik.

C5a adalah anaphylatoxin yang sangat kuat, dalam sangat rendah konsentrasi nanomolar, dapat berinteraksi dengan reseptor pada sel fagosit, terutama neutrofil, baik untuk membawa priming mereka untuk selanjutnya ditingkatkan tanggapan di hadapan stimulus bersama atau untuk membawa tentang aktivasi langsung sel fagosit dengan cara menginduksi kemotaksis, respons kalsium intraseluler, generasi spesies oksigen reaktif ($\bullet O_2$, H_2O_2), pelepasan enzim, dan berbagai tanggapan lainnya, semuanya cenderung berfungsi sebagai pelindung di sel local dan membawa akumulasi neutrofil di area inflamasi. Fungsi utama adalah memuat dan membunuh mikroorganisme. Dalam beberapa kasus, berlebihan jumlah C5a dihasilkan seperti dalam sepsis dan dalam auto-penyakit kekebalan tubuh (seperti rheumatoid arthritis dan systemic lupus erythematosus [SLE]). Dalam kasus-kasus ini, masalah besar dapat muncul seperti parallaxis neutrofil karena generasi C5a berlebihan dan priming dari makrofag untuk ditekankan dan respons inflamasi berlebihan selama sepsis. Itu produk akhir dari urutan aktivasi komplemen, C5b – 9 (MAC), menempel pada permukaan yang dilapisi antibody bakteri, menyebabkan kerusakan sitolitik mereka. Dalam gangguan autoimun

di mana ada anti-bodi yang dapat bereaksi dengan epitop pada permukaan sel berinti, dapat terjadi lisis sel. C5b – 9 terlarut memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan sel endotel untuk membawa perintah aktivasi tentang mereka dengan pembentukan sitokin dan kemokin yang mudah bereaksi. Akhirnya, C5b – 9 merupakan faktor pelindung penting yang menyebabkan lisis Bakteri gram negatif.

D. Komponen Seluler dan Respon Inflamasi

Komponen seluler terlibat pada respon inflamasi antara lain endotel vaskuler, sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (lekosit), sel pembeku darah (platelet) dan sel penunjang yang lain antara lain fibroblast.dan sel epitel, Respon inflamasi umumnya terjadi pada trauma/injuri, infeksi (akut, sepsis), penyakit autoimun (asma, SLE, sistik fibrosis, rematoid arthritis), alergi (urtika, anafilaksis), penuaan/aging (aterosklerosis, aterogenik, alzeimer) dan neoplasma/karsinogenesis.

Tabel 2.5. Komponen seluler dan perannya pada respon inflamasi.

Jenis sel	Fungsi/peran	Keterangan
Lekosit.	Mengeluarkan mediattor dan interleukin proinflamasi serta sebagai efektor (Fagosit).	Melakukan fagositosis pathogen / mikroorganisme penyebab umunya bakteri. Pada infeksi salmonella tiposa jumlahnya menurun.
Monosit.	Mengeluarkan mediator inflamasi pada respon inflamasi kronik dan efektor.	Salah satu ciri peradangan kronik.
Neutrophil.	Mengeluarkan mediator inflamasi pada fase kronik dan efektor, pembersih debris.	Salah satu ciri peradangan akut atau peradangan kronik eksaserbasi akut, meningkat pada sepsis dan pada luapan sitokin.
Basophil / mast sel.	Megeluarkan mediator (granula basofilik) dan membangkitkan reaksi alergi.	Granula basofilik banyak mengandung histamine, memperantarai Reaksi peradangan dan alergi. Apabila mast sel berinteraksi dengan C3a, akan melepaskan histamine.

Eosino-phil.	Mengeluarkan mediator histamine untuk membangkitkan reaksi alergi dan peningkatan jumlah IgE.	Pada infeksi parasite terutama cacing jumlahnya meningkat, termasuk juga pada asma alergi (autoimunitas).
Limfosit.	Inflamasi kronik dan respon imun spesifik pengganti reaksi inflamasi.	Terlibat pada respon inflamasi kronik yang akan beresolusi menuju repon imun adaptif
Makrofag.	Mengeluarkan sitokin prinflamasi, sebagai APC dan efektor.	Memperantarai reaksi inflamasi menuju respon imunitas spesifik. Banyak terdapat pada radang granulomatosa.
Sel NK.	Sebagai efektor, APC dan menghasilkan sitokin pronflamasi.	Memusnahkan mikroorganisme pathogen termasuk sel kanker.
Endotel.	Menghasil cemokin dan molekul adesi, mengaktifkan platelet dan memperantarai diapedesis neutrophil.	Banyak terlibat pada reaksi radang aterogenesis.
Epitel.	Sebagai APC/sen dendritic, membantu penutupan luka.	Membantu penutupan luka pada reaksi resolusi radang.
Fibroblast.	Pembentukan jaringan ikat dan fibrosis pada radang kronik.	Deformitas jaringan dan gangguan fungsi organ misalnya pada SLE, RA dan hepatitis kronik.

D.1. Gangguan aktivasi sel mast/basophil dan Inflamasi

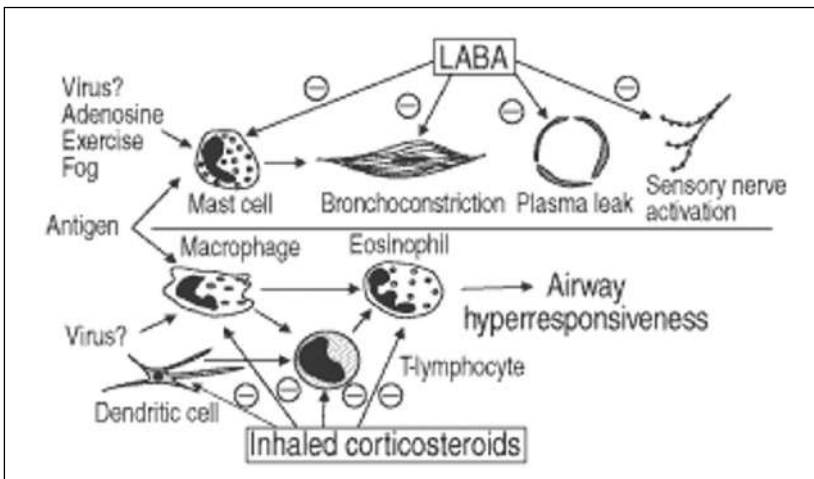
Mast sel/basophil merupakan komponen penting seluler untuk reaksi inflamasi. Histamin dan serotonin yang dihasilkan oleh mast cell dan atau basophil memiliki aktivitas biologis dan farmakologis yang luas.

1. Mast cell activation disorders (MCAD) atau Gangguan aktivasi sel mast (GASM) adalah spektrum gangguan kekebalan yang tidak terkait dengan infeksi patogen dan melibatkan gejala serupa yang muncul dari perantara sel mast yang disekresikan, tetapi sedikit berbeda dalam patofisiologi, pendekatan pengobatan, dan

gejala yang membedakannya Klasifikasi gangguan aktivasi sel mast ditetapkan pada tahun 2010.

2. Penyakit alergi. Alergi dimediasi melalui pensinyalan IgE yang memicu degranulasi sel mast.

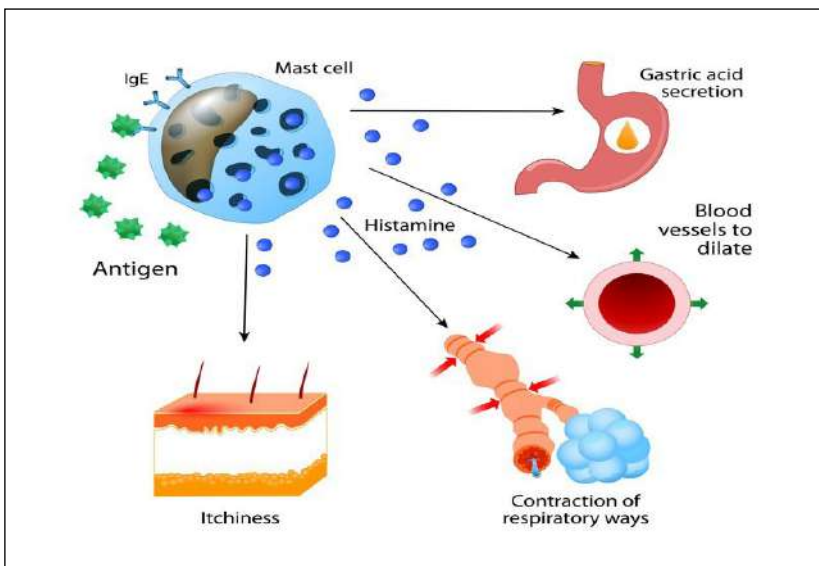
Banyak bentuk alergi kulit dan mukosa dimediasi sebagian besar oleh sel mast; sel mast memainkan peran sentral dalam asma, eksim, gatal (dari berbagai penyebab), dan rinitis alergi dan konjungtivitis alergi. Gambaran peranan obat radang, kortikosteroid, terhadap aktivitas seluler, mast sel, eosinophil dan makrofag, komponen respon inflamasi.



Gambar 2.5. Peranan Laba (*long acting bronchodilator*) dan kortikosteroid dalam mempengaruhi komponen seluler (*mast sel, makrofag dan eoinofil*) respon inflamasi pada asma. Kortikosteroid menghambat pelepasan granula basophil, histamine menurun, menurunkan edema pada bronkiolus.

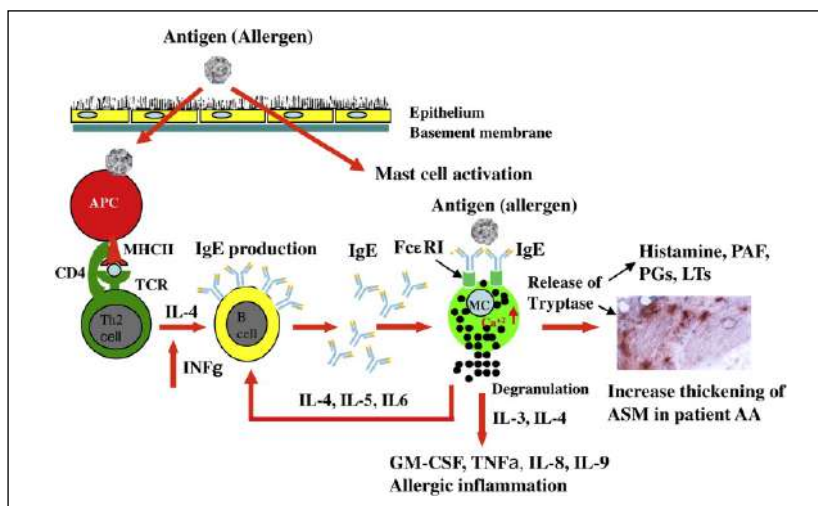
Obat antihistamin bertindak dengan memblokir aksi histamin pada ujung saraf. Obat-obatan berbasis kromoglikat (natrium kromoglikat, nedokromil) memblokir saluran kalsium yang penting untuk degranulasi sel mast, menstabilkan sel dan mencegah pelepasan histamin dan mediator terkait. Antagonis leukotrien (seperti montelukast dan zafirlukast) menghambat aksi mediator leukotrien dan semakin banyak digunakan dalam

penyakit alergi. Kalsium memicu sekresi histamin dari sel mast setelah sebelumnya terpapar dengan sodium fluoride. Proses sekretori dapat dibagi menjadi langkah aktivasi fluoride dan langkah sekresi yang diinduksi kalsium. Diamati bahwa langkah aktivasi fluoride disertai dengan peningkatan kadar siklik adenosin monofosfat (cAMP) dalam sel. Level cAMP yang tinggi bertahan selama pelepasan histamin. Lebih lanjut ditemukan bahwa katekolamin tidak secara nyata mengubah pelepasan histamin yang diinduksi oleh fluoride. Juga dikonfirmasi bahwa langkah kedua, tetapi bukan yang pertama, langkah dalam sekresi histamin yang diinduksi oleh sodium fluoride dihambat oleh theophilin. Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler adalah hasil dari tipe reseptor H1 dan H2. Stimulasi histamin mengaktifkan siklosase adenilat yang sensitif terhadap histamin (H2), dan ada peningkatan yang cepat dalam seluler [cAMP] yang terlibat dalam aktivasi transportasi H⁺ dan perubahan terkait lainnya dari sel oxyntic.



Gambar 2.6. Aktivasi mastosit dan pelepasan mediator histamine beserta efek biologis histamine. Penggunaan obat-obat antihistamin bermanfaat untuk mengatasi kelainan urtika, hipersekresi asam lambung, asma dan syok anafilaksis.

3. Anafilaksis. Dalam anafilaksis (reaksi sistemik yang parah terhadap alergen, seperti kacang-kacangan, sengatan lebah, atau obat-obatan), degranulasi sel mast di seluruh tubuh menyebabkan vasodilatasi dan, jika parah, gejala syok yang mengancam jiwa. Histamin adalah zat vasodilatasi yang dilepaskan selama anafilaksis.
4. Autoimunitas. Sel mast dapat terlibat dalam patologi yang terkait dengan autoimun, gangguan inflamasi pada sendi. Mereka telah terbukti terlibat dalam perekrutan sel-sel inflamasi ke sendi (mis., Arthritis reumatoid) dan kulit (mis., Pemfigoid bulosa), dan aktivitas ini bergantung pada antibodi dan komponen pelengkap.



Gambar.2.7. Peranan sel mast pada reaksi alergi inflamatorik. Mast cell yang diaktifasi oleh alergen baik melalui jalur langsung (alergen ke mast cell) maupun melalui jalur APC (respon imun adaptif-IgE) dalam melepaskan mediator inflamasi meliputi histamine, platelet activating factor (PAF), prostaglandin, dan leukotriene dan sitokin untuk mengaktifkan sel B.

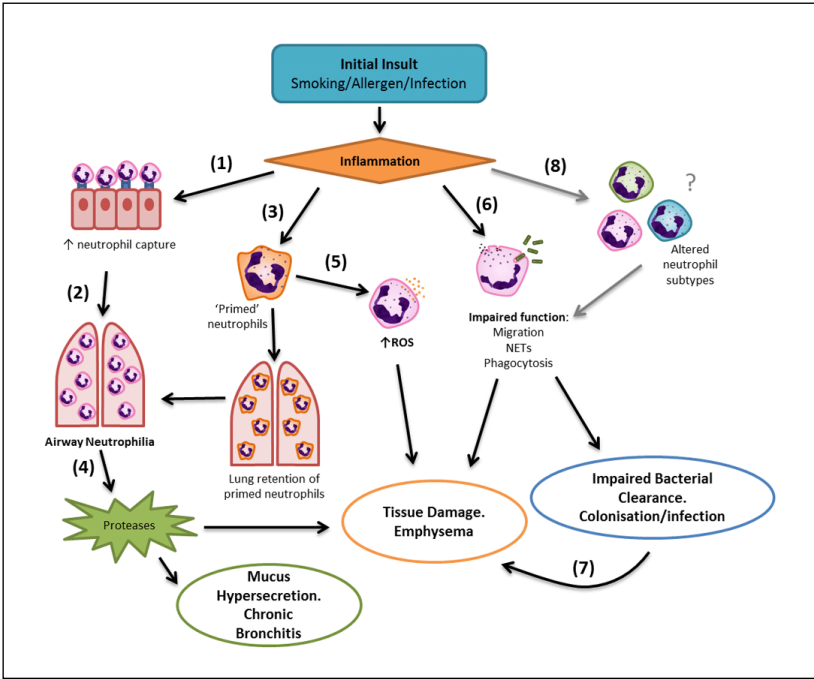
Bentuk gangguan lain pada sel mast adalah mastositis, mastositoma dan sindroma aktivasi sel mast.. Mastositis adalah kelainan sel mast klonal langka yang melibatkan terlalu banyak sel mast (mastosit) dan prekursor sel mast CD34 +. Mutasi pada c-Kit

berhubungan dengan mastositosis. Mastositoma, atau tumor sel mast, dapat mengeluarkan produk degranulasi dalam jumlah berlebihan. Mastositoma sering terlihat pada anjing dan kucing. Gangguan neoplastik lainnya yang terkait dengan sel mast termasuk sarkoma sel mast dan leukemia sel mast. Sindrom aktivasi sel mast atau mast cells activation syndroms (MCAS) adalah gangguan kekebalan idiopatik yang melibatkan degranulasi sel mast berulang dan berlebihan dan yang menghasilkan gejala yang mirip dengan gangguan aktivasi sel mast lainnya. Sindrom ini didiagnosis berdasarkan empat set kriteria yang melibatkan respons pengobatan, gejala, diagnosis banding, dan biomarker degranulasi sel mast.

D.2. Gangguan Aktivasi Neutrofil dan Reaksi Inflamasi

Neutrofil menghasil mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi yang berperan penting pada reaksi inflamasi.

Neutrofil (juga dikenal sebagai neutrosit) adalah jenis granulosit paling banyak dan jenis sel darah putih paling banyak (60% hingga 70%). Neutrofil membentuk bagian penting dari sistem kekebalan tubuh bawaan. Neutrofil terbentuk dari sel-sel induk di sumsum tulang dan dibedakan menjadi subpopulasi dari pembunuh neutrofil dan cager neutrofil. Sel ini berumur pendek dan sangat motil, atau bergerak, karena mereka dapat memasuki bagian jaringan di mana sel/ molekul lain tidak bisa. Neutrofil dapat dibagi lagi menjadi neutrofil tersegmentasi dan neutrofil berpita (atau pita). Neutrofil membentuk bagian dari keluarga sel polimorfonuklear (PMN) bersama dengan basofil dan eosinophil. Nama neutrofil berasal dari pewarnaan karakteristik hematoklin dan eosin (H&E) sediaan histologis atau sitologi. Sedangkan sel darah putih basofilik berwarna biru tua dan sel darah putih eosinofilik berwarna merah terang, neutrofil menodai warna merah muda netral. Biasanya, neutrofil mengandung nukleus yang dibagi menjadi 2-5 lobus.

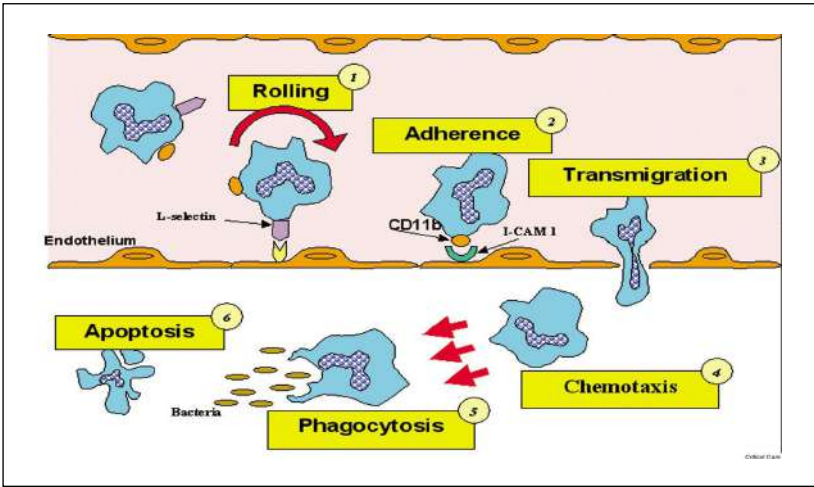


Gambar 2.8. Peranan neutrophil pada respon inflamasi akibat paparan rokok. Peradangan dari paparan awal (1) meningkatkan ekspresi molekul penangkap pada epitel bronkus dan molekul adhesi pada neutrofil, (2) meningkatkan migrasi neutrofil ke dalam paru-paru yang meradang, menghasilkan neutrofilia saluran napas. (3) Proses priming neutrofil. (4) Pelepasan protease dari neutrofil jalan napas selama migrasi, pelepasan perangkap ekstraseluler neutrofil atau neutrophil extracellular traps (NET), atau fagositosis frustrasi berkontribusi terhadap degradasi elastin dan pengembangan emfisema. Neutrofil elastase juga dapat menyebabkan hipersekresi lendir, berkontribusi terhadap perkembangan bronkitis kronis. (5) Peningkatan spesies oksigen reaktif atau reactive oxygene superfamily (ROS) yang dilepaskan dari neutrofil prima, dan lebih lanjut berkontribusi terhadap kerusakan jaringan di dalam paru-paru. (6) Gangguan fungsi neutrofil meningkatkan potensi kerusakan jaringan melalui pelepasan protease yang berlebihan atau gangguan pembersihan bakteri, meningkatkan kerentanan terhadap kolonisasi bakteri atau infeksi akut. (7) Kolonisasi bakteri semakin mempertinggi peradangan paru, meningkatkan potensi kerusakan jaringan. (8) Secara spekulatif, peradangan, hipoksia atau tekanan fisik dapat mengubah populasi neutrofil, menghasilkan sub tipe neutrofil dengan fenotipe yang berbeda dan fungsi yang berubah yang selanjutnya berkontribusi terhadap kerusakan jaringan lokal dan gangguan pembersihan bakteri.

Neutrofil adalah jenis fagosit dan biasanya ditemukan dalam aliran darah. Selama fase awal (akut) peradangan, terutama sebagai akibat dari infeksi bakteri, paparan lingkungan, dan beberapa kanker, neutrofil adalah salah satu responden pertama dari sel-sel inflamasi yang bermigrasi ke lokasi peradangan. Neutrofil bermigrasi melalui pembuluh darah, kemudian melalui jaringan interstitial, mengikuti sinyal kimia seperti Interleukin-8 (IL-8), C5a, fMLP, Leukotriene B4 dan H₂O₂ dalam proses yang disebut chemotaxis. Mereka adalah sel-sel dominan dalam nanah, yang menyebabkan bentuk keputihan/kekuningan. Neutrofil direkrut ke lokasi cedera dalam beberapa menit setelah trauma dan merupakan ciri khas peradangan akut; Namun, karena beberapa patogen tidak dapat dicerna, mereka dapat tidak dapat menyelesaikan infeksi tertentu tanpa bantuan jenis sel kekebalan lainnya.

1. Aktivitas kemotaksis netrofil

Neutrofil menjalani proses yang disebut kemotaksis melalui gerakan amoeboid, yang memungkinkan mereka untuk bermigrasi ke tempat infeksi atau peradangan. Reseptor permukaan sel memungkinkan neutrofil untuk mendeteksi gradien molekul kimia seperti interleukin-8 (IL-8), interferon gamma (IFN- γ), C3a, C5a, dan Leukotriene B4, yang digunakan sel-sel ini untuk mengarahkan jalur migrasi mereka. Neutrofil memiliki berbagai reseptor spesifik, termasuk reseptor untuk komplemen, sitokin seperti interleukin dan IFN- γ , kemokin, lektin, dan protein lainnya. Netrofil juga mengekspresikan reseptor untuk mendeteksi dan menempel ke endotelium dan reseptor Fc untuk opsonin.



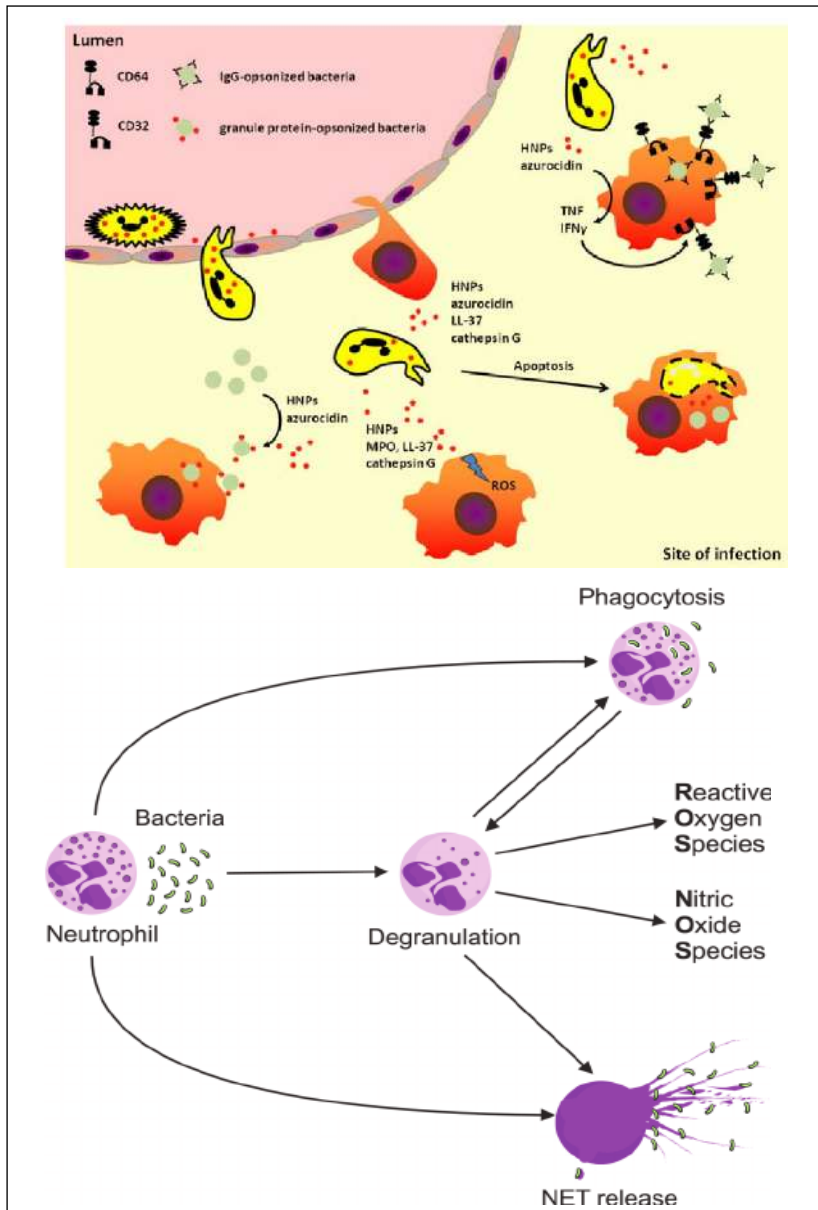
Gambar 2.9. Mekanisme kemotaksis neutrofil

Pada leukosit yang merespon kemoattractan, polaritas seluler diatur oleh aktivitas Rhos guanosine triphosphatases (Rho GTPases) kecil dan 3-kinase phosphoinositide (PI3Ks). Dalam neutrofil, produk lipid dari PI3Ks mengatur aktivasi Rho GTPases dan diperlukan untuk pergerakan sel. Mereka menumpuk secara asimetris ke membran plasma di ujung terdepan sel terpolarisasi. Mengatur spasial Rho GTPases dan mengatur tepi sel terdepan, PI3Ks dan produk lipidnya dapat memainkan peran penting dalam membangun polaritas leukosit, sebagai molekul pengarah yang memberi tahu sel tempat bergerak. Telah ditunjukkan pada tikus bahwa dalam kondisi tertentu neutrofil memiliki tipe perilaku migrasi spesifik yang disebut sebagai neutrofil “berkerumun” di mana mereka bermigrasi dengan cara yang sangat terkoordinasi dan berakumulasi serta berkelompok ke tempat peradangan.

2. Fungsi antimikroba neutrophil

Menjadi sangat motil, neutrofil cepat berkumpul pada fokus infeksi, tertarik oleh sitokin yang diekspresikan oleh endotelium teraktivasi, sel mast, dan makrofag. Neutrofil mengekspresikan dan

melepaskan sitokin, yang pada gilirannya memperkuat reaksi inflamasi oleh beberapa jenis sel lainnya.



Gambar 2.10. Mekanisme anti-mikrobal dari neutrophil. Tiga mekanisme antimicrobial (i) melepaskan NET (neutrophil extracellular traps), (ii) melepaskan granula yang mengandung proteolitik (ROS,NOS) dan (iii) fagositosis dan (iv) Mengaktifkan efektor lain dengan melepas sitokin.

Selain merekrut dan mengaktifkan sel-sel lain dari sistem kekebalan tubuh, neutrofil memainkan peran kunci dalam pertahanan garis depan melawan patogen yang menyerang. Neutrofil memiliki tiga metode untuk menyerang mikroorganisme secara langsung: fagositosis (konsumsi), degranulasi (pelepasan anti mikroba terlarut), dan pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil atau neutrophil extracellular traps (NET).

Perangkap ekstraseluler neutrophil atau neutrophil extracellular traps.

Pada tahun 2004, Brinkmann dan rekannya menggambarkan pengamatan yang mencolok bahwa aktivasi neutrofil menyebabkan pelepasan struktur DNA seperti web; ini merupakan mekanisme ketiga untuk membunuh bakteri. Traps ekstraseluler neutrofil (NET) ini terdiri dari jaringan serat yang tersusun dari kromatin dan serin protease yang memerangkap dan membunuh mikroba ekstraseluler. Disarankan bahwa NET memberikan konsentrasi lokal yang tinggi dari komponen antimikroba dan mengikat, melucuti, dan membunuh mikroba yang terlepas dari penyerapan fagositik. Selain kemungkinan sifat antimikroba, NET dapat berfungsi sebagai penghalang fisik yang mencegah penyebaran patogen lebih lanjut. Menjebak bakteri mungkin menjadi peran yang sangat penting untuk NETs dalam sepsis, di mana NETs terbentuk di dalam pembuluh darah. Baru-baru ini, NETs terbukti berperan dalam penyakit inflamasi, karena NETs dapat dideteksi pada preeklampsia, gangguan inflamasi terkait kehamilan di mana neutrofil diketahui diaktifkan. Selain itu, NETs diketahui menunjukkan efek pro-trombotik baik in vitro dan in vivo.

3. Fungsi Fagositosis Neutrofil

Neutrofil adalah fagosit, yang mampu mencerna mikroorganisme atau partikel. Agar target dapat dikenali, target harus dilapisi opsonin

— proses yang dikenal sebagai opsonisasi antibodi. Mereka dapat menginternalisasi dan membunuh banyak mikroba, masing-masing peristiwa fagosit mengakibatkan pembentukan fagosom di mana spesies oksigen reaktif dan enzim hidrolitik dikeluarkan. Konsumsi oksigen selama generasi spesies oksigen reaktif telah disebut “ledakan pernapasan”, meskipun tidak terkait dengan respirasi atau produksi energi. ledakan pernapasan melibatkan aktivasi enzim NADPH oksidase, yang menghasilkan superoksida dalam jumlah besar, spesies oksigen reaktif. Superoksida meluruh secara spontan atau dipecah melalui enzim yang dikenal sebagai superoksida dismutases (Cu/ZnSOD dan MnSOD), menjadi hidrogen peroksida, yang kemudian dikonversi menjadi asam hipoklorida (HClO), oleh enzim hijau myeloperoxidase heme. Diperkirakan bahwa sifat bakterisida HClO cukup untuk membunuh bakteri yang difagositosis oleh neutrofil, tetapi ini mungkin merupakan langkah yang diperlukan untuk aktivasi protease. Meskipun neutrofil dapat membunuh banyak mikroba, interaksi neutrofil dengan mikroba dan molekul yang dihasilkan oleh mikroba sering mengubah pergantian neutrofil. Kemampuan mikroba untuk mengubah nasib neutrofil sangat bervariasi, bisa spesifik mikroba, dan berkisar dari memperpanjang umur neutrofil hingga menyebabkan lisis neutrofil yang cepat setelah fagositosis. *Chlamydia pneumoniae* dan *Neisseria gonorrhoeae* telah dilaporkan menunda apoptosis neutrofil. Dengan demikian, beberapa bakteri — dan yang sebagian besar merupakan patogen intraseluler — dapat memperpanjang usia neutrofil dengan mengganggu proses normal apoptosis spontan dan / atau PICD (kematian sel yang diinduksi fagositosis). Di ujung lain dari spektrum, beberapa patogen seperti *Streptococcus pyogenes* mampu mengubah nasib neutrofil setelah fagositosis dengan mempromosikan lisis sel yang cepat dan / atau mempercepat apoptosis ke titik nekrosis sekunder.

Beberapa bentuk kelainan pada neutrophil

Jumlah neutrofil yang rendah disebut neutropenia. Ini bisa bersifat bawaan (dikembangkan pada atau sebelum kelahiran) atau dapat berkembang kemudian, seperti dalam kasus anemia aplastik atau beberapa jenis leukemia. Ini juga bisa menjadi efek samping dari pengobatan, kemoterapi yang paling menonjol. Neutropenia membuat seseorang sangat rentan terhadap infeksi. Ini juga bisa menjadi hasil kolonisasi oleh parasit neutrofilik intraseluler.

Pada defisiensi alfa 1-antitripsin, enzim neutrofil elastase yang penting tidak cukup dihambat oleh alfa 1-antitripsin, yang menyebabkan kerusakan jaringan berlebihan dengan adanya peradangan - yang paling menonjol adalah emfisema paru. Efek negatif elastase juga telah ditunjukkan dalam kasus ketika neutrofil diaktifkan secara berlebihan (pada individu yang sehat) dan melepaskan enzim dalam ruang ekstraseluler. Aktivitas neutrofil elastase yang tidak diregulasi dapat menyebabkan gangguan penghalang paru yang menunjukkan gejala yang berhubungan dengan cedera paru akut. Enzim ini juga memengaruhi aktivitas makrofag dengan membelah reseptor mirip tol (TLR) dan menurunkan regulasi ekspresi sitokin dengan menghambat translokasi nuklir NF- κ B.

Dalam Familial Mediterranean fever (FMF), mutasi pada gen pyrin (atau marenostin), yang diekspresikan terutama dalam granulosit neutrofil, mengarah pada respons fase akut aktif konstitutif dan menyebabkan serangan demam, artralgia, peritonitis, dan - akhirnya - amiloidosis.

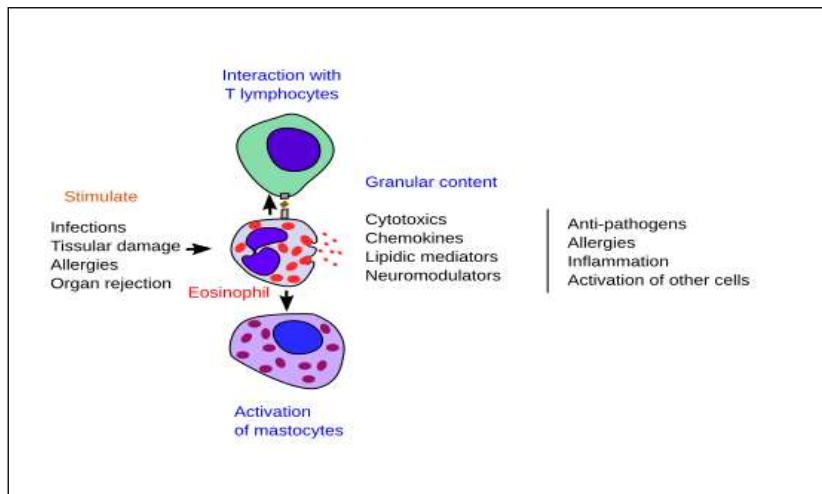
Penurunan fungsi neutrofil telah dikaitkan dengan hiperglikemia. Disfungsi pada jalur biokimia neutrofil myeloperoksidase serta penurunan degranulasi berhubungan dengan hiperglikemia.

Absolute neutrophil count (ANC) juga digunakan dalam diagnosis dan prognosis. ANC adalah standar emas untuk menentukan tingkat

keparahan neutropenia, dan dengan demikian demam neutropenia. Setiap ANC <1500 sel / mm³ dianggap sebagai neutropenia, tetapi <500 sel / mm³ dianggap parah. Ada juga penelitian baru yang mengaitkan ANC dengan infark miokard sebagai bantuan dalam diagnosis dini

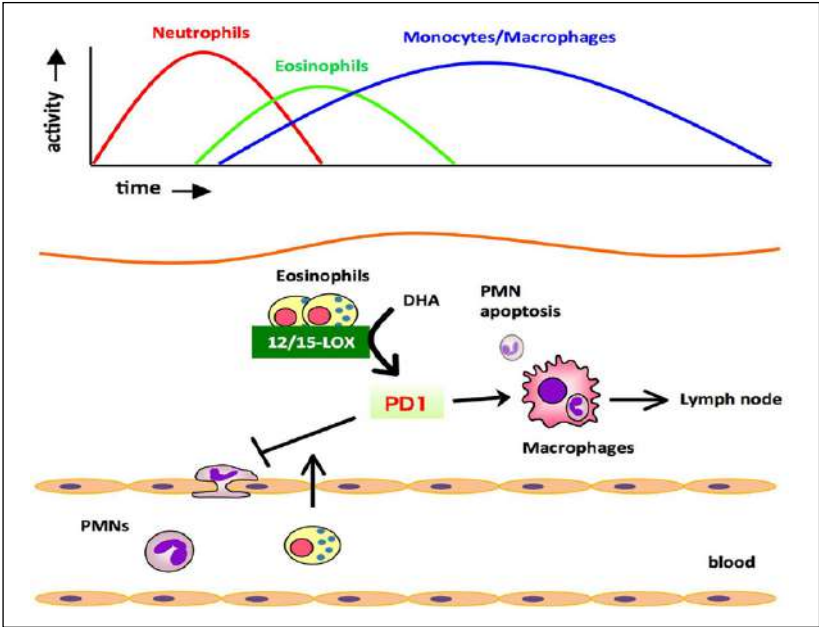
D.3. Gangguan aktivasi eosinophil

Eosinophil menghasilkan granula eosinofilik yang juga banyak mengandung mediator inflamasi. Gambaran aktivitas biologis dan farmakologis eosinophil jika terpapar antigen disajikan pada Gambar.



Gambar 2.11. Mekanisme aktifasi dan aktivitas biologis eosinophil pada reaksi radang.

Eosinofil memiliki peran penengah pada reaksi inflamasi, dalam artian peran utamanya adalah pada bagian akhir aktivasi netrofil dan pada bagian awal aktivitas efektor monosit atau makrofag.

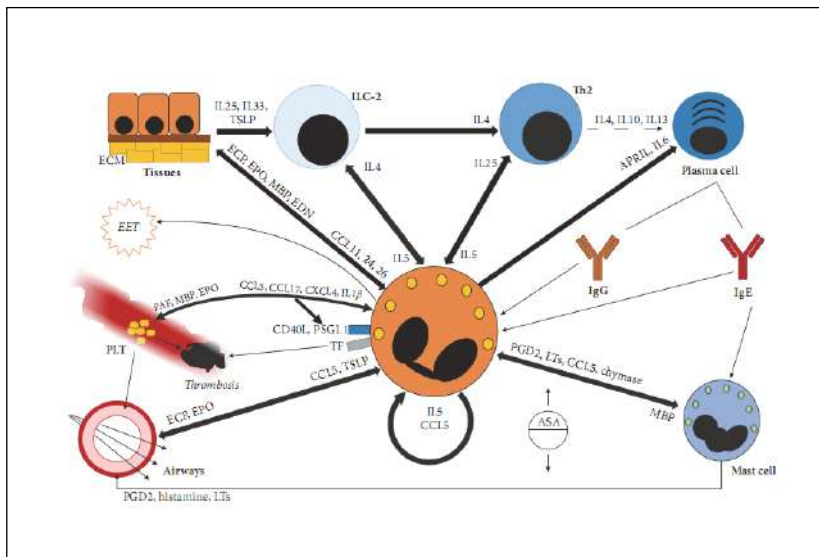


Gambar 2.12. Kedudukan eosinophil pada reaksi inflamasi.

Interaksi Eosinofil dengan sel dan jaringan.

Eosinofil adalah bagian dari jaringan kompleks molekul pensinyalan dan mengerahkan berbagai perilaku untuk berinteraksi dengan sel dan jaringan. Pensinyalan sitokin dua arah mendukung aktivasi timbal balik sel limfoid bawaan kelompok 2 (ILC-2) dan eosinofil, sel Th2, dan eosinofil serta sel mast dan eosinofil. ILC-2 adalah sumber utama IL5 untuk eosinofil, yang pada gilirannya dapat mempertahankan aktivasi ILC-2 melalui pelepasan IL4. ILC-2 juga memainkan peran penting dalam pembicaraan silang antara jaringan dan sel-sel inflamasi, karena mereka merespon dengan cepat terhadap IL25, IL33 yang diturunkan dari jaringan, dan limfopoietin stroma timus (TSLP) dan mempromosikan tanggapan Th2 dengan mensekresi IL4. Sel-sel Th2 mendukung aktivasi eosinofil dan bertahan hidup dengan melepaskan berbagai gugus, terutama IL5. Eosinofil pada gilirannya

mampu mempertahankan respon Th2 melalui produksi IL25. Sel-sel Th2 hilir, eosinofil berkontribusi pada respon adaptif humoral dengan melepaskan faktor-faktor kelangsungan hidup sel plasma seperti IL6 atau ligan pemicu proliferasi atau yang dikenal dengan A proliferation-inducing ligand (APRIL) dan dengan mengenali imunoglobulin golongan G dan kelas E melalui reseptor permukaannya. Sel mast merespons pelepasan MBP yang berasal dari eosinofil dan merupakan pemicu utama peradangan akut pada beberapa kondisi peradangan. Selain itu, mereka mempromosikan aktivasi eosinofil dengan melepaskan prostaglandin seperti prostaglandin D2 (PGD2), kemokin seperti CCL5, dan leukotrien. Leukotrien adalah mediator terkenal peradangan saluran napas akut dan kronis. Jadi, tidak mengherankan, paparan aspirin dan peningkatan produksi leukotriene akhirnya dapat menyebabkan hiperresponsivitas respiratorik dalam hubungan dengan eosinofilia. Sel mast juga mensekresi chymase, yang mempromosikan ketahanan hidup eosinofil dengan meredam program sel apoptosis.



Gambar. 2.13. Peranan eosinophil diantara sel dan jaringan dalam respon inflamasi.

Eosinofil sendiri dapat memperpanjang umurnya dengan melepaskan IL5 dan CCL5 secara auto/paracrine. Jaringan yang meradang mendukung perekrutan eosinofil dengan melepaskan chemoattractant seperti CCL5, CCL11, CCL24, dan CCL26. TSLP memiliki peran utama dalam perekrutan eosinofil ke dalam saluran pernapasan. Eosinofil pada gilirannya membahayakan integritas jaringan dengan mengganggu arsitektur matriks ekstraseluler dan dengan menyebabkan kerusakan seluler langsung melalui pelepasan konten butiran tertentu. Eosinofil juga dapat berinteraksi dengan efektor imun bawaan seperti trombosit intravaskular. Eosinofil berkontribusi pada aktivasi trombosit dengan melepaskan platelet activating factor (PAF) serta MBP dan EPO, sementara trombosit mempengaruhi aktivasi eosinofil melalui produksi CCL5, CCL17, CXCL4, dan IL1 β dan keterlibatan P-selectin dan CD40 dengan PSGL1 dan CD40ligand masing-masing. Interaksi timbal balik antara trombosit dan eosinofil mendukung perkembangan peradangan dan remodeling jaringan (terutama pada tingkat saluran pernapasan) dan kemungkinan terlibat dalam pengembangan trombotik. Eosinofil teraktivasi mengekspresikan faktor jaringan (TF) dan mampu mempromosikan generasi trombin. Dalam kondisi inflamasi, eosinofil juga dapat membentuk perangkap ekstraseluler dari DNA decondensed mitokondria, yang mungkin berkontribusi pada induksi dan pemeliharaan peradangan kronis. Granula utama yang dihasilkan oleh eosinophil disajikan pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6. Komponen dan fungsinya struktur granula yang dihasilkan oleh eosinofil

<i>Primary granules</i>		
Galectin 10 (C1C protein)		Charcot-Leyden crystals formation in tissues and fluids lysophospholipase activity Potential immunoregulatory function towards T cells
<i>Specific/crystalloid granules</i>		
<u>Crystal core</u>	MBP	Disrupts lipid layers and increases membrane permeability → cytotoxic to host cells and pathogens Component of EETs Basophils, neutrophils & mast cells activation and degranulation Neuroprotective effect Epithelial activation and expression of tissue remodelling factors Increases smooth muscle reactivity Inhibits M2 muscarinic receptors
	EDN	(poent) RNase → antiviral role (ssRNA viruses) Neurotoxicity (Purkinje cells) Dendritic cells chemotaxis, maturation and activation → proliferation of T and B cells
<u>Matrix</u>	ECP	(Weak) RNase Cytotoxic to host cells and pathogens (parasites, viruses, bacteria) Neurotoxicity (Purkinje cells) Membrane disruption Component of EETs
	EPO	Generation of ROS toxic to extracellular pathogens (helminth parasites, bacteria) Pro- and anti-inflammatory effects Epithelial activation and expression of tissue remodelling factors Lipid peroxidation
<i>Lipid bodies</i>		
	Arachidonic acid derivatives (LT, PG, TX)	Promotion of acute and late hypersensitivity responses Prominent role in airways inflammation

ECP: eosinophil cationic protein; EDN: eosinophil derived neurotoxin; EETs: eosinophil extracellular traps; EPO: eosinophil peroxidase; LT: leukotrienes; MBP: major basic protein; PG: prostaglandins; ROS: reactive oxygen species; TX: thromboxanes.

Gangguan akibat aktivasi eosinofil

1. Eosinophil-trombofilia

Interaksi Eosinofil-Trombosit dan Trombofilia. Selain memainkan peran penting dalam hemostasis fisiologis, trombosit berkontribusi pada pertahanan inang sebagai hub mendasar dari jaringan kompleks yang melibatkan endotelium dan sirkulasi sel darah putih. Trombosit memperluas kemampuan leukosit untuk merasakan adanya rangsangan inflamasi dan berkomunikasi dengan sel-sel lain baik dengan kontak sel langsung dengan melepaskan senyawa bioaktif atau mikropartikel. Interaksi trombosit-neutrofil yang buruk telah secara konsisten diamati dalam berbagai penyakit inflamasi dan merupakan target potensial untuk intervensi terapeutik. Dalam pengaturan peradangan yang digerakkan eosinofil, trombosit dapat merasakan keberadaan IgE yang rentan terhadap kerentanan. antigen

melalui ekspresi reseptor Fcε dan membantu respons inang terhadap parasit. Eosinofil mengekspresikan P-Selectin Granulocytes Ligand 1 (PSGL1) pada permukaan sel, sehingga memungkinkan keterlibatan P-selectin pada platelet teraktivasi. Interaksi tripartit antara eosinofil, trombosit, dan endotelium mungkin juga disukai oleh interaksi CD40ligand / CD40. Ligan CD40, khususnya, dapat diekspresikan oleh eosinofil dan trombosit dan diikat oleh trombosit dan sel endotel, memicu aktivasi akut dan respons inflamasi jangka panjang [37, 38]. Mediator yang larut seperti faktor pengaktif trombosit yang diturunkan eosinofil (PAF), MBP atau EPO, dan CCL5 yang diturunkan dari platelet, CCL17 (juga dikenal sebagai timus dan sitokin yang diatur aktivasi, TARC), CXCL4 (juga dikenal sebagai faktor trombosit 4 atau PF- 4), atau IL1β dapat lebih meningkatkan interaksi trombosit-eosinofil. Ini, pada gilirannya, memfasilitasi ekstravasasi eosinofil ke arah jaringan yang meradang dan mendorong aktivasi trombosit lebih lanjut. Trombosit teraktivasi mempengaruhi peradangan kronis dan remodeling jaringan jangka panjang melalui pelepasan mitogen dan berpotensi diberkahi dengan potensi trombogenik yang ditingkatkan (meskipun bukti untuk yang terakhir ini dalam pengaturan peradangan eosinofilik masih kontroversial).

2. Eosinofilia

Peningkatan eosinofil, yaitu, adanya lebih dari 500 eosinofil / mikroliter darah disebut eosinofilia, dan biasanya terlihat pada orang dengan infestasi parasit usus; penyakit autoimun dan kolagen vaskular (seperti rheumatoid arthritis) dan Systemic lupus erythematosus; penyakit ganas seperti leukemia eosinofilik, klonal hipereosinofilia, dan penyakit Hodgkin; hipereosinofilia varian limfosit; penyakit kulit yang luas (seperti dermatitis eksfoliatif); Penyakit Addison dan penyebab lain dari produksi kortikosteroid yang rendah (kortikosteroid menekan kadar eosinofil darah); refluks esofagitis (di mana eosinofil akan ditemukan dalam epitel skuamosa esofagus) dan esofagitis

eosinofilik; dan dengan penggunaan obat-obatan tertentu seperti penisilin. Tapi, mungkin penyebab paling umum untuk eosinofilia adalah kondisi alergi seperti asma. Pada tahun 1989, suplemen L-tryptophan yang terkontaminasi menyebabkan bentuk eosinofilia memetakan yang dikenal sebagai sindrom eosinofilia-mialgia.

3. Reaksi eosinofilik type inflamasi asma.

Eosinofil memainkan peran penting dalam asma karena jumlah akumulasi eosinofil sesuai dengan keparahan reaksi asma Eosinofilia pada model tikus terbukti berhubungan dengan kadar interleukin-5 yang tinggi. Selain itu, biopsi bronkial mukosa yang dilakukan pada pasien dengan penyakit seperti asma telah ditemukan memiliki tingkat interleukin-5 yang lebih tinggi yang mengarah ke tingkat eosinofil yang lebih tinggi. Infiltrasi eosinofil pada konsentrasi tinggi ini menyebabkan reaksi inflamasi. Ini pada akhirnya menyebabkan renovasi saluran napas dan kesulitan bernapas. Eosinofil juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan di paru-paru penderita asma. Konsentrasi tinggi protein dasar utama eosinofil dan neurotoksin yang diturunkan eosinofil yang mendekati level sitotoksik diamati di lokasi degranulasi di paru-paru serta dahak asma.

4. Hipereosinofilia

Hipereosinofilia adalah peningkatan jumlah eosinofil darah yang beredar pada seorang individu di atas $1,5 \times 10^9 / L$ (yaitu $1,500 / \mu L$). Gangguan ini dibedakan dari 1) eosinofilia, yang merupakan peningkatan dalam jumlah ini di atas tingkat normal $0,5 \times 10^9 / L$ (yaitu $500 / \mu l$) tetapi di bawah tingkat cutoff hipereosinofilia dan 2) sindrom hipereosinofilik, yang merupakan peningkatan berkelanjutan pada jumlah ini di atas $1,5 \times 10^9 / L$ (yaitu $1.500 / \mu l$) yang juga terkait dengan bukti cedera jaringan berbasis eosinofil. Secara informal, kadar eosinofil darah sering dianggap sedikit meningkat pada jumlah $500-1.500 / \mu L$, meningkat secara moderat antara $1.500-5.000 / \mu L$,

dan sangat meningkat ketika lebih besar dari 5.000 / μL . Peningkatan jumlah eosinofil darah dapat bersifat sementara, berkelanjutan, berulang, atau siklus.

D.4. Monosit

Monosit adalah jenis leukosit, atau sel darah putih. Monosit adalah jenis leukosit terbesar dan dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik garis keturunan myeloid. Sebagai bagian dari sistem imun bawaan vertebrata, monosit juga memengaruhi proses imunitas adaptif. Setidaknya ada tiga subkelas monosit dalam darah manusia berdasarkan reseptor fenotipik mereka.

Monosit memiliki penampilan amoeboid, dan memiliki sitoplasma nongranulasi., sehingga diklasifikasikan sebagai agranulosit. Mengandung inti unilobar, sel-sel ini adalah salah satu dari jenis leukosit mononuklear yang melindungi butiran azurophil. Geometri dasar dari inti monosit adalah elipsoid; berbentuk kacang metaforis atau berbentuk ginjal, meskipun perbedaan yang paling signifikan adalah bahwa amplop nuklir tidak boleh dikerutkan ke dalam lobus hiperbola. Kontras dengan klasifikasi ini terjadi pada leukosit polimorfonuklear. Monosit menyusun 2% hingga 10% dari semua leukosit dalam tubuh manusia dan berperan ganda dalam fungsi kekebalan tubuh. Peran tersebut termasuk: mengisi makrofag penduduk dalam kondisi normal; migrasi dalam waktu sekitar 8-12 jam sebagai respons terhadap sinyal peradangan dari tempat infeksi di jaringan; dan diferensiasi menjadi makrofag atau sel dendritik untuk mempengaruhi respons imun. Pada manusia dewasa, setengah dari monosit disimpan di limpa. Ini berubah menjadi makrofag setelah masuk ke ruang jaringan yang tepat, dan dapat berubah menjadi sel busa di endotelium.

Setidaknya ada tiga jenis monosit dalam darah manusia:

- (i) Monosit klasik dicirikan oleh ekspresi tingkat tinggi dari reseptor permukaan sel CD14 (CD14 ++ CD16⁻ monocyte).
- (ii) Monosit non-klasik menunjukkan ekspresi CD14 tingkat rendah dan ko-ekspresi tambahan dari reseptor CD16 (CD14 + CD16 ++ monocyte).
- (iii) Monosit menengah dengan ekspresi CD14 tingkat tinggi dan ekspresi CD16 tingkat rendah (CD14 ++ CD16 + monosit).

Sementara pada manusia ekspresi CD14 dapat digunakan untuk membedakan monosit non-klasik dan menengah, penanda permukaan sel slan ditunjukkan untuk memberikan pemisahan tegas dari kedua jenis sel. Ghattas et al. menyatakan bahwa populasi “menengah” monosit cenderung menjadi subpopulasi unik monosit, sebagai lawan dari langkah perkembangan, karena ekspresi reseptor permukaan yang relatif tinggi yang terlibat dalam proses reparatif (termasuk faktor pertumbuhan endotel vaskular tipe 1 dan 2, CXCR4, dan Tie-2) serta bukti bahwa himpunan bagian “menengah” secara khusus diperkaya dalam sumsum tulang. [6] Setelah stimulasi dengan produk mikroba, monosit CD14 + CD16 ++ menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang tinggi seperti faktor nekrosis tumor dan interleukin-12. Said et al. menunjukkan bahwa monosit yang diaktifkan mengekspresikan level tinggi PD-1 yang mungkin menjelaskan ekspresi yang lebih tinggi dari PD-1 pada CD14 + CD16 ++ monosit dibandingkan dengan CD14 ++ CD16⁻ monosit. Memicu PD-1 yang diekspresikan monosit oleh ligannya PD-L1 menginduksi produksi IL-10 yang mengaktifkan sel CD4 Th2 dan menghambat fungsi sel CD4 Th1.

Pada tikus, monosit dapat dibagi menjadi dua subpopulasi. Monosit inflamasi (CX3CR1^{low}, CCR2^{pos}, Ly6C^{high}, PD-L1^{neg}), yang setara dengan monocytes CD14 ++ manusia klasik dan monosit penduduk (CX3CR1^{high}, CCR2^{neg}, Ly6C^{low}, PD-L1^{pos}),

yang setara dengan CD non-klasik CD14. Monosit resit memiliki kemampuan untuk berpatroli di sepanjang dinding endotelium dalam kondisi stabil dan dalam kondisi peradangan. Pada manusia perilaku merangkak monosit, mirip dengan patroli pada tikus, telah ditunjukkan baik untuk monosit klasik maupun non-klasik.

E. Kemokin dan Reaksi Inflamasi

Keterlibatan kemokin pada inflamasi. Kemokin merupakan salah satu mediator reaksi inflamasi. Salah satu bentuk kemokin disebut dengan monokin oleh karena dihasilkan oleh sel monosit. Monokines juga merubah atau mempengaruhi endotel vascular lokal, membuat endotel lebih ‘sticky’ dengan adanya senyawa yang disebut dengan molekul adhesi, dan terjadi peningkatan ekspresi molekul procoagulant.

Perubahan kondisi endotel vaskuler tersebut meningkatkan pembekuan di pembuluh darah local untuk membantu berhentinya perdarahan serta untuk menghambat penyebaran bakteri.

Tabel .2.7. Kemokin yang terlibat pada inflamasi dan respon imun alami lainnya.

Kemokin	Sumber	Kemotaktik untuk
Subgroup C-C		
Macrophage activating factor (MAF-1).	Monosit; makrofag; fibroblast.	Monosit; makrofag; sel T.
Monocyt chemotactic factor-1 (MCF-1).	Monosit; makrofag; T sel.	Monosit.
Macrophage inflammatory protein-1a (MIP-a).	Monosit; makrofag; netrofil; endothelium.	Monosit; makrofag; sel T naïf; sel B; basophil; eosinofil.
Macrophage inflammatory protein-1b (MIP-b).	Monosit; makrofag; netrofil; endothelium; T sel; platelet.	Monosit; makrofag; sel T naïf; sel B.
Rantes.	T sel; platelet.	Monosit; memori sel T ; basophil; eosinofil.
Sub group C-X-C.		

IL-8.	Monosit; makrofag; endotel; fibroblast; netrofil.	Netrofil; basophil; sel T.
Neutrophil activating protein (NAP-2).	Platelet.	Nitrofil; basophil.
Platelet factor-4 (PF-4).	Platelet.	Neutrophil; fibroblast.

Kemokin pro-inflamasi diproduksi oleh sel terutama untuk merekrut leukosit ke tempat infeksi atau cedera. Kemokin menginduksi ekspresi integrin, seperti antigen terkait fungsi $\beta 2$ -intergrin (LFA-1), dalam leukosit target yang bertindak untuk menahan penggulangan sel-sel ini dan mendukung diapedesis melalui endotelium. Meskipun chemotaxis adalah fitur utama dari kemokin, peran fisiologis mereka lebih kompleks, dengan banyak memiliki fungsi homeostatik atau rumah tangga tambahan dalam hematopoiesis, inisiasi respon imun adaptif dan pengawasan kekebalan.

Jenis dan derajat kerusakan serta factor genetic perorangan mempengaruhi reaksi inflamasi. Komponen system imun alami dan adaptif saling dukung mendukung terlibat dalam penyelenggaraan respon inflamasi.

Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas pertanyaan berikut ini:

1. Sebutkan perbedaan peranan komponen humoral dan komponen seluler dalam penyelenggaraan respon inflamasi.
2. Apakah peranan netrofil pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
3. Apakah peranan monosit pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
4. Apakah peranan eosinofil pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
5. Apakah peranan system komplemen pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?

6. Apakah peranan mediator inflamasi pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
7. Apakah peranan limfosit Th pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
8. Apakah peranan limfosit CD4CD25 Treg pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
9. Apakah peranan mast sel pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
10. Sebutkan jenis mediator inflamasi dan perannya masing-masing pada reaksi inflamasi
11. Apakah peranan sitokin proinflamasi pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
12. Apakah peranan C reaktif protein pada reaksi inflamasi dan bagaimana mekanisme kerjanya?
13. Sebutkan bentuk-bentuk gangguan aktivasi komponen seluler pada reaksi inflamasi serta dampaknya terhadap reaksi inflamasi.
14. Bagaimanakah peranan netrofil sebagai antimicrobial pada reaksi inflamasi akibat infeksi?
15. Sebutkan komponen granula eosinophil dan fungsinya pada reaksi inflamasi.

Referensi:

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2014. Basic Immunology: Function and disorder and the immune system, Second edition, Elsevier, Shanghai.
- Baratawidjaja, K.G. 2016. Imunologi Dasar. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Bennett, C.L., Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly, TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD., 2001b. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet. 27(1):20-1.

- Bettelli, E, carrier, Y, Gao, W, Korn, T, Strom, T.B., Oukka, M, Weiner, H.L, Kuchroo, V.K., 2005a. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells., *Nature*. 441(7090):235-8.
- Bettelli, E., Dastrange, M., Oukka, M., 2005b. Foxp3 interacts with nuclear faktor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells, *Proc Natl Acad Sci*. 102(14):5138-43.
- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity, *Nat Immunol*. 8(4):345-50.
- Bogdan, C., 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide, *Methods Mol Biol*. 677:375-93.
- Colombo, M.P., and Trinchieri, G., 2002. Interleukin 12 in antitumor immunity and I mmunotherapy, *Cytokine Growt Faktor Review*. 13: 155 – 168.
- Couper, K.V., Blount, D.G., Riley, E.M., 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to infection, *J Immunol*. 180: 5771-577.
- Curiel, T.J., 2007. Tregs and rethinking cancer immunotherapy, *J. Clin. Invest*. 117(5): 1157-74
- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity*. 21: 137–148.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape, *Nature immunology*. 3(11): 991-8.
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology*. 6: 836-48.
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S., 2004. CD4Tregs and Immune control, *J.Clin Invest*. 114 (9):1209-17.

- Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting, *Cytokine Growth Faktor Rev.* 13: 95–109.
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., 2007. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape, *Immunology.* 121:1–14.
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D.R., Akdis, C.A., 2009. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells., *J Exp Med.* 206(12):2701-15.
- Knutson, K.L., Dang, Y., Lu, H., Lukas, J., Almand, B., Gad, E., Azeke, E., Disis, M.L., 2006. IL-2 Immunotoxin Therapy Modulates Tumor-Associated Regulatory T Cells and Leads to Lasting Immune-Mediated Rejection of Breast Cancers in neu-Transgenic Mice, *The J Immunol.* 177: 84–91.
- Kresno, S.B., 2000, *Imunologi: Dignosis dan Prosedur Laboratorium.* Ed. Keempat. UI: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lin, W. and Karin, M., 2007. A cytokines-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J. Clin. Invest.* 117(15):1175-83.
- Murphy, K.P., 2012. *Janeway's Immunobiology*, Garland Science, New York USA
- Nelson, B.H., 2004. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance, *Jl.* 172: 3983–3988.
- Parihar, R., Nadella, P., Lewis, A., Jensen, R., Hoff, C.D., Dierksheide, J.E., 2004. A Phase I Study of Interleukin 12 with Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Faktor Receptor- 2-Overexpressing Malignancies: Analysis of Sustained Interferon γ Production in a Subset of Patients, *Clin Kankerncer Res.* 10: 5027.

- Parmiani, G. and Lotze, M.T., 2002, Tumor Immunology: molecularly defined antigen and clinical application, Taylor and Francois, New York USA.
- Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I., Imboden, J.B., 2003. Med. Immunol., tenth edition, Boston.
- Passerini, L., Allan, S.E., Battaglia, M., Nunzio, S.D., Alstad, A.N., Levings, M.K., Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., 2008. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 in CD41CD251 regulatory T cells and CD41CD252 effector T cells, International Immunology. 20(3): 421–431.
- Ramos, H.J., Davis, A.M., Cole, A.G., Schatzel, J.D., Forman, J., Farrar, J.D., 2009. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon- α specifies human CD8 effector versus central memory T-cells fates, Immunobiology. 113(22):5516 – 5525.

BAB III

INFLAMASI, INFLAMASOM DAN MANIFESTASI KLINIK PADA REAKSI INFLAMASI

Dapat menjelaskan pengertian, manfaat, fungsi, struktur dan mekanisme kerja inflamasom pada reaksi inflamasi.

Dapat menjelaskan tanda-tanda inflamasi umum dan mekanisme patofisiologi.

Dapat menjelaskan manifestasi klinik pada reaksi radang infeksi SARS COV-2, urtikaria dan dapat menjelaskan manifestasi klinik pada reaksi radang urtikaria.

A. Pendahuluan

Peradangan adalah respons tuan rumah yang bermanfaat bagi tantangan adanya benda asing (antigen) atau cedera jaringan yang akhirnya mengarah ke pemulihan struktur dan fungsi jaringan. Manifestasi klinik reaksi peradangan sangat bervariasi tergantung pada penyebab dan sel atau jaringan yang mengalami kerusakan, termasuk juga jenis reaksi peradangannya.

Inflamasi ini adalah reaksi dari sirkulasi mikro yang ditandai dengan pergerakan protein serum dan leukosit dari darah ke jaringan ekstrasvaskular. Gerakan protein serum dan leukosit ini diatur oleh rilis berurutan dari vasoactive dan mediator chemotactic, yang berkontribusi pada tanda-tanda utama dari peradangan – yaitu panas, kemerahan, pembengkakan, nyeri, dan kehilangan fungsi jaringan (Gambar 3.1)

	<p>Vasodilatasi lokal meningkatkan aliran darah regional ke daerah yang meradang dan, bersama dengan peningkatan permeabilitas mikrovaskular, menyebabkan hilangnya cairan dan protein plasma ke dalam jaringan.</p>
	<p>Secara bersamaan, di daerah trauma mengalami peningkatan pengaturan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan pelepasan faktor kemotaksis dari lokasi yang meradang, yang memfasilitasi terjadinya penempelan/perlekatan sel darah (neutrofil) yang bersirkulasi ke endotel pembuluh darah dan migrasi mereka ke daerah yang terkena dampak.</p>
	<p>Sel-sel fagosit ini menelan bahan asing dan puing-puing sel. Mereka juga melepaskan enzim hidrolitik dan proteolitik, dan menghasilkan spesies oksigen reaktif yang menghilangkan dan mencerna organisme yang menyerang. Akhirnya, stimulus yang merugikan dibersihkan dan struktur dan fungsi jaringan yang normal dipulihkan.</p>

Gambar 3.1. Mekanisme edema pada reaksi peradangan.

Vasodilatasi lokal meningkatkan aliran darah regional ke daerah yang meradang dan, bersama dengan peningkatan mikro-permeabilitas vaskular, menyebabkan hilangnya cairan dan protein plasma ke dalam jaringan. Secara bersamaan, di sana adalah peningkatan pengaturan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan pelepasan faktor kemotaksis dari situs meradang, yang memfasilitasi kepatuhan sel yang bersirkulasi ke endotel pembuluh darah dan migrasi mereka ke daerah yang terkena dampak. Ini erat peristiwa yang

diatur menghasilkan dominasi poli-leukosit morfonuklear (PMN, polimorfonuklear sel=neutrofil) diarea yang meradang pada awal lesi, yaitu kemudian secara bertahap digantikan oleh sel mononuklear - terutama monosit, yang kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel-sel fagosit ini menelan bahan asing dan puing-puing sel. Sel fagosit juga melepaskan enzim hidrolitik dan proteolitik, dan menghasilkan spesies oksigen reaktif yang menghilangkan dan mencerna organisme yang menyerang. Akhirnya, stimulus yang merugikan dibersihkan dan struktur dan fungsi jaringan yang normal dipulihkan. Namun, peradangan dapat berhenti menjadi peristiwa yang bermanfaat dan berkontribusi pada patogenesis banyak kondisi penyakit. Penyakit radang kronis, rheumatoid arthritis, misalnya, ditandai dengan akumulasi dan persistensi sel-sel inflamasi pada sendi sinovial, yang menyebabkan kerusakan sendi. Hilangnya fungsi jaringan atau organ ini karena respon inflamasi yang tidak tepat juga terlihat pada berbagai penyakit lain, seperti bronkitis kronis, emfisema, asma, glomerulonefritis, miokard infark, dan cedera iskemia-reperfusion. Dengan contrast, penyakit radang tertentu memiliki kapasitas intrinsik untuk resolusi lengkap tanpa jaringan cedera - misalnya, pneumonia lobus streptokokus, yang melibatkan akumulasi ekstensif PMN.

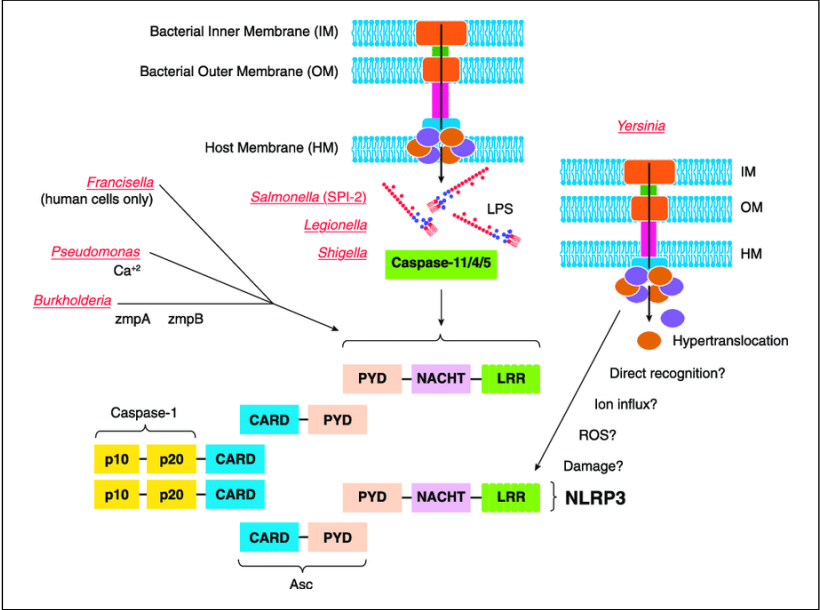
B. Kedudukan Inflammasom pada Reaksi Radang

Inflammasom adalah oligomer multiprotein sitosolik dari sistem imun bawaan yang bertanggung jawab untuk aktivasi respon inflamasi. Aktivasi dan perakitan inflammasome mempromosikan pembelahan proteolitik, pematangan dan sekresi sitokin proinflamasi interleukin 1β (IL- 1β) dan interleukin 18 (IL-18), serta pembelahan Gasdermin-D. Fragmen N-terminal yang dihasilkan dari pembelahan ini menginduksi bentuk pro-inflamasi dari kematian sel terprogram yang berbeda dari apoptosis, disebut sebagai pyroptosis, dan bertanggung jawab untuk sekresi sitokin, mungkin melalui pembentukan pori-pori di membran plasma. Dalam kasus disregulasi aktivasi inflammasom, bermacam-

macam penyakit utama, seperti kanker, autoimun, metabolisme dan penyakit neurodegeneratif dapat muncul.

Secara tradisional, inflammasom terutama telah dipelajari dalam sel-sel kekebalan profesional dari sistem kekebalan tubuh bawaan, seperti makrofag. Namun, penelitian yang lebih baru menunjukkan tingkat tinggi ekspresi komponen inflammasome di jaringan penghalang epitel, di mana mereka telah ditunjukkan mewakili garis pertahanan pertama yang penting. Aktivasi inflamasi diprakarsai oleh berbagai jenis reseptor pengenal pola di sitosol yg disebut pattern recognition receptors (PRRs) yang merespon baik pola molekul terkait patogen yang diturunkan mikroba atau pathogen-associated molecular patterns (PAMP) atau pola molekul terkait bahaya atau danger-associated molecular patterns (DAMP) yang dihasilkan oleh sel inang. Reseptor pengenalan pola yang terlibat dalam inflammasom terdiri dari NLR (domain oligomerisasi yang mengikat nukleotida dan reseptor yang mengandung banyak leusin) serta AIM2 (absent in melanoma 2), IFI16 (IFN-inducible protein 16) serta pyrin. Melalui aktivasi caspase dan domain rekrutmen atau caspase activation and recruitment domain (CARD) atau domain pyrin (PYD), reseptor inflammasome berinteraksi dengan protein adaptor atau ASC, yang kemudian merekrut pro-caspase-1 melalui domain CARD-nya dan mengaktifkan caspase efektor melalui pembelahan proteolitik. Caspase-1 yang diaktifkan akhirnya memotong sitokin pro-inflamasi pro-IL-1 β dan pro-IL-18 yang belum matang, serta Gasdermin-D, yang masing-masing bertanggung jawab untuk pensinyalan sinyal inflamasi dan kematian sel piroptotik. Selain apa yang disebut sebagai inflammasom kanonik ini, berbagai penelitian juga menggambarkan kompleks inflammasom non-kanonik yang bertindak secara independen dari caspase-1. Pada tikus, inflammasom non-kanonik diaktifkan dengan penginderaan langsung dari lipopolysaccharide bakteri sitosol (LPS) oleh caspase-11, yang kemudian menginduksi

kematian sel pirototik. Dalam sel manusia, caspase yang sesuai dari inflammasome non-kanonik adalah caspase 4 dan caspase 5.



Gambar 3.2. Struktur dan mekanisme aktivasi inflammasom.

2.1. Struktur dan fungsi

Sistem imun bawaan memiliki dua sistem pengenalan utama, atau reseptor pengenal pola (PRR), untuk komponen permukaan mikroba, asam nukleat, dan produk-produk penghancuran jaringan.

1. Toll-like receptor (TLRs) mendeteksi pola molekuler terkait-patogen (PAMP) dari dinding sel bakteri dan asam nukleat dan telah terlibat dalam banyak penyakit manusia. TLRs terutama terletak pada membran sel, tetapi beberapa anggota keluarga ini ditemukan dalam sitosol.
2. Nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLR) hanya ada dalam sitosol dan termasuk NOD1, NOD2, dan IPAF (ICE-protease activating factor), yang semuanya berfungsi sebagai PRR intraseluler. Pengikatan molekul mikroba atau faktor endogen ke NLRs mengarah ke aktivasi caspase-1

dari pro-molekul. Tschopp et al. mendeskripsikan kompleks pengaktifasi caspase dalam sitosol yang mengandung caspases-1 dan -5, protein adaptor ASC (domain KART protein mirip-bintik apoptosis yang terkait), dan protein sensor NALP1; kompleks ini diistilahkan dengan flamma. Sejak itu, beberapa flammasoma telah diidentifikasi dan ditentukan oleh protein NLR yang dikandungnya. Inflamasi NALP3 (atau cryopyrin) telah terbukti sangat penting untuk penyakit pada manusia, karena mutasi dalam domain pengikatan nukleotida NALP3 berhubungan dengan banyak penyakit yang ditandai oleh produksi berlebihan IL-1, seperti yang dibahas.

Mekanisme dan regulasi produksi IL-1 β memiliki relevansi besar pada berbagai penyakit peradangan, baik akut dan kronis. Saat ini dihipotesiskan bahwa dua sinyal diperlukan untuk pelepasan IL-1 β dari monosit manusia normal. Sinyal pertama tampaknya induksi TLR transkripsi pro-IL-1 β dengan penyimpanan berikutnya dalam sel. Lipopolysaccharide (LPS) adalah stimulus umum untuk sinyal 1 melalui pengikatan dengan TLR4. Sinyal kedua adalah pemrosesan IL-1 β yang diinduksi NLR dan dilepaskan melalui mekanisme bergantung-caspase-1 yang melibatkan reseptor P2X7 dan pengikatan adenosin trifosfat (ATP). Berbagai proses, termasuk stres sel, menyebabkan pelepasan ATP ke dalam lingkungan mikro sel. Pengikatan ATP ke reseptor nukleotida permukaan sel P2X7 menginduksi efluksasi kalium dari sel. Mekanisme dimana hilangnya kalium dari sel mengarah ke aktivasi caspase-1 tidak sepenuhnya diketahui, tetapi membutuhkan molekul NALP3 cyropyrin dan protein adaptor ASC. Studi pada tikus yang kekurangan cryopyrin menunjukkan persyaratan untuk cryopyrin pada perakitan yang diinduksi TLR dan ATP. Dengan demikian, stimulasi melalui TLR dan NLR serta inflamasi NALP3 yang utuh semuanya diperlukan untuk pemrosesan dan pelepasan IL-1 β , IL-18, dan IL-33 dari monosit normal.

Empat mekanisme berbeda telah diusulkan untuk melepaskan IL-1b pada inflamasom tanpa intruksi dari sel. Baik pro-IL-1b dan caspase-1 hadir dalam lisosom dalam monosit. Pemrosesan IL-1b dapat terjadi di lokasi ini oleh NALP3 yang mudah terbakar selama trafik ke membran plasma. Pengikatan ATP pada reseptor P2X7 kemudian dapat menyebabkan pelepasan IL-1b matang dari sel melalui penggabungan vesikel-vesikel ini dengan membran plasma dan eksositosis melalui mekanisme yang bergantung pada kalsium dan fosfolipase. Mekanisme kedua pelepasan IL-1b dihipotesiskan terjadi melalui micro-blebbing dari vesikel ini dari membran plasma. Mekanisme ketiga telah diusulkan di mana pro-IL-1b diproses dalam sitosol, setelah aktivasi reseptor P2X7, dengan IL-1b matang melewati membran plasma melalui transporter protein. Hasil penelitian terbaru menunjukkan mekanisme keempat di mana konsentrasi P2X 7 yang diinduksi reseptor caspase-1 dan pro-IL-1b terjadi di sitosol dalam wilayah daur ulang endosom. Ini diikuti oleh pembentukan badan multivesikular yang mengandung IL-1b yang terperangkap dengan eksositosis akhirnya IL-1b, caspase-1, komponen tidak mudah terbakar lainnya, dan protein penanda membran. Kemungkinan ada bahwa mekanisme pemrosesan dan sekresi IL-1b dapat bervariasi dengan sel yang diperiksa dan tingkat aktivasi atau diferensiasinya.

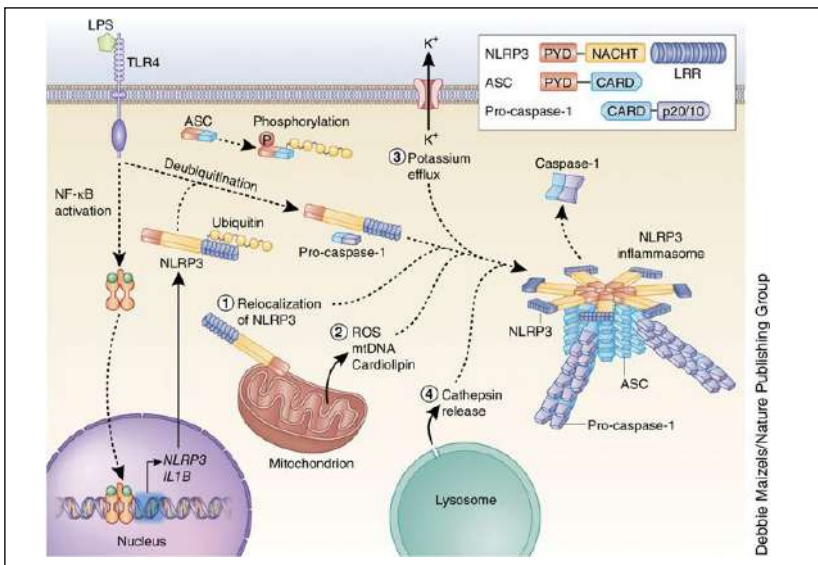
Fungsi Inflamasom

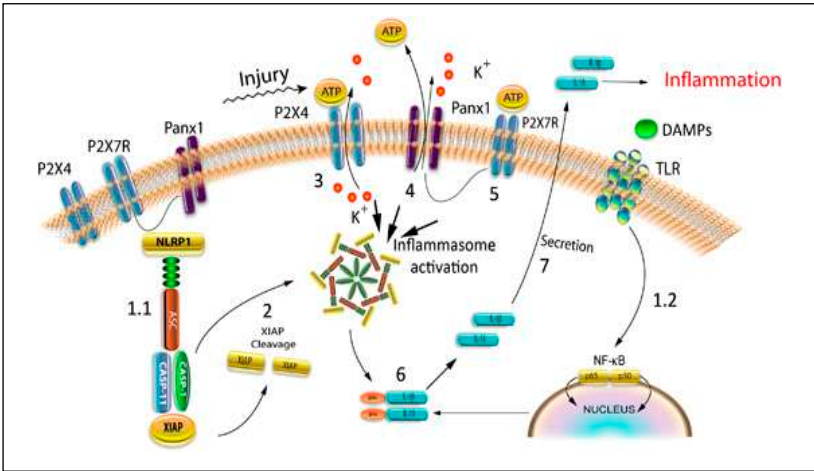
Selama infeksi, salah satu bentuk pertahanan pertama yang digunakan oleh respon imun bawaan adalah sekelompok reseptor pengenalan pola (PRRs) yang dikodekan dalam germline untuk mengenali pola molekuler yang diekspresikan oleh patogen penyerang (PAMP). Ini mungkin berada di permukaan membran mis. Reseptor seperti tol (TLR) dan reseptor lektin tipe C (CLR) atau di dalam sitoplasma mis. Nod-like receptor (NLRs) dan reseptor seperti RIG-I-like (RLRs). Kompleks inflamasi diaktifkan oleh subset PRR sitosolik yang mengenali berbagai PAMP dan DAMP yang diturunkan oleh

mikroba yang dihasilkan oleh sel itu sendiri. Sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan, inflammasom memainkan peran penting dalam induksi kaskade inflamasi dan koordinasi pertahanan inang, baik melalui aktivasi dan sekresi sitokin pro-inflamasi dan induksi bentuk khusus dari kematian sel yang diprogram dengan imun-stimulasi. disebut pyroptosis. Secara tradisional, inflammasom terutama telah dipelajari dalam sel-sel imun bawaan profesional seperti makrofag. Namun, baru-baru ini, beberapa penelitian menggambarkan berbagai inflammasom epitel dan menyoroti peran penting mereka sebagai garis pertahanan pertama. Karena sel-sel epitel melapisi jaringan penghalang penting seperti usus, inflammasom mereka secara optimal diposisikan untuk mengenali mikroba yang menyerang pada titik interaksi pertama.

Mekanisme aktivasi Inflammasom

Disajikan 2 pola aktivasi Inflammasom (i) Aktivasi inflammasom pada kasus infeksi dan (ii) aktivasi inflammasom pada kasus trauma atau injuri. Aktivasi inflammasom jalur infeksi bakteri melibatkan inflammasom NLRP3.





Gambar 3.3. Pola mekanisme aktivasi inflammasom.

Aktivasi inflammasom jalur trauma melibatkan inflammasom tipe NLRP1. Mekanisme aktivasi inflammasom dikenal dengan kaskade inflamasi.

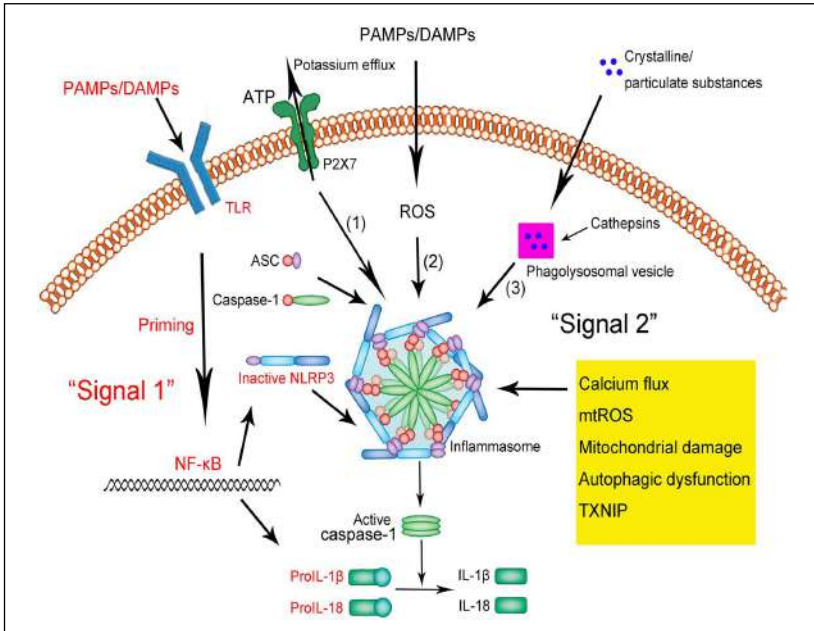
Kaskade inflamasi

Analog dengan apoptosome, yang mengaktifkan kaskade apoptosis, inflammasome mengaktifkan kaskade inflamasi piroptotik. Setelah aktif, inflammasome berikatan dengan pro-caspase-1 (molekul prekursor caspase-1), baik secara homotip melalui caspase activation and recruitment domain (CARD) sendiri atau melalui CARD protein adaptor yang disebut apoptosis-associated speck-like protein (ASC) yang diikatnya selama pembentukan inflamasiom. Dalam bentuk utuhnya, inflammasome bersama-sama molekul p45 pro-caspase-1, menginduksi pembelahan autokatalitik menjadi subunit p20 dan p10. Caspase-1 kemudian berkumpul menjadi bentuk aktif yang terdiri dari dua heterodimer dengan masing-masing subunit p20 dan p10. Setelah aktif, kemudian dapat melakukan berbagai proses sebagai respons

terhadap sinyal inflamasi awal. Proses ini meliputi pembelahan proteolitik pro-IL-1 β di Asp116 menjadi IL-1 β , pembelahan pro-IL-18 menjadi IL-18, serta pembelahan Gasdermin-D untuk melepaskan fragmen terminal-N yang bertanggung jawab untuk induksi piroptosis, suatu bentuk imunestimulasi dari kematian sel terprogram di mana sel melepaskan konten sitoplasmiknya untuk menginduksi pensinyalan proinflamasi. IL-1 β dan IL-18 dirilis setelah dilakukan aktivasi inflammasom untuk menginduksi sekresi IFN- α and dan aktivasi sel pembunuh alami, pembelahan dan inaktivasi IL-33, fragmentasi DNA dan pembentukan pori-pori sel, penghambatan enzim glikolitik, aktivasi biosintesis lipid dan sekresi mediator perbaikan jaringan seperti pro-IL-1 α . Selain itu, AIM2 berisi domain HIN200 yang merasakan dan mengikat dsDNA sitoplasma asing dan mengaktifkan NF- κ B, peran yang sangat penting dalam infeksi bakteri dan virus.

Inflammasom subset NLR

NLRP1, NLRP3, NLRP6 dan NLRC4 adalah himpunan bagian dari keluarga NLR dan dengan demikian memiliki dua fitur umum: yang pertama adalah domain oligomerisasi pengikat nukleotida (NOD) yang terikat oleh ribonucleotide-fosfat (rNTP) dan penting untuk oligomerisasi diri. Yang kedua adalah C-terminal leucine-rich repeat (LRR), yang berfungsi sebagai domain pengenalan ligan untuk reseptor lain (mis. TLR) atau ligan mikroba. NLRP1 telah ditemukan di neuron, sementara NLRP3 dan NLRC4 (IPAF) telah diidentifikasi dalam sel-sel mikroglial.



Gambar 3.4. Struktur dan mekanisme aktivasi inflammasom NLRP3. Setelah paparan PAMP atau DAMP, TLR terfosforilasi dan selanjutnya mengaktifkan NF-κB. Di dalam nukleus, NF-κB mempromosikan transkripsi NLRP3, proIL-1β, dan proIL-18, yang, setelah diterjemahkan, tetap dalam sitoplasma dalam bentuk tidak aktif. Dengan demikian, sinyal ini (digambarkan dengan warna merah sebagai “Sinyal 1”) adalah peristiwa priming. Stimulus berikutnya (ditampilkan sebagai “Sinyal 2” dalam warna hitam) mengaktifkan NLRP3 dalam inflamasi dengan memfasilitasi oligomerisasi NLRP3 yang tidak aktif, ASC, dan procaspase-1. Kompleks ini, pada gilirannya, mengkatalisis konversi procaspase-1 menjadi caspase-1, yang berkontribusi pada produksi dan sekresi IL-1β dan IL-18 yang matang. Tiga model telah diusulkan untuk menggambarkan langkah kedua aktivasi inflamasi: (1) ATP ekstraseluler dapat menginduksi K⁺ / efisiensi kalium melalui pori P2X7-dependen purinergik, yang mengarah pada perakitan dan aktivasi NLRP3 dalam fluktuasi. Fluks kalsium juga terlibat dalam proses ini. (2) PAMP dan DAMP memicu generasi ROS yang mempromosikan perakitan dan aktivasi NLRP3 yang mudah terbakar. (3) Iritasi lingkungan fagositosis membentuk kristal intraseluler atau struktur partikulat yang menyebabkan ruptur lisosom (kotak magenta) dan pelepasan konten lisosom seperti cathepsin B. Hal ini menginduksi NLRP3 dalam perakitan dan aktivasi inflamasi. Selain itu, faktor-faktor dan mekanisme lain telah terlibat dalam perakitan dan aktivasi NLRP3 yang mudah bereaksi, termasuk kerusakan mitokondria, disfungsi autofagik, dan protein yang berinteraksi dengan thioredoxin (TXNIP).

C. Tanda dan Manifestasi Klinik Inflamasi

Tanda dan manifestasi klinik berkaitan dengan respon inflamasi ditentukan oleh berbagai factor, yaitu organ, jaringan, seluler dan humoral. Anatomi dan fisiologis pembuluh darah atau vaskuler, memegang peran kunci pada manifestasi klinik atau gejala inflamasi, baik gejala local maupun gejala sistemik. serta gejala konvensional maupun non konvensional. Peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan velocity darah, dan peningkatan ekspresi molekul adhesi juga menyebabkan migrasi berbagai leukosit dari kapiler ke jaringan. Fagosit adalah sel-sel utama yang bermigrasi (pertama netrofil lalu diikuti makrofag). Netrofil berumur pendek lalu mati dalam jaringan. Makrofag berumur lebih lama. Selanjutnya limfosit B dan limfosit T juga masuk ke lokasi radang.

1. Reaksi inflamasi dan manifestasi klinik pada infeksi SARS COV-2

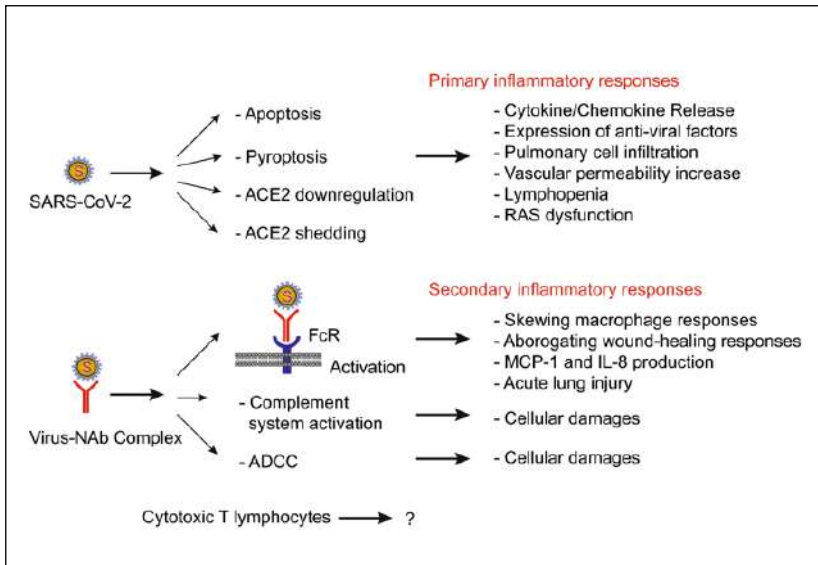
Virus korona baru yang pemunculan pertama diawali di Wuhan China akhir tahun 2019, dengan penyakitnya yang dikenal dengan COVID-19, disebut dengan severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), menyebabkan penyakit pernapasan akut fatal atau fatal acute respiratory disease (ARD) yang menyerupai penyakit SARS-CoV (Chen et al.2020; Guan et al.2020; Huang et al .2020). Patofisiologi untuk SARS-CoV-2 belum diteliti dengan baik, tetapi kemungkinan menyerupai SARS-CoV; cedera paru akut yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV terutama hasil dari peradangan agresif yang diprakarsai oleh replikasi virus (Wong et al.2004). Mirip dengan infeksi SARS-CoV, infeksi SARS-CoV-2 juga menyebabkan peningkatan sekresi IL-1 β , IFN- γ , IP-10, MCP-1, IL-4, dan IL-10 (Huang et al.2020). Selain itu, dibandingkan dengan pasien non-ICU (unit perawatan intensif), pasien ICU dengan penyakit parah memiliki kadar IL-2 plasma, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A dan TNF- α yang lebih tinggi, menunjukkan kemungkinan badai sitokin

yang terkait dengan tingkat keparahan penyakit (Huang et al.2020). Namun demikian, penyebab dari respon inflamasi yang berlebihan ini pada infeksi SARS-CoV-2 sebagian besar tidak diketahui. Peradangan paru yang tidak terkontrol kemungkinan merupakan penyebab utama kematian pada infeksi SARS-CoV-2..Hasil pengamatan pada 99 penderita COVID-19 di Tiongkok menunjukkan manifestasi klinis yang timbul sebagai reaksi inflamasi akibat infeksi Sars cov-2 ditunjukkan pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Signs and symptoms at admission Covid-19 di Wuhan Cina 2020 (Chen et al study) pada penderita COVID-19¹⁴

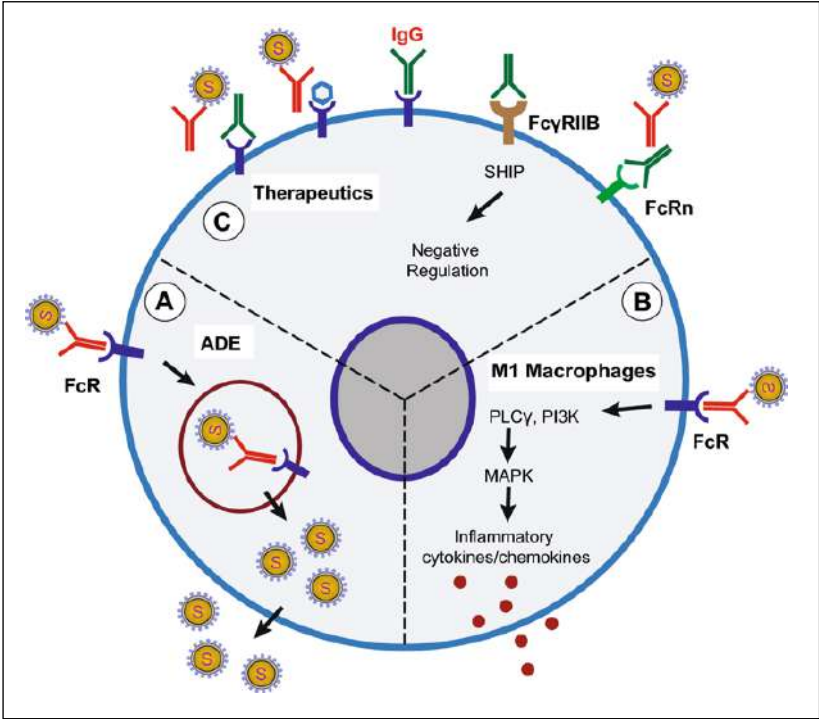
Fever	83%
Cough	82%
Shortness of breath	31%
Muscle ache	11%
Confusion	9%
Headache	8%
Sore throat	5%
Rhinorrhoea (runny nose)	4%
Chest pain	2%
Diarrhea	2%
Nausea and vomiting	1%
More than one sign or symptom	90%

Infeksi sars cov-2 pada sel inang menyebabkan dikeluarkannya mediator inflamasi dan menimbulkan reaksi radang dengan berbagai manifestasi kliniknya.



Gambar 3.5. Skema mekanisme patofisiologi akibat infeksi SARS COV-2 dan reaksi inflamasi yang terjadi. Kemungkinan mekanisme respons inflamasi yang dimediasi SARS-CoV-2 adalah sbb: respons inflamasi pada infeksi SARS-CoV-2 dibagi dua yaitu respons inflamasi primer dan sekunder. Respon inflamasi primer terjadi lebih awal setelah infeksi virus, sebelum munculnya antibodi penawar (NAb). Tanggapan ini terutama didorong oleh replikasi virus aktif, penurunan regulasi dan pelepasan ACE2 yang dimediasi-virus, dan tanggapan anti-virus yang menjadi tuan rumah. Respon inflamasi sekunder dimulai dengan generasi imunitas adaptif dan NAb. Kompleks virus-NAb juga dapat memicu respons inflamasi yang dimediasi FcR dan cedera paru akut (Fu et al., 2020).

Reaksi inflamasi yang berlebihan diduga akibat replikasi virus yang berlebihan dengan melibatkan reseptor Fc sebagaimana dijelaskan pada Gambar.



Gambar 3.6. Mekanisme peradangan akibat replikasi virus berlebihan (Fu et al., 2020).

- A. Peningkatan antibodi yang bergantung pada reseptor yang dimediasi reseptor Fc atau Fc receptor-mediated antibody-dependent enhancement (ADE) dari infeksi virus dan respons peradangan. ADE terjadi ketika antibodi penawar antivirus tidak dapat sepenuhnya menetralkan virus. Sebaliknya, kompleks virus-NAb menempel pada reseptor Fc (FcR), yang mengarah ke endositosis virus dan infeksi sel-sel target. Hasilnya adalah peningkatan replikasi keseluruhan virus dan tingkat keparahan penyakit yang lebih besar.
- B. Virus-NAB yang berikatan kompleks dengan FcR juga dapat mengaktifkan pensinyalan proinflamasi, mengurangi respon makrofag terhadap akumulasi makrofag proinflamasi (M1) atau yang diaktifkan secara klasik di paru-paru. Makrofag M1 mensekresi sitokin inflamasi seperti MCP-1 dan IL-8, yang menyebabkan cedera paru-paru.
- C. Terapi potensial berdasarkan penargetan reseptor Fc untuk memblokir respons inflamasi yang diinduksi SARS-CoV-2. Dari kiri ke kanan, FcR dapat diblokir menggunakan antibodi spesifik anti-Fc, molekul kecil, atau imunoglobulin intravena (IVIg). Penghambatan FcR, Fc γ IB, juga dapat ditargetkan untuk menghambat aktivasi FcR. FcRn juga dapat diblokir oleh antibodi spesifik atau dihambat secara kompetitif melalui pengikatan IVIG.

Salah satu fenomena menarik dari reaksi inflamasi pada infeksi SARS COV-2 adalah pelibatan ACE-2 pada reaksi inflamasi akut paru.

Peradangan yang Disebabkan oleh “downregulation ACE2 dan Shedding yang Dipicu oleh Virus.

Cedera paru terkait ACE2 telah diteliti pada infeksi SARS-CoV (Imai et al.2008; Kuba et al.2005); Protein S SARS-CoV dapat menurunkan regulasi ACE2 (Glowacka et al.2010; Wang et al.2008), dan menginduksi pelepasan ectodomain ACE2 yang aktif secara katalitik (Haga et al.2008; Jia et al.2009; Lam dkk al.2005). Hilangnya fungsi ACE2 paru telah diduga terkait dengan cedera paru akut (Imai et al.2005, 2008; Kuba et al.2005, 2006); pengurangan fungsi ACE2 dapat menyebabkan disfungsi sistem renin-angiotensin atau renin-angiotensin system (RAS) dan meningkatkan peradangan dan permeabilitas pembuluh darah. Pada model ARD di murine, hilangnya ekspresi ACE2 mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, peningkatan edema paru-paru, akumulasi neutrofil, dan berkurangnya fungsi paru-paru (Imai et al.2005). Selain itu, dalam epitel saluran napas manusia, ACE2 secara konstitutif ditumpahkan oleh aksi disintegrin dan metalloprotease 17 (ADAM17, yang juga dikenal sebagai enzim TNF- α cleavage enzym, TACE) untuk melepaskan ACE2 terlarut yang aktif secara enzimatik (sACE2) (Lambert et al.2005). Infeksi SARS-CoV dan sitokin inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α dapat meningkatkan pelepasan ACE2 (Haga dkk.2008; Jia dkk.2009; Lambert dkk.2005). Fungsi biologis sACE2 sebagian besar masih belum diketahui. Namun, pelepasan ACE2 yang diinduksi protein S SARS-CoV telah ditemukan secara erat dan dikaitkan dengan produksi TNF- α pada kultur sel (Haga et al.2008). Menariknya, protein S dari coronavirus lain, HNL63-CoV, tidak menginduksi ACE2 shedding, meskipun virus HNL63-CoV juga mengikat ACE2 untuk memediasi entri NHL63-CoV (Haga et al.2008). Infeksi HNL63-CoV hanya menyebabkan flu biasa, menunjukkan peran patogen potensial sACE2 pada infeksi SARS-CoV. Studi-studi

sebelumnya menunjukkan bahwa sACE2 mungkin terlibat langsung dalam respon inflamasi SARS-CoV, dan mungkin juga SARS-CoV-2.

2. Tanda peradangan pada urtikaria inflamatorik

Beberapa studi independen yang dilakukan pada pasien Chronic Spontan Urticaria (CSU) menunjukkan peran penting peradangan dalam patogenesis dan gambaran klinis penyakit. Baru-baru ini, C-Reactive protein (CRP) telah diusulkan sebagai biomarker aktivitas CSU dan / atau respons terhadap pengobatan. Beberapa studi klinis menunjukkan peningkatan CRP pada pasien CSU, terutama pada pasien dengan autologous serum skin test (ASST) positif dengan korelasi kuat dengan penanda inflamasi lainnya (yaitu, laju endap darah atau eritocytes sedimentation trate (ESR), jumlah leukosit / neutrofil darah dan kadar IL-6 dalam serum) dan dengan aktivitas penyakit. Menariknya, dalam skenario kompleks dari obat yang dipersonalisasi, CRP juga telah diusulkan sebagai biomarker respons terhadap terapi. Menurut penelitian terbaru, kadar CRP yang tinggi dapat memprediksi respons yang buruk terhadap antihistamin dan respons yang baik terhadap CsA oral. Namun, kami harus memperhitungkan bahwa ternyata kadar CRP pada pasien CSU secara kuantitatif lebih rendah daripada yang terdeteksi pada penyakit peradangan atau autoimun lainnya yang saat ini digunakan sebagai biomarker penyakit.

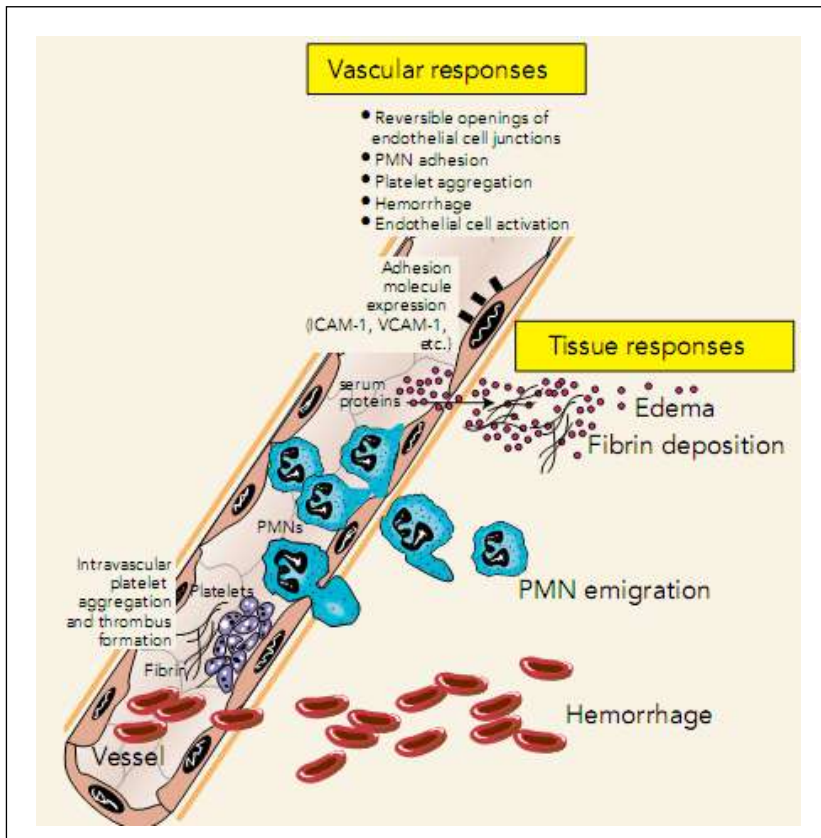
Di antara mediator pro-inflamasi, IL-6 tampaknya menjadi biomarker yang menjanjikan di CSU, karena perannya yang sangat penting dalam mempromosikan respons inflamasi melalui aktivasi reseptor IL-6. Tingkat IL-6 yang lebih tinggi terdeteksi pada pasien CSU secara paralel dengan CRP, dan konsentrasinya tampaknya untuk membedakan antara penyakit sedang / berat dan ringan, dan antara fase aktif dan fase remisi urtikaria. Apakah IL-6 yang bersirkulasi berkontribusi pada patogenesis CSU atau hanya konsekuensi sekunder yang perlu diklarifikasi. Namun, potensi penggunaan sitokin ini sebagai biomarker aktivitas penyakit dapat dihipotesiskan. Selain IL-

6, sitokin keluarga IL-1 lainnya seperti IL-18 telah diusulkan untuk berperan dalam skenario patogenesis CSU. Sebagian besar tetapi tidak semua penelitian menunjukkan peningkatan IL-18 dalam sirkulasi pasien CSU dengan informasi terbatas mengenai perannya dalam aktivitas penyakit. 50–52 Secara paralel dengan sitokin keluarga IL-1, peran patogenik dari IL-23 / Sumbu IL-17 dan TNF α dalam CSU juga telah dihipotesiskan. CD4 Tcells (Th17) yang memproduksi IL-17A sangat berperan dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun. Secara khusus, sel-sel ini telah diidentifikasi berdasarkan kemampuan mereka untuk menghasilkan juga IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6 dan TNF- α dan sangat tergantung pada sitokin pro-inflamasi IL-23 untuk pemeliharaan dan kelangsungan hidup mereka. TNF- α diproduksi oleh sel mast kulit dan sel inflamasi lainnya yang ditemukan di lokasi lesi urtikaria, 53 yang mendukung perannya dalam patogenesis penyakit. Karena peningkatan kadar IL-17, IL-23 dan TNF- α terdeteksi pada pasien CSU di mana mereka sangat berkorelasi dengan skor aktivitas penyakit, peran potensial mereka sebagai biomarker untuk aktivitas penyakit juga disarankan.⁵⁴ IL-31, diproduksi terutama oleh limfosit Th2 teraktivasi, sel-sel T dan sel mast CD45R0 homing kulit, memainkan peran penting dalam induksi peradangan kulit kronis. Kadar serum IL-31 yang lebih tinggi terdeteksi pada pasien CSU tanpa ada korelasi dengan aktivitas penyakit.⁵⁵ Namun, telah diamati bahwa setelah perawatan dengan omalizumab, kadar mereka menurun secara signifikan, menunjukkan peran potensial sebagai biomarker respons terhadap omalizumab. skenario mediator peradangan yang terlibat dalam patogenesis dan pengaturan klinis CSU, ketidakseimbangan antara proip anti-inflamasi adipokin telah diusulkan. Memang, peningkatan kadar lipocalin-2 (LCN2), bersamaan dengan pengurangan adiponektin, dilaporkan pada pasien CU. Menariknya, penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa kadar LCN2 berkorelasi terbalik dengan aktivitas penyakit dan pasien. dengan kadar LNC2 yang tinggi adalah mereka yang menanggapi terapi antihistamin. Secara bersama-sama,

hasil ini menyoroti potensi kegunaan komponen pro-dan anti-inflamasi dari adipokin sebagai biomarker tidak hanya untuk aktivitas penyakit, tetapi juga untuk respon klinis terhadap terapi spesifik.

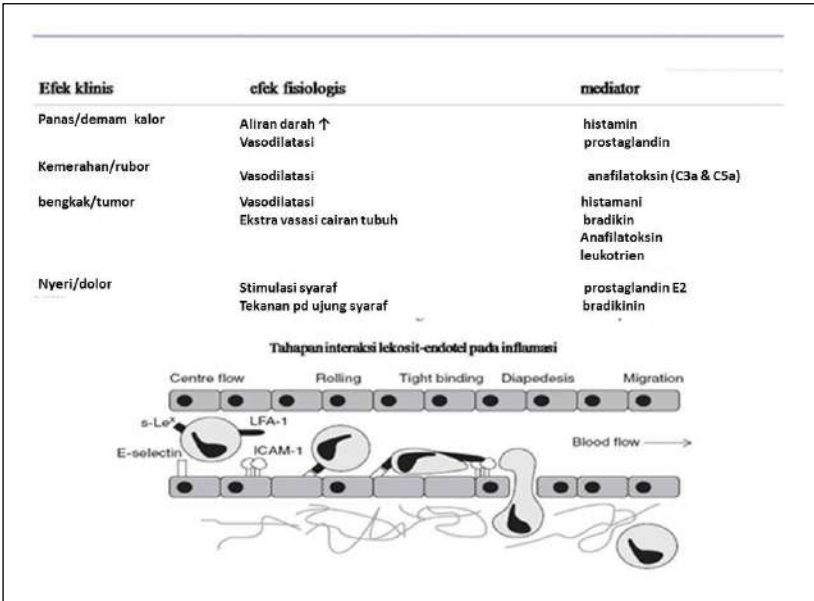
3. Tanda Inflamasi konvensional

Respon inflamasi sistemik didahului oleh suatu penyebab, misalnya luka bakar atau trauma berat lainnya, infeksi virus, infeksi bakteri maupun agen toksik (asbes, dimetilbenzantracen), rokok (nikotin). Kerusakan lokal merangsang pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi seperti sitokin; yang selain membangkitkan respon inflamasi juga berperan pada proses penyembuhan luka dan mengerahkan sel-sel retikuloendotelial. Sitokin adalah pembawa pesan fisiologik dari respon inflamasi. Molekul utamanya meliputi *Tumor Necrotizing Factor* (TNF α), interleukin (IL₁, IL₆), interferon, *Colony Stimulating Factor* (CSF), dan lain-lain. Efektor selular respon inflamasi adalah sel-sel PMN, monosit, makrofag, dan sel-sel endotel. Sel-sel untuk sitokin dan mediator inflamasi sekunder seperti prostaglandin, leukotrien, *thromboxane*, *Platelet Activating Factor* (PAF), radikal bebas, oksida nitrit, dan protease. Endotel teraktivasi dan lingkungan yang kaya sitokin mengaktifkan kaskade koagulasi sehingga terjadi trombosis lokal. Hal ini mengurangi kehilangan darah melalui luka, namun disamping itu timbul efek pembatasan (*walling off*) jaringan cedera sehingga secara fisiologik daerah inflamasi terisolasi. Factor – factor yang berkaitan dengan kejadian inflamasi dan manifestasi klinis yang terkait.



Gambar 3.7. Respons vaskuler pada reaksi radang, dimulai dari kejadian hipermeabilitas vaskuler akibat mediator inflamasi yang dikeluarkan jaringan trauma, kemudian diikuti perlekatan sel radang dan aktivasi platelet, diapedesis fagosit darah serta kemotaksis

Tanda utama inflamasi konvensional ada 5 tanda. Kelima tanda utama reaksi inflamasi yaitu dolor (nyeri), calor (hangat), tumor (bengkak), rubor (merah) dan functio laesa (gangguan fungsi) sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 3.8.



Gambar 3.8. Gambaran klinis, fisiologis dan tahapan interaksi leukosit dengan endotel pada inflamasi.

Kejadian fisiologis utama selama respon inflamasi antara lain:

1. Terjadi vasokonstriksi segera pada area setempat.
2. Terjadi peningkatan aliran darah ke lokasi radang (vasodilatasi).
3. Terjadi penurunan velocity aliran darah ke lokasi radang (leukosit dapat mengalir lambat dan menempel di endotel pembuluh darah).
4. Terjadi peningkatan adhesi endotel pembuluh darah (leukosit dapat terikat pada endotel pembuluh darah.)
5. Terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler (cairan masuk ke jaringan).
6. Fagosit masuk jaringan (melalui peningkatanmarginasi dan ekstravasasi).

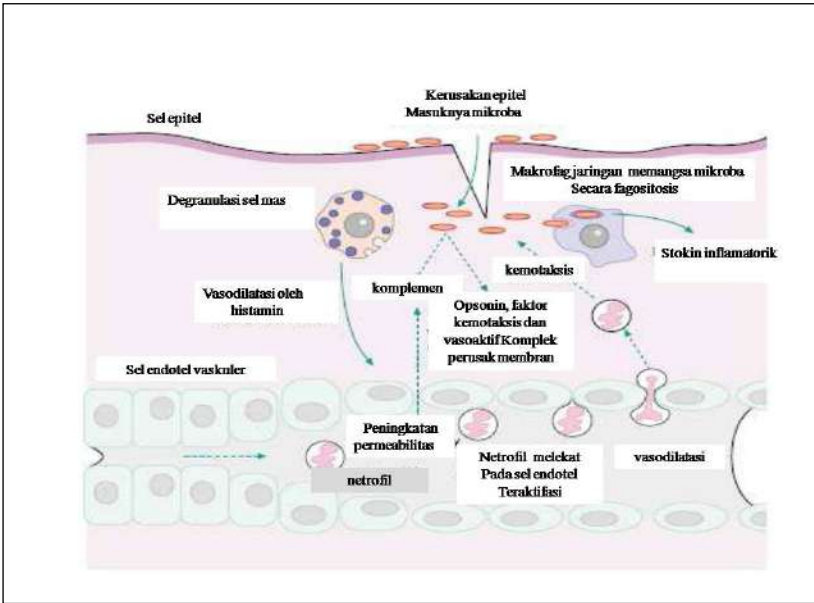
Dalam waktu singkat setelah trauma atau infeksi, pembuluh darah membawa darah ke daerah yang mengalami trauma, akibatnya membanjiri jaringan kapiler. Oleh karena itu jaringan menjadi merah dan memanas. Peningkatan permeabilitas kapiler mengakibatkan

masuknya cairan dan sel-sel dari kapiler ke jaringan di sekitarnya. Cairan yang terakumulasi (eksudat) berkadar protein lebih tinggi daripada cairan normal. Akumulasi cairan ini mengakibatkan bengkak (edema). Mediator inflamasi yang dilepas oleh sel mast (histamine) akan menimbulkan reaksi biologis.



Gambar 3.9. Tanda-tanda utama reaksi inflamasi. Gambar A menunjukkan adanya tanda-tanda bengkak dan merah. Gambar B menunjukkan adanya tanda merah (rubor) pada inflamasi (eritema).

Macrophages juga menghasilkan chemokines, dimana kemokin ini dapat menarik perhatian leukosit khusus untuk bergerak menuju ke lokasi infeksi atau trauma. Prostaglandins, histamine dan komponen complement (terutama anaphylatoxins C3a dan kemotaktan C5a) menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vascular. Kondisi Hiperpermeabilitas vaskuler meningkatkan extravasasi cairan, termasuk macromolecules, dimana ekstravasasi makromolekul seperti ini pada kondisi vaskuler normal tidak mungkin terjadi. Akibat hiperpermeabilitas vaskuler menimbulkan manifestasi bengkak (tumor) dan merah (rubor).



Gambar 3.10. Mekanisme hiperpermeabilitas dan ekstravasasi pada reaksi inflamasi

Komposisi infiltrate inflamatorik dipengaruhi oleh penyebab awal inflamasi. Inflamasi supuratif merupakan cerminan dari infeksi bakteri piogenik. Inflamasi infiltrative didominasi oleh netrofil dan kemudian dihasilkan pus. Pus atau nanah adalah campuran semi likuid yang berisi bakteri, sel rusak dan netrofil. Pus berwarna hijau oleh karena mengandung banyak *neutrophil myeloperoxidase*. Abses merupakan sebutan khusus untuk pus yang terlokalisir pada suatu tempat tertentu yang mengalami reaksi inflamasi atau lokus infeksi.

Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas pertanyaan berikut ini

1. Bagaimana penjelasan patofisiologis terjadinya edema pada reaksi inflamasi?
2. Apakah inflamatom? Bagaimana struktur, fungsi dan perannya pada reaksi inflamasi?

3. Bagaimana mekanisme aktivasi dan efek biologis aktivasi inflamasi?
4. Apakah hubungan reaksi oksidatif dengan aktivasi inflamasi?
5. Bagaimana karakteristik dan mekanisme aktivasi inflamasi subset NLR?
6. Sebutkan tanda dan manifestasi klinik inflamasi serta mekanisme patofisiologisnya
7. Bagaimana tanda dan manifestasi klinik reaksi inflamasi pada infeksi SARS COV-2?
8. Apakah peran ACE-2 dan bagaimana kerjanya pada reaksi inflamasi?
9. Bagaimana manifestasi dan tanda reaksi inflamasi pada urtika?
10. Sebutkan kejadian fisiologis pada reaksi inflamasi.

Referensi:

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2004. Basic Immunology: Function and disorder and the immune system, Second edition, Elsevier, Shanghai
- Baratawidjaja, K.G. 2004. Imunologi Dasar. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Bennett, C.L., Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly, TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD., 2001b. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 27(1):20-1
- Bettelli, E, Carrier, Y, Gao, W, Korn, T, Strom, T.B., Oukka, M, Weiner, H.L, Kuchroo, V.K., 2005a. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells., *Nature.* 441(7090):235-8
- Bettelli, E., Dastrange, M., Oukka, M., 2005b. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-kappa B to repress

- cytokine gene expression and effector functions of T helper cells, *Proc Natl Acad Sci.* 102(14):5138-43
- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity, *Nat Immunol.* 8(4):345-50
- Bogdan, C., 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide, *Methods Mol Biol.* 677:375-93.
- Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, Funkhouser W, Gralinski L, Totura A, Heise M, Baric RS (2011) A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* 85:12201–12215
- Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T (2019) Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 10:50
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Clay C, Donart N, Fomukong N, Knight JB, Lei W, Price L, Hahn F, Van Westrienen J, Harrod KS (2012) Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. *J Virol* 86:4234–4244
- Colombo, M.P., and Trinchieri, G., 2002. Interleukin 12 in antitumor immunity and immunotherapy, *Cytokine Growth Factor Review.* 13: 155 – 168
- Couper, K.V., Blount, D.G., Riley, E.M., 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to infection, *J Immunol.* 180: 5771-5777

- Curiel, T.J., 2007. Tregs and rethinking cancer immunotherapy, *J. Clin. Invest.* 117(5): 1157-74
- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity.* 21: 137–148,
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape, *Nature immunology.* 3(11): 991-8
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology.* 6: 836-48
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S., 2004. CD4Tregs and Immune control, *J. Clin Invest.* 114 (9):1209-17
- Fink SL, Cookson BT (2005) Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 73:1907–1916
- Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, Simmons G, Hofmann H, Kuri T, Weber F, Eichler J, Drosten C, Pöhlmann S (2010) Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol* 84:1198–1205
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS (2005) Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 202:415–424
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC et al (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, Yamamoto N, Sasazuki T, Ishizaka Y (2008) Modulation

- of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:7809–7814
- Halstead SB, O'Rourke EJ (1977) Antibody-enhanced dengue virus infection in primate leukocytes. *Nature* 265:739–741
- Haslwanter D, Blaas D, Heinz FX, Stiasny K (2017) A novel mechanism of antibody-mediated enhancement of flavivirus infection. *PLoS Pathog* 13:e1006643
- Horiuchi T, Tsukamoto H (2016) Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflamm Regen* 36:11
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet China*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting, *Cytokine Growth Faktor Rev.* 13: 95–109
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM (2008) The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol* 93:543–548
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436:112–116
- Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, Chappell MC, Wohlford-Lenane C, McCray PB Jr (2009) Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297:L84–L96

- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., 2007. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape, *Immunology*. 121:1–14
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D.R., Akdis, C.A., 2009. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells., *J Exp Med*. 206(12):2701-15
- Knutson, K.L., Dang, Y., Lu, H., Lukas, J., Almand, B., Gad, E., Azeke, E., Disis, M.L., 2006. IL-2 Immunotoxin Therapy Modulates Tumor-Associated Regulatory T Cells and Leads to Lasting Immune-Mediated Rejection of Breast Cancers in neuro-Transgenic Mice, *The J Immunol*. 177: 84–91.
- Kresno, S.B., 2000, *Imunologi : Dignosis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. UI: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Kuba K, Imai Y, Penninger JM (2006) Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 6:271–276
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11:875–879
- Kurlander RJ, Hall J (1986) Comparison of intravenous gamma globulin and a monoclonal anti-Fc receptor antibody as inhibitors of immune clearance in vivo in mice. *J Clin Invest* 77:2010–2018
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ (2005) Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus

- (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 280:30113–30119
- Lin, W. and Karin, M., 2007. A cytokines-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J.Clin. Invest.* 117(15):1175-83
- Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, Tang H, Nishiura K, Peng J, Tan Z, Wu T, Cheung KW, Chan KH, Alvarez X, Qin C, Lackner A, Perlman S, Yuen KY, Chen Z (2019) Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
- Murphy, K.P., 2012. *Janeway's Immunobiology*, Garland Science, New York USA
- Nelson, B.H., 2004. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance, *Jl.* 172: 3983–3988.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008a) Analyzing antibody-Fc-receptor interactions. *Methods Mol Biol* 415:151–162
- Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008b) Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 26:513–533
- Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008c) Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8:34–47
- Ochiai H, Kurokawa M, Matsui S, Yamamoto T, Kuroki Y, Kishimoto C, Shiraki K (1992) Infection enhancement of influenza A NWS virus in primary murine macrophages by anti-hemagglutinin monoclonal antibody. *J Med Virol* 36:217–221
- Parihar, R., Nadella, P., Lewis, A., Jensen, R., Hoff, C.D., Dierksheide, J.E., 2004. A Phase I Study of Interleukin 12 with Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Faktor Receptor- 2-Overexpressing Malignancies: Analysis of Sustained Interferon _ Production in a Subset of Patients, *Clin Kankerncer Res.* 10: 5027
- Parmiani, G. and Lotze, M.T., 2002, *Tumor Immunology: molecularly*

- defined antigen and clinical application, Taylor and Francois, New York USA
- Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I., Imboden, J.B., 2003. *Med. Immunol.*, tenth edition, Boston
- Passerini, L., Allan, S.E., Battaglia, M., Nunzio, S.D., Alstad, A.N., Levings, M.K., Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., 2008. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 in CD41CD251 regulatory T cells and CD41CD252 effector T cells, *International Immunology*. 20(3): 421–431
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, HKU/UCH SARS Study Group (2003) Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361:1767–1772
- Ramos, H.J., Davis, A.M., Cole, A.G., Schatzel, J.D., Forman, J., Farrar, J.D., 2009. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon- α specifies human CD8 effector versus central memory T-cells fates, *Immunobiology*. 113(22):5516 – 5525
- Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y (2003) Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Virol* 77:7539–7544
- Takada A, Kawaoka Y (2003) Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol* 13:387–398
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, Peters CJ, Couch RB (2012) Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE* 7:e35421
- Van Mirre E, van Royen A, Hack CE (2004) IVIg-mediated amelioration of murine ITP via Fc γ RIIb is not necessarily independent

of SHIP-1 and SHP-1 activity. *Blood* 103:1973; author reply 1974

Veri MC, Gorlatov S, Li H, Burke S, Johnson S, Stavenhagen J, Stein KE, Bonvini E, Koenig S (2007) Monoclonal antibodies capable of discriminating the human inhibitory Fcγ-receptor IIB (CD32B) from the activating Fcγ-receptor IIA (CD32A): biochemical, biological and functional characterization. *Immunology* 121:392–404

Wang S, Guo F, Liu K, Wang H, Rao S, Yang P, Jiang C (2008) Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Res* 136:8–15

Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS, Sung JJ (2004) Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 136:95–103

Yang M (2020) Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. SSRN. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>

Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, Ba L, Li W, Farzan M, Chen Z, Yuen KY, Ho D (2006) Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 78:1–8

Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zou W (2020) Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

BAB IV

INFLAMASI PADA INFEKSI BAKTERI, MALERIA DAN SEPSIS

Dapat menjelaskan reaksi inflamasi pada infeksi oleh karena bakteri dan parasit.

Dapat menjelaskan pengertian, manifestasi klinis dan mekanisme patofisiologis sepsis

Dapat menjelaskan sitokin utama pada reaksi inflamasi pada sepsis serta mekanisme patofisiologisnya

Dapat menjelaskan pengertian dan perbedaan SIRS, Syok dan sepsis

Dapat menjelaskan tahapan SIRS dan mekanisme kejadian MODS

A. Pendahuluan

Peradangan merupakan respon tubuh terhadap cedera selular. Reaksi inflamasi lokal ditandai dengan peningkatan aliran darah awal ke lokasi cedera, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan akumulasi selektif sel efektor yang berbeda dari darah perifer ke daerah luka. Cedera sel dapat terjadi karena trauma, kerusakan genetik, agen fisik dan kimia, nekrosis jaringan, agen tubuh asing, reaksi imun dan infeksi.

Infeksi bisa bersifat akut atau kronis dan bersifat subyektif. Suatu kondisi *akut* biasanya disertai dengan pembengkakan dan rasa sakit yang hebat dengan manifestasi sistemik yaitu malaise dan demam yang berkepanjangan. Bentuk *kronis* bisa berkembang dari penyembuhan sebagian keadaan akut, serangan yang lemah atau pertahanan yang kuat. Infeksi-infeksi kronis sering ditandai dengan ketidaknyamanan

dalam berbagai tingkatan dan bukannya rasa sakit, serta reaksi ringan dari jaringan sekitarnya.

Pada keadaan infeksi, dapat juga terjadi bakteremia. Bakteremia terjadi karena masuknya bakteri ke dalam peredaran darah melalui akses seperti infeksi odontogenik (abses, selulitis, dll). Hal ini disebabkan permeabilitas dari epitel sekitar jaringan gigi dan wajah dan tingkat prostaglandin dalam sirkulasi lokal, yang meningkatkan jumlah leukosit dan tingkat fibrinogen, memperlambat sirkulasi dan mendukung bagian bakteri ke dalam darah.

B. Infeksi, Bakteriemia, dan Sepsis

Keadaan khusus infeksi dan bakteremia adalah sepsis. Sepsis merupakan sindrom klinis yang terjadi akibat reaksi inflamasi sistemis pada manusia yang mengalami infeksi oleh mikroorganisme biasanya terjadi bakteremia atau adanya endotoksin. Protein C-reaktif (*C-reactive protein=CRP*) adalah suatu globulin yang disintesis oleh sel hepatosit dan disekresi ke dalam darah. Kadar CRP akan meningkat bila terjadi respons inflamasi lokal atau sistemis, dan lebih spesifik pada penyakit infeksi neonatal seperti sepsis neonatorum dan meningitis. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menggunakan CRP ini sebagai parameter dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatorum. Hasil penelitian ini sangat bervariasi. Ng *et al.* (1997), di bagian IKA FK Universitas Hongkong mendapatkan pemeriksaan CRP mempunyai nilai sensitivitas 84% dan spesifisitas 96%, pada 68 orang bayi berat lahir sangat rendah sebagai pemeriksaan marker tunggal. Kombinasi antara CRP dan IL-6 menunjukkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif berturut-turut meningkat menjadi 93%, 96%, 95% dan 95%. Chiesa *et al.* (2001) juga mengatakan diperlukan pemeriksaan CRP terhadap neonatus sehat yang lahir mempunyai faktor risiko pada 148 neonatus yang diteliti. Selanjutnya mereka mendapatkan hasil yang bermakna

dari pemeriksaan CRP serial bersamaan dengan IL-6 pada kasus tersangka sepsis secara faktor risiko tersebut.

Berbeda dengan peneliti lainnya, Anwer & Mustafa (2003) meneliti lima puluh neonatus yang memiliki faktor risiko di bagian perawatan intensif Bagian Anak RS Shaheed Abbasi, Karrachi Pakistan, didapatkan pemeriksaan CRP dengan sensitifitas diatas 60% dan spesifisitas 50%, sedangkan untuk dapat membantu menegakkan diagnosis sepsis neonatorum, CRP mempunyai nilai sensitivitas sebesar 84 dan spesifisitas 96%. Bahkan Posen & Lamos (1998) mendapatkan kasus sepsis neonatorum yang pada tindak lanjut masih ditemukan bakteri pada biakan darah, namun kadar CRP telah menurun. Padahal secara teoritis kadar CRP akan menurun bersamaan dengan perbaikan keadaan pasien.

C. Infeksi Parasit Malaria dan Jenis Sitokin

Sitokin proinflamasi dan malaria

Pada infeksi malaria manusia dapat terjadi perubahan reaktif imun yang lambat pada fase akut dan terjadi sepanjang waktu setelah *clearance* parasit dalam sirkulasi. Respon imun inflamasi memerlukan *clearance* parasit yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan, mengaktifkan fagosit untuk membunuh parasit intraseluler dan ekstraseluler. Ia juga menyebabkan efek sistemik seperti anemia berat dan malaria serebral.⁽¹²⁾

TNF- α

Karakteristik pertama dari parasit meningkatkan sitokin TNF- α dari makrofag pada infeksi eritrosit oleh plasmodium, pigmen malaria dan glikolipid seperti GPI (glycosyl phosphatidylinositol). TNF- α berperan dalam pengaturan makrofag memproduksi IL-12 dan menunjukkan TNF- α penting sebagai ko-faktor untuk IL-12 dalam meningkatkan produksi IFN- γ oleh sel NK. Konsentrasi NO dan

TNF- α dalam plasma dihubungkan dengan perubahan demam dan *clearance* parasit.⁽¹²⁾

TNF- α meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel seperti ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1), ELAM-1 (E-selektin), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), CD-36 (Clusters of Differentiation anti gen-36) yang merupakan ligand bagi parasit dengan endotel pembuluh darah pada proses sitoadherens parasit karenanya mungkin berperan dalam menimbulkan malaria berat. TNF- α sudah diproduksi dari awal infeksi dan akan semakin meningkat pada waktu stadium skizogoni dan pelepasan mero-zoit, juga kadar TNF- α pada infeksi *P.falciparum* lebih tinggi di banding pada infeksi *P. vivax*.⁽⁹⁾

Sitokin anti inflamasi dan malaria

Pada awal respon sitokin proinflamasi dapat dilihat pada media proteksi imun, respon yang lambat berkontribusi patologi. Ini membuktikan bahwa keseimbangan respon inflamasi mungkin ada selama infeksi malaria. Respon yang tidak seimbang, berperan pada beratnya penyakit, anemia dan dapat menimbulkan kematian.

Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 ditemukan dalam plasma pada penderita akut malaria, dihasilkan oleh monosit, sel Th-2 dan sel B, menghambat produksi sitokin pada Th-1 dan sel CD8+ tetapi tidak pada sel Th-2. Walaupun IL-10 tidak mempunyai efek proliferasi Th-1 dan sel CD8+, tetapi ia meningkatkan proliferasi sel B dan produksi imunoglobulin yang perlu untuk perkembangan dan maturasi dari anti bodi anti malaria. IL-10 mempunyai peran yang penting pada respon sel T helper pada malaria. IL-10 juga berfungsi sebagai *down regulator* pada makrofag-/inhibitor makrofag, mengurangi presentasi antigen, menghambat produksi ROI dan NOI, mencegah sel Th-1 berproliferasi dan menekan produksi IFN- γ , IL-6, TNF- α dan GM-CSF (Granulocyte Macrophage

Colony Stimulating Factor) oleh sel T. IL-10 berperan penting dalam menetralkan patologi dari makrofag pada malaria serebral dengan menghambat sekresi IFN- γ dan TNF- α .

Terjadinya anemia berat dihubungkan dengan penurunan konsentrasi IL-10 dalam sirkulasi dan meningkatkan perbandingan TNF- α dan IL-10. Hal ini berkontribusi pada penekanan reversibel sumsum tulang yang terjadi pada penderita malaria.

Pada penderita malaria falciparum didapatkan bahwa IL-10 dapat menghambat produksi TNF- α . Dalam serum penderita malaria ringan/tanpa komplikasi terdapat peningkatan kadar IL-10 dan penurunan kadar TNF- α , sedangkan pada malaria serebral ditemukan kadar TNF- α yang tinggi.

D. Inflamasi, Syok dan SIRS

Pada infeksi atau trauma akibat luka bakar yang berat dapat menyebabkan reaksi inflamasi yang berlebihan. Reaksi inflamasi yang berlebihan dapat berakibat fatal. Beberapa penyakit telah dideskripsikan dimana pensinyalan yang menyimpang atau berlebihan oleh sitokin berkontribusi terhadap patogenesis. Misalnya, up-regulasi IL-1 dan IL-6 telah diamati dalam berbagai gangguan inflamasi dan autoimun kronis seperti diabetes tipe I, rheumatoid arthritis, lupus nephritis, psoriasis dan sklerosis sistemik. Telah dipastikan bahwa TNF α terlibat langsung dalam patologi beberapa penyakit sistemik (Gbr. 6), serta memengaruhi patologi penyakit melalui efek yang lebih bersifat lokal. Yang penting, kadar TNF α yang tepat juga penting untuk melakukan fungsi homeostatis kunci, mengerahkan berbagai efek pada fungsi sel normal, termasuk proliferasi sel, nekrosis, dan apoptosis. TNF α melayani fungsi kunci dalam mengatur respons inflamasi yang mencakup respons sistemik dan lokal. Tindakan TNF α termasuk memicu ekspresi sel endotel pembuluh darah dari mediator lipid yang mempromosikan edema jaringan, serta molekul adhesi leukosit yang merangsang infiltrasi sel imun. Sebagai contoh,

induksi awal ekspresi kemokin dan infiltrasi limfosit sebagai respons terhadap infeksi mikroba disebabkan oleh aksi TNF α . Sejumlah penelitian besar telah menunjukkan kemanjuran terapi anti-TNF α pada penyakit radang. Yang penting, wawasan tentang fungsi sentral TNF α dalam peradangan sinovial menyebabkan perkembangan TNF α blocker, yang telah terbukti menjadi terapi yang sangat efektif. Salah satu manifestasi klinis reaksi inflamasi yang berlebihan disebut dengan SIRS yaitu *Systemic Inflammation Respon Syndroms (SIRS)*. Perjalanan SIRS dijelaskan menurut teori yang dikembangkan oleh Bone dalam beberapa tahap.

Tahap I

Respon inflamasi sistemik didahului oleh suatu penyebab, misalnya luka bakar atau trauma berat lainnya. Kerusakan lokal merangsang pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi seperti sitokin; yang selain membangkitkan respon inflamasi juga berperan pada proses penyembuhan luka dan mengerahkan sel-sel retikuloendotelial. Sitokin adalah pembawa pesan fisiologik dari respon inflamasi. Molekul utamanya meliputi *Tumor Necrotizing Factor (TNF α)*, interleukin (IL₁, IL₆), interferon, *Colony Stimulating Factor (CSF)*, dan lain-lain. Efektor selular respon inflamasi adalah sel-sel PMN, monosit, makrofag, dan sel-sel endotel. Sel-sel untuk sitokin dan mediator inflamasi sekunder seperti prostaglandin, leukotrien, *thromboxane*, *Platelet Activating Factor (PAF)*, radikal bebas, oksida nitrit, dan protease. Endotel teraktivasi dan lingkungan yang kaya sitokin mengaktifkan kaskade koagulasi sehingga terjadi trombosis lokal. Hal ini mengurangi kehilangan darah melalui luka, namun disamping itu timbul efek pembatasan (*walling off*) jaringan cedera sehingga secara fisiologik daerah inflamasi terisolasi.

Tabel 4.1. sitokin family II-1 dan modifikasi genetik

System	Genetic modification	Genetic background	Phenotype	References
II-1	IL-1Ra KO full	C57BL/6J	Higher susceptibility to lethal endotoxemia	[157]
		C57BL/6J	Reduced susceptibility to Histiocytosis	[157]
		DBA/1	Earlier onset and increased severity during collagen-induced arthritis	[165]
		DBA/1	Spontaneous psoriasis-like skin lesions	[154]
		BALB/cA	Elevated bone loss and alveolar fenestration in experimental bacterial periodontitis	[159]
		BALB/c	Enhanced methylcholanthrene-induced carcinogenesis	[160]
		BALB/c	Spontaneous development of chronic inflammatory arthritis	[155]
		C57BL/6J	Increased severity during K15X1 serum-induced arthritis	[167]
		C57BL/6J	Increased foam cell lesion size and decreased non-HDL plasma cholesterol during cholesterol/choleate diet-induced atherosclerosis	[168]
		129/MF1	Spontaneous large vessel vasculitis	[156]
		Mixed B6DBA/1	Early mortality and illness, massive aortic inflammation, but no signs of atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse model for atherosclerosis	[169]
		II-1Ra hepatocyte CKO	IL-1Ra myeloid cell CKO	C57BL/6J
C57BL/6J	Delayed resolution of concanavalin A-induced hepatitis			[164]
II-1Ra myeloid cell CKO	IL-1Ra myeloid cell CKO	C57BL/6J	Higher susceptibility to lethal endotoxemia	[158]
		DBA/1	Earlier onset and increased severity during collagen-induced arthritis	[166]
II-18	Wdr1 ^{fl/fl}	C57BL/6J	Increased severity during K15X1 serum-induced arthritis	[167]
		C57BL/6J	Increased susceptibility to collagen-induced arthritis	[39]
II-1/IL-18	NLRP3 mutation KO nu-Nlr3 ⁴ transgenic	C57BL/6J	Autoinflammatory manifestations and macrothrombocytopenia	[149]
		C57BL/6J	Massive neutrophilia, systemic inflammation	[144]
II-33	CMV- β 33 transgenic	C57BL/6J	Splenomegaly, dermatitis, arthritis	[152]
		Col14.1- β 33 transgenic	Eosinophilic airway inflammation	[170]
		Col14.1- β 33 transgenic	Decreased osteoclastogenesis	[173]
		Col14.1- β 33 transgenic	Atopic dermatitis-like eosinophilic skin inflammation	[171]
		Col14.1- β 33 transgenic	Eosinophil-dominated multi-organ inflammation	[174]
II-36	CMV-Cre x ROSA-stop-fllox- β 33	BALB/c	Neutrophil-dominated multi-organ inflammation, myeloproliferation	[172]
		C57BL/6J	Transient psoriasis-like skin inflammation	[175]
		Col14.1- β 36 transgenic; IL-36m KO	Exacerbated psoriasis-like phenotype	[173]
		IL-36m KO	Increased severity of IL-1 α -induced skin inflammation	[176]

Tahap II

Sejumlah kecil sitokin yang dilepaskan ke dalam sirkulasi justru meningkatkan respon lokal. Terjadi pergerakan makrofag, trombosit dan stimulasi produksi faktor pertumbuhan (*Growth Factor/GF*). Selanjutnya dimulailah respon fase akut yang terkontrol secara simultan melalui penurunan kadar mediator proinflamasi dan pelepasan antagonis endogen (antagonis reseptor IL₁ dan mediator-mediator anti-inflamasi lain seperti IL₄, IL₁₀, IL₁₁, reseptor terlarut TNF (*Transforming Growth Factor/TGF*). Dengan demikian mediator-mediator tersebut menjaga respon inflamasi awal yang dikendalikan dengan baik oleh *down regulating cytokine production* dan efek antagonis terhadap sitokin yang telah dilepaskan. Keadaan ini berlangsung hingga homeostasis terjaga.

Tahap III

Jika homeostasis tidak dapat dikembalikan, berkembang tahap III (SIRS); terjadi reaksi sistemik masif. Efek dominan dari sitokin berubah menjadi destruktif. Sirkulasi dibanjiri mediator-mediator inflamasi sehingga integritas dinding kapiler rusak. Sitokin merambah

ke dalam berbagai organ dan mengakibatkan kerusakan. Respon destruktif regional dan sistemik (terjadi peningkatan vasodilatasi perifer, gangguan permeabilitas mikrovaskular, akselerasi trombosis mikrovaskular, aktivasi sel leukosit-endotel) yang mengakibatkan perubahan-perubahan patologik di berbagai organ. Jika reaksi inflamasi tidak dapat dikendalikan, terjadi syok septik, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), *Acute Respiration Distress Syndroms* (ARDS), MODS, dan kematian.

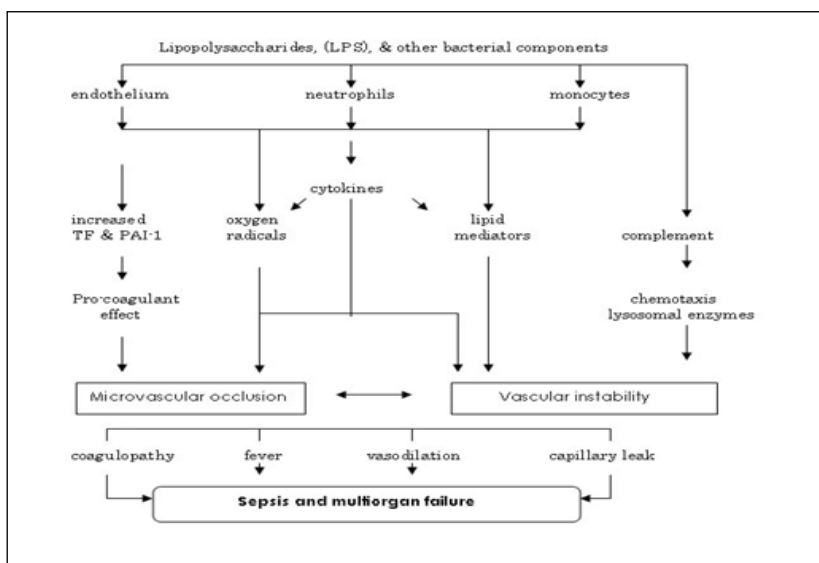
MODS merupakan bagian akhir dari spektrum klinis SIRS. Pada pasien luka bakar dapat dijumpai secara kasar 30% kasus mengalami MODS. Ada 3 teori yang menjelaskan timbulnya SIRS, MODS dan sepsis; yang mana ketiganya terjadi secara simultan.

Tabel 4.2. Tingkatan reaksi SIRS, sepsis dan syok sepsis

Terminologi	definisi
SIRS (minimal 2 ciri ditemukan)	Suhu tubuh >38 atau <36 C HR>90x/mnt RR>20 x/min PaCO2<32 mmHg Al>12 x 10 ⁹ /l atau < 4x10 ⁹ /l
Sepsis	SIRS + infeksi
Severe sepsis	Sepsis dengan gangguan fungsi organ; hipoperfusi sistemik; hipotensi
Syok septik	Sepsis dengan hipotensi arterial dan tidak mengalami perbaikan meskipun sudah diterapi cairan

Teori pertama menyebutkan bahwa syok yang terjadi menyebabkan penurunan sirkulasi di daerah splangnikus, perfusi ke jaringan usus terganggu menyebabkan disrupsi mukosa saluran cerna. Disrupsi mukosa menyebabkan fungsi mukosa sebagai *barrier* berkurang/hilang, dan mempermudah terjadinya translokasi bakteri. Bakteri yang mengalami translokasi umumnya flora

normal usus yang bersifat komensal, berubah menjadi oportunistik; khususnya akibat perubahan suasana di dalam lumen usus (puasa, pemberian antasida dan beberapa jenis antibiotika). Selain kehilangan fungsi sebagai *barrier* terhadap kuman, daya imunitas juga berkurang (kulit, mukosa), sehingga mudah dirusak oleh toksin yang berasal dari kuman (endo atau enterotoksin). Pada kondisi dirupsi, bila pasien dipuaskan, maka proses degenerasi mukosa justru berlanjut menjadi atrofi mukosa usus yang dapat memperberat keadaan. Mekanisme terjadinya kegagalan multiorgan pada SIRS disajikan pada skema.



Gambar 4.1. Skema patofisiologi sepsis

Gangguan sirkulasi ke berbagai organ menyebabkan kondisi-kondisi yang memicu SIRS. Gangguan sirkulasi serebral menyebabkan disfungsi karena gangguan sistem autoregulasi serebral yang memberi dampak sistemik (ensefelopati). Gangguan sirkulasi ke ginjal menyebabkan iskemi ginjal khususnya tubulus berlanjut dengan *Acute Tubular Necrosis* (ATN) yang berakhir dengan gagal ginjal (*Acute Renal Failure*/ARF). Gangguan sirkulasi perifer menyebabkan iskemi otot-otot dengan dampak pemecahan glikoprotein yang meningkatkan

produksi *Nitric Oxide* (NO); NO ini berperan sebagai modulator sepsis. Gangguan sirkulasi ke kulit dan sistem integumen menyebabkan terutama gangguan sistem imun; karena penurunan produksi limfosit dan penurunan fungsi *barrier* kulit.

Teori kedua menjelaskan pelepasan *Lipid Protein Complex* (LPC) yang sebelumnya dikenal dengan *burn toxin* dari jaringan nekrosis akibat cedera termis. LPC memiliki toksisitas ribuan kali di atas endotoksin dalam merangsang pelepasan mediator pro-inflamasi; namun pelepasan LPC ini tidak ada hubungannya dengan infeksi. Respon yang timbul mulanya bersifat lokal, terbatas pada daerah cedera; kemudian berkembang menjadi suatu bentuk respon sistemik.

Teori ketiga menjelaskan kekacauan sistem metabolisme (hipometabolik pada fase akut dilanjutkan hipermetabolik pada fase selanjutnya) yang menguras seluruh modalitas tubuh khususnya sistem imunologi. Mediator-mediator pro-inflamasi yang dilepas ke sirkulasi sebagai respon terhadap suatu cedera tidak hanya menyerang benda asing atau toksin yang ada; tetapi juga menimbulkan kerusakan pada jaringan organ sistemik. Kondisi ini dimungkinkan karena luka bakar merupakan suatu bentuk trauma yang bersifat immunosupresif.

Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas soal berikut ini

1. Apakah yang dimaksud dengan bakteriemia?
2. Apakah perbedaan sepsis dengan SIRS?
3. Sebutkan jenis sitokin dan perannya pada reaksi radang akibat infeksi plasmodium?
4. Serta bagaimana mekanisme kerjanya sitokin tersebut?
5. Kenapa pada kondisi sepsis pasien dapat mengalami syok? Tolong dijelaskan mekanisme patofisiologisnya.
6. Apakah peranan sitokin IL-1 pada kejadian syok sepsis?
7. Apakah peranan TNF- α pada kejadian syok sepsis?
8. Sebutkan tahapan perjalanan terjadinya SIRS.

9. Tolong digambarkan skema patofisiologis terjadinya sepsis dan kegagalan fungsi multi organ pada sepsis.
10. Sebutkan teori yang menjelaskan kejadian kegagalan multiorgan pada SIRS lanjut.

Referensi:

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2004. *Basic Immunology: Function and disorder and the immune system*, Sccond edition, Elsevier, Shang hai
- Baratawidjaja, K.G. 2004. *Imunologi Dasar*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Bennett, C.L., Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly,TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD., 2001^b. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 27(1):20-1
- Bettelli, E, carrier, Y, Gao, W, Korn, T, Strom, T.B., Oukka, M, Weiner, H.L, Kuchroo, V.K., 2005^a. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells., *Nature.* 441(7090):235-8
- Bettelli, E., Dastrange, M., Oukka, M., 2005^b. Foxp3 interacts with nuclear faktor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells, *Proc Natl Acad Sci.* 102(14):5138-43
- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity, *Nat Immunol.* 8(4):345-50
- Bogdan, C., 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide, *Methods Mol Biol.* 677:375-93.
- Colombo, M.P., and Trinchieri, G., 2002. Interleukin 12 in antitumor immunity and immunotherapy, *Cytokine Growt Faktor Review.* 13: 155 - 168

- Couper, K.V., Blount, D.G., Riley, E.M., 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to infection, *J Immunol.* 180: 5771-5777
- Curiel, T.J., 2007. Tregs and rethinking cancer immunotherapy, *J. Clin. Invest.* 117(5): 1157-74
- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity.* 21: 137-148,
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape, *Nature immunology.* 3(11): 991-8
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology.* 6: 836-48
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S., 2004. CD4Tregs and Immune control, *J. Clin Invest.* 114 (9):1209-17
- Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting, *Cytokine Growth Faktor Rev.* 13: 95-109
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., 2007. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape, *Immunology.* 121:1-14
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D.R., Akdis, C.A., 2009. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells., *J Exp Med.* 206(12):2701-15
- Knutson, K.L., Dang, Y., Lu, H., Lukas, J., Almand, B., Gad, E., Azeke, E., Disis, M.L., 2006. IL-2 Immunotoxin Therapy Modulates Tumor-Associated Regulatory T Cells and Leads to Lasting Immune-Mediated Rejection of Breast Cancers in *neu-* Transgenic Mice, *The J Immunol.* 177: 84-91.

- Kresno, S.B., 2000, *Imunologi : Dignosis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. UI: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Lin, W. and Karin, M., 2007. A cytokines-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J.Clin. Invest.* 117(15):1175-83.
- Murphy, K.P., 2012. *Janeway's Immunobiology*, Garland Science, New York USA.
- Nelson, B.H., 2004. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance, *Jl.* 172: 3983–3988.
- Parihar, R., Nadella, P., Lewis, A., Jensen, R., Hoff, C.D., Dierksheide, J.E., 2004. A Phase I Study of Interleukin 12 with Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Faktor Receptor-2-Overexpressing Malignancies: Analysis of Sustained Interferon γ Production in a Subset of Patients, *Clin Kankerncer Res.* 10: 5027.
- Parmiani, G. and Lotze, M.T., 2002, *Tumor Immunology: molecularly defined antigen and clinical application*, Taylor and Francois, New York USA.
- Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I., Imboden, J.B., 2003. *Med. Immunol.*, tenth edition, Boston.
- Passerini, L., Allan, S.E., Battaglia, M., Nunzio, S.D., Alstad, A.N., Levings, M.K., Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., 2008. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 in CD41CD251 regulatory T cells and CD41CD252 effector T cells, *International Immunology.* 20(3): 421–431.
- Ramos, H.J., Davis, A.M., Cole, A.G., Schatzel, J.D., Forman, J., Farrar, J.D., 2009. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon- α specifies human CD8 effector versus central memory T-cells fates, *Immunobiology.* 113(22):5516 – 5525.

BAB V

INFLAMASI PADA INFEKSI VIRUS

Dapat menjelaskan mekanisme respon inflamasi pada infeksi virus.

Dapat menjelaskan pengertian, struktur dan peranan viroporin pada reaksi inflamasi akibat infeksi virus.

Dapat menjelaskan mekanisme pengenalan terhadap virus dan mekanisme reaksi inflamasi.

Dapat menjelaskan mekanisme aktivasi TLR, dan NLR pada infeksi virus.

Dapat menjelaskan peranan inflamasom dan viroporin pada infeksi virus.

A. Pendahuluan

Viroporins adalah protein yang dikode virus yang mengubah permeabilitas membran dan dapat memicu sinyal seluler berikutnya. Oligomerisasi subunit viroporin menghasilkan pembentukan pori hidrofilik yang memfasilitasi transportasi ion melintasi membran sel inang. Protein saluran virus ini mungkin terlibat dalam berbagai tahap siklus infeksi virus. Inflamomom adalah kompleks multimolekul besar yang paling dikenal karena kemampuannya mengendalikan aktivasi caspase-1, yang pada gilirannya mengatur pematangan interleukin-1 β (IL-1 β) dan interleukin 18 (IL-18). IL-1 β awalnya diidentifikasi sebagai sitokin proinflamasi yang mampu menginduksi peradangan lokal dan sistemik dan reaksi demam sebagai respons terhadap infeksi atau cedera. Produksi berlebihan IL-1 β dikaitkan dengan penyakit

autoimun dan peradangan. Derivatif mikroba, toksin pembentuk pori bakteri, ATP ekstraseluler dan pola molekuler terkait patogen lainnya memicu aktivasi NLRP3 dalam inflammasom. Studi baru-baru ini melaporkan bahwa aktivitas viroporin mampu menginduksi aktivitas inflamasi dan produksi IL1 β , di mana NLRP3 terbukti diatur oleh fluks K⁺, H⁺ dan Ca²⁺ selain spesies oksigen reaktif, autophagy dan stres retikulum endoplasma. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk menyajikan tinjauan umum dari temuan-temuan utama pada aktivitas viroporin dengan penekanan khusus pada peran mereka dalam kekebalan virus dan sebagai pengaktif yang mungkin dari inflammasom.

B. Respons Imun Terhadap Infeksi Virus

Respons imun terhadap invasi patologis yang berbeda dalam tubuh manusia dimediasi oleh dua lengan; kekebalan bawaan dan didapat. Imunitas bawaan adalah lengan pertama dari respons imun terhadap infeksi virus. Tanggapan antivirus dipicu pada penginderaan antigen virus yang berbeda dengan reseptor pengenalan pola (PRRs) dari sel yang terinfeksi (Bowie dan Unterholzner, 2008). Respons semacam itu sangat penting karena bertindak untuk menekan replikasi virus dan menyebar ke sel lain. Hal ini juga diperlukan untuk memprogram respons imun fungsional adaptif dan, oleh karena itu, mengoordinasikan seluruh respons imun host terhadap infeksi (Bowie dan Unterholzner, 2008). Respons imun bawaan terhadap virus terdiri dari tiga kelas utama PRR, disebut RIG-I (reseptor asam yang diinduksi gen I) -seperti reseptor (RLRs), reseptor seperti tol (TLRs), dan theNod (domain oligomerisasi nukleotida) -seperti reseptor (NLRs) (Wilkins dan Gale, 2010). Reseptor-reseptor ini merasakan molekul-molekul tertentu di dalam virus yang disebut PAMPs (pola-pola molekuler yang terkait dengan Patogen) dan kemudian memberi sinyal melalui berbagai kurir hilir untuk mengaktifkan faktor transkripsi yang melibatkan ekspresi gen genviral dan berbagai sitokin, seperti interferon tipe I dan III

dan IL-1 β (Horner, 2014). Produksi sitokin ini sangat penting untuk aktivasi seluruh respon imun terhadap infeksi virus. Interferon T type I menginduksi ekspresi molekul co-stimulator seperti CD80, CD86 dan CD40 yang menyebabkan pematangan sel dendritik (DCs) serta presentasi antigen pada MHC kelas I dan presentasi silang antigen virus (Gessani et al., 2014). Sitokin ini juga bertanggung jawab untuk merekrut monosit dan limfosit lainnya ke lokasi infeksi, dan mereka mengatur molekul molekul yang bertanggung jawab atas sintesis protein, pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel dan aktivasi mode anti-virus (Arango Duque dan Descoteaux, 2014).

B.1. Pengenalan virus oleh TLR

Toll like receptors (TLRs) diekspresikan pada berbagai sel imun, termasuk makrofag, sel dendritik (DC), sel B, tipe sel T tertentu, dan bahkan pada sel non-imun seperti sel fibroblast dan sel epitel. Hingga saat ini, tiga belas anggota keluarga TLR telah diidentifikasi. TLR termasuk di antara glikoprotein membran integral tipe I, yang terdiri dari domain ekstraseluler yang mengandung sejumlah motif pengulangan kaya-lusin (LRR), heliks transmembran tunggal, dan domain pensinyalan sitoplasma homolog dengan reseptor interleukin 1 (IL-1R), yang disebut domain Toll-interleukin 1 receptor (TIR) (Chang et al., 2007). Berdasarkan urutan primernya, TLR dapat dibagi menjadi beberapa subfamili, yang masing-masing mengenali PAMP terkait: subfamili dari TLR1, TLR2, dan TLR6 mengenali lipid, sedangkan TLR7, TLR8, dan TLR9 yang mengenal asam nukleat (Celhar dan Magalhaes), 2012. TLR 2, 3, 4, 7, 8 dan 9 telah terbukti terlibat dalam pengenalan virus tergantung pada jenis materi genetik yang dimiliki virus: RNA untai tunggal (ssRNA) dikenali oleh TLR7 dan TLR8, double stranded (ds) RNA dikenali oleh TLR3 dan DNA virus dikenali oleh TLR9 (Akira et al., 2006). Setelah mengikat ligan mereka, TLR meredup dan mengalami perubahan konformasi yang diperlukan untuk perekrutan molekul adaptor yang mengandung

domain TIR. Empat molekul adaptor hilir dilibatkan, menghasilkan respons yang berbeda yaitu (1) Respons primer diferensiasi myeloid 88 (MyD88), (2) Protein-interleukin 1 reseptor (TIR) -terosiasi protein (TIRAP) / MyD88- adapter-like (MAL), (3) molekul adaptor yang mengandung protein TIR yang menginduksi IFN- β (TRIF) / molekul yang mengandung TIR-domain (TICAM1) dan (4) molekul adaptor yang terkait dengan TRIF (TRAM) (Kawai dan Akira, 2009). Pengenalan komponen virus oleh TLR melalui jalur yang bergantung pada TRIF biasanya menginduksi produksi IFN tipe I yang dapat mengaktifkan sel target baik dalam perilaku otokrin maupun parasarat. Ini termasuk stimulasi dengan ligan TLR3, TLR4, TLR7, dan TLR9, tetapi bukan ligan TLR2 (Kawai dan Akira, 2009). Dalam kasus virus hepatitis C, TLR seperti TLR2 dan TLR4 dapat diinduksi oleh virus (Chang et al., 2007; Machida et al., 2006) dan TLR intraseluler seperti TLR3 dan TLR7 dapat merasakan virus RNA (Dolganiuc et al., 2004; Zhang et al., 2016). Aktivasi TLR3 menghambat replikasi HCV, menunjukkan bahwa TLR3 adalah bagian dari tanggapan antivirus terhadap infeksi (Liang et al., 2018; Wang et al., 2009). Sinyal TLR3 ditransduksi melalui domain TIR yang mengandung IFN- β (TRIF) yang menginduksi adaptor yang mengarah ke aktivasi faktor transkripsi IRF3 dan NF κ B untuk induksi imunitas bawaan (Dansako et al., 2013; Seki dan Brenner, 2008). Di sisi lain, pengakuan virus hepatitis C oleh TLR7 dalam sel hepatosit dan Kuper menyebabkan produksi IFN, atau aktivasi jalur inflamasi (Negash et al., 2013).

B.2. Pengenalan virus oleh RLR

Keluarga RLR (reseptor seperti RIG-I) termasuk reseptor berbeda seperti MDA5 (protein terkait 5 melanoma berbeda), LGP2 (Laboratorium Genetika dan Fisiologi 2) dan RIG-I yang merupakan protein sensor terbaik untuk infeksi virus (Saito) et al., 2007). RIG-I adalah sitosolik dsRNA helicase yang dikodekan pada manusia oleh gen DDX58. Ini terdiri dari dua N-terminal CARDs (aktivasi caspase

dan domain rekrutmen) diikuti oleh pusat DExD / H box helicase dan domain peraturan Cterminal (helicase-CTD) (Ferrage et al., 2012; Yoneyama et al., 2004). DsRNA virus dirasakan oleh RIG-I melalui domain helicase-nya sedangkan domain CARD bertanggung jawab untuk pensinyalan hilir (Saito et al., 2007). Setelah pengikatan PAMP ke RIG-I, perubahan konformasi diinduksi di mana represi terminal-C berkurang, diikuti dengan pengikatan pada RNA virus dan pemindaian untuk sekuens U / UC tertentu (Rehwinkel dan Reis e Sousa, 2010). Kemudian RIG-I merilis domain CARD untuk ubiquitination oleh TRIM25 dan interaksi dengan 14-3-3 ϵ (afamiliatur pengatur yang berinteraksi dengan beberapa protein pensinyalan) untuk mempromosikan hubungan dengan membran intraseluler untuk translokasi ke membran retikulum endoplasma terkait mitokondria (selaput yang terkait dengan mitokondria terhadap antibodi). signaling protein (MAVS), disebut protein adaptor pensinyalan RIGI (Yoneyama et al., 2004; Rehwinkel dan Reis e Sousa, 2010). Interaksi ini pada gilirannya akan mengaktifkan molekul reflektor, termasuk faktor transkripsi IRF3 dan NFkB, untuk mendorong pensinyalan imun bawaan bawaan (Saito et al., 2007; Yoneyama et al., 2004).

B.3. Pengenalan virus oleh NLRs

Jalur teridentifikasi terbaru dalam pengenalan virus RNA diatur oleh Nod (nukleotida oligomerisasi domain) seperti reseptor (NLRs) yang mengenali PAMP, serta bahaya yang diturunkan dari pola molekul terkait host (DAMPs) (Schamper dan Tschopp, 2010) dan menyebabkan aktivasi selanjutnya dari inflamasi (Horvath et al., 2011). Tidak seperti TLR, keluarga ini terdiri dari protein larut yang mensurvei sitoplasma untuk sinyal yang mengiklankan keberadaan penjajah intraseluler (Martinon dan Tschopp, 2005). Secara struktural, NLR adalah protein multidomain dengan arsitektur tripartit yang mengandung wilayah terminal-C yang ditandai dengan serangkaian

pengulangan kaya leusin (Bella et al., 2008), domain nukleotida pusat yang disebut domain NACHT (juga disebut sebagai domain NOD) (Kufer et al., 2005), dan domain N-terminal caspase recruitment (CARD) atau pyrin (PYD) (Johnson dan Gale, 2006). LRR diyakini berfungsi dalam penginderaan ligan dan autoregulasi, sedangkan domain CARD dan PYD memediasi interaksi protein-protein homotypic untuk pensinyalan hilir.

Subfamili NLR berbeda dalam domain N-terminal e-ector mereka, yang memediasi transduksi sinyal ke target hilir, yang mengarah pada aktivasi perisai magnetik oleh peneliti NF- κ B oleh NOD signalosomes (Johnson dan Gale, 2006). Domain NACHT, yang merupakan satu-satunya domain yang umum untuk semua anggota keluarga NLR, memungkinkan aktivasi kompleks pensinyalan melalui oligomerisasi yang bergantung pada ATP (Kufer et al., 2005).

C. Viroporin dan Perannya Dalam Siklus Hidup Virus

Karena protein M2 dari virus influenza A dideskripsikan memiliki aktivitas saluran ion pada tahun 1992 (Pinto et al., 1992), beberapa protein saluran ion yang dikode oleh virus telah ditemukan. Keluarga baru protein virus yang mengubah permeabilitas membran ini dinamai viroporins. Biasanya, viroporin terdiri dari 50-120 asam amino dan cenderung membentuk homo-oligomer (Scott dan Griffin, 2015; Wang et al., 2011). Oligomerisasi menghasilkan pori hidrofilik yang memungkinkan pengangkutan ion melintasi membran sel inang. Aktivitas protein saluran ion virus ini terlibat dalam banyak tahap siklus infeksi virus. Viroporin memainkan peran penting dalam replikasi dan perakitan genom virus, serta entri dan pelepasan partikel virus dari sel yang terinfeksi (Wozniak et al., 2010). Beberapa penelitian melaporkan bahwa penghapusan gen yang mengkode viroporin dari genom virus secara signifikan mengurangi pembentukan keturunan virus, dan dengan demikian menurunkan patogenisitas virus. Ini menggaris bawahi esensialroleofviroporins dalam siklus HIV, membuka dalam

menyingkap untuk mereka menggunakan target asantiviral (Nieva et al., 2012; Steinmann et al., 2007; Steinmann dan Pietschmann, 2010). Studi viroporins awalnya berfokus pada M2 dari virus influenza A (IAV), picornavirus protein 2B (P2B) dan togavirus protein 6K, sementara baru-baru ini protein virus HIV-1 U (Vpu) dan HCV p7 dimasukkan (Nieva et al., 2012). Ringkasan viroporin dan perannya dalam siklus hidup virus diberikan pada Tabel 1. Menurut jumlah domain transmembran dan biopsi, viroporin dibagi menjadi dua kelas. Kelas I viroporin memiliki domain spanning membran tunggal. Viroporin ini mengandung protein yang dimasukkan ke dalam membran dengan terminal amino luminal dan terminal karboksil sitosolik (kelas IA) seperti M2 IAV, Vpu HIV-1 dan protein E coronavirus, atau terminal amino sitosol dan terminal karboksil lumenal (kelas IB) seperti protein hidrofobik kecil dari virus pernapasan pernapasan (RSV) dan P3A virus polio. Kelas II viroporin memiliki dua domain transmembran yang dihubungkan oleh loop asam amino basa. N dan C termini viroporins kelas IIA keduanya menghadapi lumen ER seperti p7 HCV dan 6K virus sindbis, sementara di viroporins kelas IIB ditemukan orientasi yang berlawanan, dengan keduanya ditempatkan di tempat yang lebih kecil dengan sitosolase dengan virus P2B polio (Brohm et al., 2009; Pavlovic et al., 2009), 2003; Stouffer et al., 2008). Sepanjang studi tentang sifat viroporin, pertanyaan telah diajukan tentang apakah saluran ion-gated atau pori-pori berukuran kecil terbentuk dan apakah ion didistribusikan kembali sesuai dengan gradien konsentrasi mereka (OuYang et al., 2013; StGelais et al., 2009). Studi-studi viroporin yang diekspresikan secara transgenik dalam kultur sel, bilayer lipid planar atau liposom telah menunjukkan bahwa setiap viroporin memiliki fungsi masing-masing saluran, yang menentukan kemampuannya untuk memengaruhi permeabilitas (Nieva et al., 2012). Sebagai contoh, viroporin M2 yang paling berkarakter dipelajari dengan rekaman patch-clamp dan konduktansi proton ditunjukkan (Chizhnikov et al., 2003). Saluran ditunjukkan untuk melakukan proton secara selektif

melintasi membran seluler yang menyebabkan hilangnya asidifikasi organel (Wang et al., 1994). Aktivitas yang sama dikonfirmasi oleh tes biokimia seperti translokasi protein hemagglutinin ke permukaan sel. yang merupakan konsekuensi langsung dari peningkatan pH dalam vesikel oleh aktivitas M2 (Alvarado-Facundo et al., 2015; Ciampor et al., 1992; Griffin et al., 2004). Demikian pula, Vpu dari HIV-1 terbukti menjadi saluran selektif proton tegangan-gated dalam studi elektrofisiologis (Dube et al., 2010; Gazina dan Petrou, 2012). Perilaku selektif kation telah dilaporkan untuk HCV p7 (Griffin et al., 2003; Premkumar et al., 2004), togavirus 6K dan coronavirus envelope protein membran kecil (E); agen penyebab SARS, MERS dan wabah COVID-19 saat ini (Lu et al., 2006). HCV p7 ditunjukkan sebagai saluran proton yang terjaga pHnya dengan sensitivitas spesifik yang tergantung genotipe terhadap obat penghambat saluran (Breitinger et al., 2016). Aktivitas viroporin lain yang dilaporkan adalah perubahan homeostasis kalsium intraseluler di mana masuknya kalsium ekstraseluler dan/atau kebocoran Ca^{2+} dari toko intraseluler, seperti kompleks mitokondria, ER dan Golgi telah diamati (Triantafyllou et al., 2013a). P2BC dan P3A dari poliovirus (Aldabe et al., 1996) atau protein membran kecil (E) dari coronavirus menginduksi remodeling membran intraseluler untuk menghasilkan vesikel membran baru (disebut viroplasma) yang berfungsi sebagai situs replikasi virus (Lu et al., 2006); Agirre et al., 2002). Beberapa penelitian telah mengklaim keterlibatan viroporin dalam virus yang diprogramkan kematian sel seperti kasus dengan protein coronavirus E dan picornavirus 2B viroporin (An et al., 1999).

Hal ini disebabkan oleh gangguan homeostasis ion, ciri umum dari apoptosis, yang menyebabkan depolarisasi membran plasma yang terkait dengan kelebihan kation intraseluler dan volume sel menurun sebagai akibat dari anion dan H_2O flux (Gonzalez dan Carrasco, 2003; Ueda et al., 2010).

D. Inflammasoma

Meskipun biokimiawi dan keragaman dari inflammasom masih kurang dipahami, empat inflammasom telah diidentifikasi dan didefinisikan oleh protein NLR; Inflammasom NLRP1 / NALP1b, Inflammasom NLRC4 / IPAF, Inflammasom NLRP3 / NALP3 dan AIM2 (absen dalam melanoma) yang mengandung inflammasom (Tschopp et al., 2003). Ringkasan dari empat prototipe inflammasom disediakan pada Tabel 2. Inflammasom adalah platform molekuler yang diaktifkan pada infeksi seluler atau stres yang memicu pematangan sitokin proinflamatori seperti IL-1 β untuk melibatkan pertahanan imun bawaan (Latz et al., 2013).

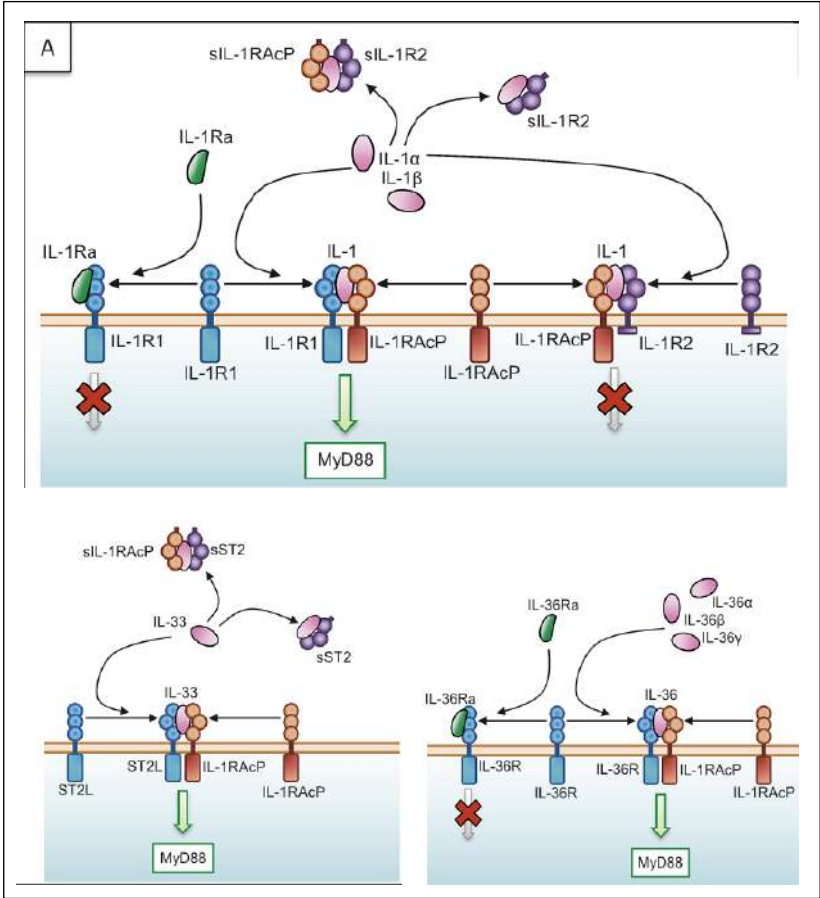
Inflammasom adalah kompleks multi-protein yang terdiri dari protein sensor, protein adaptor ASC, dan seluler protease caspase-1 (Schroder dan Tschopp, 2010). Caspases adalah protease sistein yang memulai atau menjalankan program seluler, yang menyebabkan peradangan atau kematian sel. Inflammasom mengaktifkan kelas caspases yang dikenal sebagai caspases inflammasom (Martinon et al., 2007). Caspase inflammasom pada mamalia memiliki domain CARD diikuti oleh domain yang mengandung residu katalitik sistein (Boatright dan Salvesen, 2003; Martinon et al., 2002). Caspase-1 sendiri disintesis sebagai 45kDa zymogen yang tidak aktif (pro-caspase-1) yang menjalani pemrosesan autokatalitik mengikuti proses stimulus yang tepat (Boatright dan Salvesen, 2003).

Inflammasom diaktifkan dalam kompleks multiprotein yang mudah terbakar melalui interaksi dengan ASC (protein mirip-bintik-seperti apoptosis yang mengandung KARTU terminal karboksi), protein adaptor bipartit yang menjembatani NLR dan caspase-1 (Nadiri et al., 2006). Sitokin proinflamatori dari keluarga IL-1, terutama IL1 β dan IL-18 memainkan peran yang sangat penting dalam pertahanan inang antimikroba (Dinarello, 2009). IL-1 β mengaktifkan pelepasan sitokin proinflamatori lainnya seperti TNF dan IL-6, dan menginduksi bias Th17 dalam respon adaptif seluler seperti yang ditunjukkan

pada Gambar. 1 (Davis et al., 2011). Ini juga bertanggung jawab untuk respon fase akut, yang meliputi demam, sintesis protein akut, anoreksia, dan mengantuk. dan mengoordinasikan program yang beragam seperti perekrutan seluler ke lokasi infeksi atau cedera dan pengaturan tidur, nafsu makan, dan suhu tubuh (Martinon et al., 2009).

IL-18 adalah anggota lain dari keluarga IL-1 yang bertindak sebagai pengatur penting dari respon imun bawaan dan yang didapat. Ini diproduksi selama peradangan kronis, pada penyakit autoimun, dalam berbagai kanker, dan dalam konteks berbagai penyakit menular (Gracie et al., 2003). IL-18 menginduksi produksi beberapa sitokin termasuk IFN- γ , IL-13, IL-4, IL-8 serta limfokin Th1 dan Th2, dan merupakan stimulator penting sel Th1 yang diaktifkan antigen (Shereck et al., 2012). Melalui mekanisme ini, sitokin dari keluarga IL-1 adalah komponen penting dari pertahanan tuan rumah (Dinarello, 2009, 1984). Stimulus inflamasi menginduksi ekspresi proform IL-1 β dan IL-18 yang tidak aktif, tetapi pematangan dan pelepasan sitokin dikendalikan oleh inflamasi (Martinon et al., 2002, 2009). Sekarang diterima secara umum bahwa aktivasi dan pelepasan IL-1 β membutuhkan dua sinyal berbeda. Sifat dari sinyal-sinyal ini *in-vivo* selama infeksi atau peradangan tidak sepenuhnya didefinisikan (Negash et al., 2013; Latz et al., 2013; Yang et al., 2019). Namun, studi *in-vitro* menunjukkan bahwa sinyal pertama dapat dipicu oleh berbagai PAMP dan DAMP setelah aktivasi toll-like receptor (TLR), yang menginduksi sintesis pro IL-1 β (Negash et al., 2013; Pang dan Iwasaki, 2011). Sinyal kedua dipicu oleh DAMPS dan PAPMS yang berbeda yang mempromosikan perakitan fluida NLRP3 dan aktivasi yang dimediasi caspase-1 pro IL-1 β dan pro IL-18. Persyaratan untuk sinyal kedua untuk maturasi IL-1 β mungkin merupakan mekanisme gagal-aman untuk memastikan bahwa induksi respon inflamasi yang kuat hanya terjadi di hadapan stimulus *bona fi de*, seperti infeksi patogen dan / atau cedera jaringan (Christgen dan Kanneganti, 2019).

Sinyal yang diperlukan untuk aktivasi dan sekresi IL1 β dan IL-18 dirangkum dalam Gambar. 2.



Gambar. 5.1. Keseimbangan antara agonis dan antagonis keluarga IL-1. A. Sistem IL-1. Aktivitas biologis IL-1ab dimediasi oleh IL-1R1. Ikatan IL-1ab menginduksi perubahan konformasi dalam domain ekstraseluler IL-1R1, memungkinkan interaksinya dengan IL-1RAcP, yang diperlukan untuk pensinyalan intraseluler, termasuk MyD88-dependent aktivasi NF- κ B, p38, JNK, dan ERK. IL-1Ra bersaing dengan IL-1ab untuk mengikat IL-1R1, tetapi tidak merekrut IL-1RAcP dan tidak mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler. IL-1R2 bertindak sebagai reseptor umpan pada permukaan sel atau sebagai bentuk terlarut (sIL-1R2) di lingkungan ekstraseluler. IL-1RAcP juga ada sebagai bentuk terlarut (sIL-1RAcP), yang dapat berkontribusi pada pembentukan kompleks IL-1 / IL-1R2 / IL-1RAcP yang tidak aktif, sehingga meningkatkan potensi sIL-1R2 sebagai penghambat IL-1ab . B. Sistem IL-18. Aktivitas IL-18 dimediasi dengan mengikat IL-18Ra, yang menginduksi perekrutan IL-18Rb dan pensinyalan intraseluler yang serupa dengan yang diinduksi oleh IL-1.

IL-18BP bertindak sebagai antagonis terlarut untuk menghambat aktivitas IL-18. C. Sistem IL-33. Pensinyalan IL-33 terjadi melalui reseptor ST2L. Pengikatan IL-33 ke ST2L menginduksi perekrutan IL-1RAcP dan pensinyalan intraseluler. Regulator negatif dari jalur IL-33-ST2L termasuk sST2 dan sIL-1RAcP, bertindak sebagai reseptor umpan yang larut. Sistem IL-36. IL-36a, IL-36b dan IL-36c berikatan dengan IL-36R dan menginduksi perekrutan IL-1RAcP dan pensinyalan intraseluler. Mirip dengan IL-1Ra dalam sistem IL-1, IL-36Ra bersaing dengan IL-36 untuk pengikatan IL-36R, dengan demikian bertindak sebagai inhibitor IL-36 alami. Reseptor pensinyalan khusus diberi kode warna dalam warna biru, ligan agonistik berwarna merah muda, ligan antagonis berwarna hijau, reseptor pemikat berwarna ungu, dan reseptor warna coklat. Singkatan: IL, interleukin; R, reseptor; IL-1RAcP, protein aksesori reseptor IL-1; s, larut.

E. Mekanisme Aktivasi NLRP3

NLRP3 diaktifkan setelah terpapar patogen utuh, serta sejumlah PAMP, DAMP, dan iritasi lingkungan yang beragam secara struktural (Martinon et al., 2009). Sejumlah molekul yang diturunkan oleh inang, yang mengindikasikan cedera, mengaktifkan NLRP3 yang mudah terbakar. ATP dan racun bakteri tertentu, seperti nigericin dan maitotoxin, menyebabkan perubahan komposisi ion intraseluler yang mengarah pada aktivasi NLRP3 dalam flammosome (Muruve et al., 2008). Inflamasi NLRP3 juga mendeteksi tanda-tanda stres metabolik, termasuk peningkatan glukosa ekstraseluler dan kristal monosodium urat (MSU). Tiga model telah diusulkan untuk menjelaskan mekanisme yang mengarah pada aktivasi NLRP3; model pertama mengadopsi pembentukan pori dalam membran seluler sebagai mekanisme yang memungkinkan agonis NLRP3 ekstraseluler untuk mengakses sitosol dan langsung berinteraksi dengan NLRP3 (Kanneganti et al., 2007). Model kedua diusulkan untuk aktivator yang membentuk struktur kristal atau partikel, seperti sebagai silika, asbes, amiloid β , dan tawas, di mana menelan agonis ini oleh fagosit menyebabkan kerusakan lisosom, yang mengakibatkan pelepasan sitosol dari isi lisosom yang entah bagaimana dapat dirasakan oleh NLRP3 dalam flammosome (Halle et al., 2008; Hornung et al., 2008), 2008). Menurut model ketiga, semua agonis NLRP3 memicu generasi spesies Oksigen reaktif (ROS), dan jalur umum ini melibatkan NLRP3 yang mudah terbakar

(Cruz et al., 2007). Produksi ROS merupakan salah satu jalur respons paling konservatif terhadap infeksi atau cedera. Sumber ROS sedang dalam perdebatan di mana beberapa penelitian mengklaim satu atau beberapa NADPH oksidase terlibat, sementara yang lain mendukung asal mitokondria (Cruz et al., 2007). Sebuah laporan baru-baru ini mengaitkan ligan NLRP3 ROS-sensitif, protein yang berinteraksi thioredoxin (TXNIP / VDUP1), dalam aktivasi NLRP3 (Xiao et al., 2016).

F. Bagaimana Viroporin Dikaitkan dengan Aktivasi Inflammosom?

Peradangan selalu dikaitkan dengan infeksi virus, menimbulkan pertanyaan tentang virus PAMP mana yang bertanggung jawab untuk menginduksi respons peradangan (Tschopp et al., 2003). Baru-baru ini beberapa penelitian telah mengaitkan aktivasi NLRP3 dengan flamasom dan produksi sitokin IL-1 β dengan infeksi virus seperti virus influenza A (IAV), virus hepatitis C (HCV) dan virus ensefalomiokarditis (EMCV) (Farag et al., 2017; Ichinohe et al., 2010; Liu et al., 2004) sebagaimana dirangkum dalam Gambar. 3.

F.1. Virus influenza A: M2 viroporin

Ichinohe et al. menyelidiki mekanisme dimana virus influenza mengaktifkan jalur inflamasi NLRP3 (Ichinohe et al., 2010). TLR7 sel dendritik mengenali RNA genomik influenza, memberikan sinyal 1 yang diperlukan untuk transkripsi dan sintesis pro IL-1 β dan pro IL-18 (Ichinohe et al., 2010). Sinyal kedua disediakan oleh aktivitas saluran ion M2 di jaringan trans-Golgi (TGN) (Sakaguchi et al., 1996). Protein M2 dilaporkan membantu masuknya virus influenza ke dalam sel dengan menyeimbangkan pH virus dalam endosom yang mengasamkan. Langkah ini penting untuk memfasilitasi replikasi genom virus dengan gangguan interaksi antara kompleks ribonucleoprotein (vRNP) dan protein matriks, M1, yang melapisi

vRNP (Wang et al., 1994). Selain itu, saluran M2 memungkinkan proton dari TGN asam untuk menetralkan pH lumennya untuk mencegah pematangan dini hemagglutinin ke bentuk fusogenik pH rendah (Ichinohe et al., 2010; Sakaguchi et al., 1996).

Dengan mengubah konsentrasi ion kompartemen intraseluler, M2 dapat memicu aktivasi inflamasi NLRP3 (Ichinohe et al., 2010; Kuriakose dan Kanneganti, 2017). Ditunjukkan bahwa mutan M2d29-31 dari virus influenza (kekurangan asam amino 29-31 dari transmembran dari protein M2) sepenuhnya gagal untuk merangsang aktivasi dan pelepasan IL-1 β atau IL-18 dari BMM dan BMDC (Ichinohe et al., 2010). Selain itu, caspase-1 dan IL-1 β yang matang hanya terdeteksi pada supernatan sel yang terinfeksi influenza tipe liar, tetapi bukan virus mutan M2del29-31, meskipun faktanya bahwa mutan M2del29-31 mampu menginfeksi sel target ke suatu sel. sejauh sebanding dengan virus tipe liar. M2del29-31 sel yang terinfeksi virus mutan juga menyatakan jumlah mRNA pro IL-1 β yang sebanding (Ichinohe et al., 2010). Juga diperlihatkan bahwa makrofag yang diturunkan dari sumsum tulang (BMM) dan sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang (BMDC), distimulasi dengan LPS (sinyal 1) dan ditransduksi dengan lentivirus yang mengekspresikan protein M2 yang berasal dari H1N1, mampu menghasilkan kedua IL-1 β . dan IL-18 dibandingkan dengan kontrol. Namun, pada BMM yang tidak disemprot, ekspresi M2 saja tidak cukup untuk memicu pelepasan IL-1 β . Ini menguatkan hipotesis bahwa saluran ion yang dikodekan oleh patogen, selain gangguan membran yang lebih drastis oleh racun pembentuk pori atau pecahnya membran, dapat memicu sinyal 2 untuk NLRP3 dalam aktivasi inflammasom (Ichinohe et al., 2010). Dalam sebuah penelitian yang berbeda, dilaporkan bahwa produksi IL-1 β virus influenza M2-independen dapat diblokir oleh konsentrasi tinggi K⁺ ekstraseluler atau dengan merawat sel dengan penghambat ROS (Allen et al., 2009). Sekresi IL-1 β dan IL-18 yang bergantung

M2 dan NLRP3 juga terjadi pada sel dendritik manusia yang terinfeksi virus influenza (Fernandez et al., 2016).

F.2. Virus Saluran pernapasan (RSV): SH viroporin

Sebuah studi baru-baru ini (Segovia et al., 2012) menunjukkan bahwa infeksi dengan RSV memicu aktivasi NLRP3 melalui produksi spesies oksigen reaktif (ROS), di mana kadar IL-1 β yang meningkat diproduksi oleh sel saluran napas yang terinfeksi RSV. RSV dapat mengaktifkan NLRP3 / ASC dalam fluida melalui aktivasi TLR2 / MyD88 (respon primer perbedaan myeloid 88) / jalur faktor kB (NF-kB) nuklir untuk sintesis IL-1 β yang pro.

F.3. Rhinovirus: 2B viroporin

Aktivasi inflamasi juga dipelajari pada coronavirus dan rhinovirus, keduanya memiliki viroporin. Penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL-1 β in pada kedua infeksi (Davis et al., 2011). Sebuah studi oleh Dolinay et al. (Dolinay et al., 2012) menunjukkan bahwa sitokin yang diatur dalam IL-18 dan IL-1 β yang diregulasi secara inflamasi merupakan mediator penting dari cedera paru akut pada model tikus, yang berimplikasi pada peran penting jalur inflamasi dan sitokin hilirnya dalam inflamasi pernapasan (Dolinay et al., 2012).

Pada infeksi rhinovirus, aktivasi NLRP3 dan NLRC5 dilaporkan dalam beberapa penelitian (Trianta fi lou et al., 2013a; Chen dan Ichinohe, 2015; Radzikowska et al., 2017). Rhinovirus viroporin 2B membentuk saluran membran yang memanipulasi homeostasis Ca²⁺ + di mana ia meningkatkan Ca²⁺ + sitosolik dengan mengurangi kadar ER dan Golgi Ca²⁺ + (Trianta fi lou et al., 2013a; Chami et al., 2006). Trianta fi lou, dkk. telah menunjukkan bahwa aktivasi fluksuksin yang dipicu oleh virus RhinoNLRP3 dan NLRC5 di dalam sel bronkial dan aktivitas semacam itu dapat diblokir oleh penghambat saluran Ca²⁺

+ verapamil dan turunan Ca^{2+} + BAPTA-AM [turunan asetoksimetil ester dari BAPTA, asam amino (asam al tethida) etana).

F.4. Coronavirus: E dan 3a viroporins

Sedangkan untuk infeksi virus korona (SARS, MERS dan COVID-19), penelitian telah melaporkan tingkat IL-18 dan IL-1 β yang lebih tinggi, tidak hanya dalam darah pasien, tetapi juga pada paru-paru dan jaringan limfoid, yang menunjukkan peningkatan aktivasi inflammasom (Chen et al., 2019; Clay et al., 2014; Triantafyllou dan Triantafyllou, 2014). Virus Corona mengkodekan dua viroporin; Protein E dan protein 3a, yang bertindak sebagai pori ion-konduktif dalam bilayers lipid planar dan diperlukan untuk replikasi dan virulensi SARS-CoV yang maksimal. Mereka mungkin bisa bertanggung jawab untuk aktivasi yang tidak benar (Lu et al., 2006; Castano-Rodriguez et al., 2018). Baru-baru ini diperlihatkan bahwa protein SARS 3a mengaktifkan NLRP3 yang tidak mudah terbakar pada makrofag prima lipopolysaccharide oleh spesies K^{+} efflux yang memengaruhi dan spesies oksigen reaktif mitokondria (Chen et al., 2019). Penelitian lain menunjukkan bahwa protein SARS-CoV membuka frame3a (aksesori OR3) (ORF3) mengaktifkan NLRP3 yang mudah terbakar dengan mempromosikan TNF factor-related factor 3 (TRAF3) - ubiquitination yang dimediasi oleh protein speck-like yang berhubungan dengan apoptosis yang mengandung domain rekrutmen caspase (ASC) (Siu et al., 2019).

F.5. Virus demam babi klasik: P7 viroporin

Satu studi menyelidiki produksi IL-1 β dari makrofag setelah infeksi virus flu babi klasik (CSFV) (Gladue et al., 2012). Memang, setelah infeksi CSFV, IL-1 β diatur ulang melalui aktivasi caspase-1. Lebih jauh, protein CSFV viroporin p7 (viroporin yang terlibat dalam modifikasi permeabilitas membran Ca^{2+}) menginduksi sekresi IL-1 β yang dapat dihambat oleh ion blocker amantadine (Fung et al., 2015a;

Largo et al., 2016a) (Fung et al., 2016a). 2015b; Largo et al., 2014, 2018; Largo et al., 2016b). Hipotesa bahwa aktivitas p7 terlibat dalam produksi IL-1 β yang dimediasi CSF yang didukung oleh faktor-faktor lain 3D4 /2 ditransfeksi dengan plasmid pEGFP-p7 atau pEGFP-C3 (Lin et al., 2014). Peningkatan ekspresi IL-1 β mRNA dan sekresi IL-1 β dalam sel pengekspres p7 dilaporkan (Lin et al., 2014).

F.6. Virus ensefalomiokarditis: 2B viroporin

Dalam studi aktivitas virus ensefalomiokarditis (EMCV), Ito et al. (2012) melaporkan bahwa virus mengaktifkan NLRP3 yang terdapat pada sel dendritik dan makrofag tikus. Transfeksi dengan RNA dari virion EMCV atau sel yang terinfeksi EMCV menginduksi ekspresi yang kuat dari interferon tipe I pada makrofag, namun gagal untuk merangsang sekresi IL-1 β (Ito et al. (2012) di sisi lain, EMCV viroporin 2B cukup untuk menginduksi aktivasi yang tidak benar di makrofag prima LPS. Sementara sel yang tidak ditransfeksi atau yang ditransfeksi dengan gen yang mengkode protein non-struktural EMCV 2A atau 2C mengekspresikan NLRP3 secara seragam di seluruh sitoplasma, NLRP3 didistribusikan kembali ke ruang perinuklear hanya dalam sel yang ditransfeksi dengan gen yang menyandi EMCV 2B atau protein M2 M2. (2012). Fluks Ca²⁺ dari penyimpanan intraseluler ke sitosol dapat menjadi mekanisme di mana EMCV mengaktifkan NLRP3 dalam inflamasi, karena produksi IL-1 tidak dipengaruhi oleh inhibitor dari ROS mitokondria dan cathepsin B, yang secara efektif memblokir ATP dan IL yang diproduksi oleh IL-IL. sekresi, masing-masing Ito et al. (2012). Anggota lain dari keluarga picornaviridae adalah virus penyakit kaki dan mulut (FMDV). Baik FMDV RNA dan viroporin 2B ditunjukkan untuk merangsang aktivasi inflamasi NLRP3 dengan meningkatkan ion intraseluler, tetapi tidak tergantung pada spesies oksigen reaktif mitokondria (ROS) dan lysosomal cathepsin B (Zhi et al., 2020).

F.7. Virus hepatitis C: P7 viroporin

HCV p7 adalah viroporin hidrofobik kecil dari 63 asam amino (Carrere-Kremer et al., 2002). P7 dilaporkan menggantikan M2 viroporin influenza yang dikarakterisasi dengan baik (Gri ffi n et al., 2004) di mana P7 dapat menghilangkan gradien proton melintasi vesikel eksositik serta TGN untuk mencegah perubahan konformasi fusogenik prematur yang diinduksi oleh asam amino (Ciampor et al., 1992). Saluran ion juga dilaporkan menyebabkan hilangnya keasaman organel secara global saat bereksresi (Wozniak et al., 2010). Laporan telah menunjukkan bahwa tingkat I- β lebih tinggi dalam penyakit hati yang diinduksi HCV daripada bentuk kerusakan hati lainnya, namun mekanisme infeksi HCV mengaktifkan NLRP3 masih dalam penyelidikan (Negash et al., 2013; Faraget al., 2017; Negashetal., 2019). Monosit Makrofag turunan manusia (THP-1) yang diinkubasi dengan HCV hasil kultur sel meningkatkan sekresi IL-1 β / IL-18 ke dalam supernatan kultur. Pelepasan sitokin yang serupa juga diamati untuk sel mononuklear darah perifer (PBMC) yang diproduksi manusia dan sel Kuper (makrofag hati) setelah inkubasi dengan HCV. Sel-sel THP-1 yang diinkubasi dengan HCV menyebabkan aktivasi caspase-1 dan pelepasan sitokin proinflamatori. Studi selanjutnya menunjukkan bahwa HCV menginduksi sintesis IL-1 β dan pro IL-18 melalui jalur pensinyalan NF- κ B pada makrofag. Lebih lanjut, pengenalan HCV viroporin p7 RNA ke dalam sel THP-1 cukup untuk menyebabkan sekresi IL-1 β (Shrivastava et al., 2013). Ketika p7 konstruksi genotipe berbeda diekspresikan dalam sel-sel ginjal manusia embrionik (HEK-293), serta dalam sel-sel murine macrophage (RAW 264.7) (Breitinger et al., 2016; Farag et al., 2017), efek ekstraseluler konsentrasi konsentrasi H⁺ dan rimantadine channel blocker pada produksi sitokin ditunjukkan (Farag et al., 2017). Dalam makrofag prima LPS, p7 meningkatkan kadar IL-1 β secara genotipe. Pengobatan sel-sel yang ditransfeksi dengan rimantadine menghapuskan efek yang diinduksi p7 sepenuhnya, sesuai dengan profil pH-respons saluran

p7, menyimpulkan bahwa p7 dengan aktivitas konduktansi protonnya dapat memberikan sinyal kedua yang diperlukan untuk aktivasi yang tidak mudah terbakar (Farag et al., 2017, 2018). Dalam laporan lain (Negash et al., 2013), makrofag hati / HCV interface and IL-1 β produksi melalui NLRP3 dalam flomamasoma terungkap. Setelah virus mengambil in macrophage, protein HCV diproduksi secara sementara tetapi kemudian membusuk. Protein HCV telah terbukti merangsang akumulasi ROS dan mengatur ion e-ux (Negash et al., 2019; Quarato et al., 2013; Scrima et al., 2018). Selain itu, aktivitas protein HCV p7 disarankan untuk memberikan aktivasi NFRP3 yang tidak menular selama infeksi HCV dengan memberikan sinyal yang diperlukan 2 (Negash et al., 2013).

G. Kesimpulan dan Perspektif Masa Depan

Dalam dekade terakhir, inflamasi NLRP3 telah digambarkan sebagai mediator penting peradangan yang diinduksi oleh virus. Studi terbaru menunjukkan bahwa beberapa virus mampu mengaktifkan NLRP3 dalam inflamasi, yang pada gilirannya menginduksi sekresi sitokin proinflamatori. Jalur ini telah menjadi pusat perhatian penelitian yang luas dan semakin banyak bukti yang menunjukkan gangguan permeabilitas membran oleh viroporin dan gangguan selanjutnya pada homeostasis ion di kompartemen seluler sebagai sinyal aktivasi yang mungkin diperlukan untuk produksi IL-1 β dan IL-18. Banyak virus mengkode viroporin yang dilaporkan melakukan fluks ion yang berbeda (seperti H⁺ dan K⁺) melintasi membran sel, memengaruhi konsentrasi ion di dalam dan di luar sel dan permeabilitas membran terhadap ion-ion ini. Beberapa viroporin juga dapat menargetkan kompartemen intraseluler yang mempengaruhi pH atau homeostasis Ca²⁺. Studi di masa depan tentang mekanisme yang tepat dengan NLRP3 mendeteksi virus dan korelasinya dengan viroporin diperlukan untuk memberi kita pemahaman yang lebih baik tentang penyakit virus untuk merancang intervensi yang efektif.

Menargetkan peradangan dalam kombinasi dengan inhibitor viroporin pada penyakit yang diinduksi virus muncul sebagai target terapi yang menarik dalam terapi penyakit terkait virus.

Daftar singkatan

AIM, Absent in melanoma; ASC, Apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD; ATP, Adenosine triphosphate; BMDC, Bone marrow derived dendritic cells; BMM, Bone marrow derived macrophages; CARD, Caspase activation and recruitment domain; CD, Cluster of differentiation; CoV, Coronavirus; CSFV, Classical swine fever virus; DAMPs, Danger associated molecular patterns; DC, Dendritic cells; EMCV, Encephalomyocarditis virus; HCV, Hepatitis C virus; HIV, Human immune deficiency virus; HMA, 5-(N,N-Hexamethylene)amiloride; IAV, Influenza A virus; IFNc, Interferon c; IL-18, Interleukin 18; IL1R, Interleukin-1 beta receptor; IL-1RA, Interleukin 1 receptor antagonist; IL-1 β , Interleukin-1 beta; IPAF, Ice protease-activating factor, also known as NLRC4; IRF3, Interferon regulatory transcription factor; LGP2, laboratory of genetics and physiology 2; LPS, Lipopolysaccharide; LRR, Leucine rich repeats; MAL, MyD88- adaptorlike; MAM, Mitochondrial-associated membrane; MAVS, Mitochondrial antiviral signaling protein; MDA5, Melanoma differentiation-associated protein 5; MERS, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus; MHC, Major histocompatibility complex; MSU, Monosodium urate; MyD88, Myeloid differentiation primary response 88; NADPH, Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NALP, NACHT, LRR and PYD domains-containing protein; NF κ B, Nuclear factor kappa b; NLR, Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat; NLRP3, NLR family, pyrin domain containing 3; Nod, Nucleotide oligomerization domain; PAMP, Pathogen associated molecular patterns; PRR, Pattern recognition receptors; PYD, Pyrin domain; RIG-1, Retinoic acid-

inducible gene 1; RLR, RIG-1 like receptor; ROS, Reactive Oxygen species; RSV, Respiratory syncytial virus; SARS, Severe acute respiratory syndrome; TGN, Trans-golgi network; Th1, T helper 1 cells; Th17, T helper 17 cells; TICAM1, TIR-domain-containing molecule 1; TIR, Toll-interleukin 1 receptor; TIRAP, TIR-associated protein; TLR, Toll like receptor; TNF, Tumor necrosis factor; TRAM, TRIF-related adaptor molecule; TRIM25, Tripartite motif-containing protein 25; TRIF, TIR-domain-containing adaptor protein- inducing IFN- β .

Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas pertanyaan berikut ini.

1. Apakah yang dimaksud dengan viremia?
2. Apakah viroporin? Apakah fungsi dan manfaatnya?
3. Sebutkan jenis respon imun pada infeksi virus
4. Bagaimana mekanisme pengenalan virus oleh TLR? Tolong dijelaskan.
5. Bagaimana mekanisme pengenalan virus oleh RLR? Tolong dijelaskan.
6. Bagaimana mekanisme pengenalan virus oleh NLR? Tolong dijelaskan.
7. Apakah peranan viroporin pada siklus hidup virus?
8. Bagaimana peranan inflamasom pada respon inflamasi akibat infeksi virus?
9. Bagaimana mekanisme aktivasi NLRP3 pada infeksi virus?
10. Bagaimana peran varoporin dalam mengaktivasi inflamasom pada reaksi inflamasi akibat infeksi virus influenza, hepatitis dan virus flu babi serta SARS COV-2?

Referensi:

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2004. *Basic Immunology: Function and disorder and the immune system*, Scnd edition, Elsevier, Shang hai.
- Baratawidjaja, K.G. 2004. *Imunologi Dasar*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Bennett, C.L., Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly,TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD., 2001^b. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 27(1):20-1.
- Bettelli, E, carrier, Y, Gao, W, Korn, T, Strom, T.B., Oukka, M, Weiner, H.L, Kuchroo, V.K.,2005^a. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells., *Nature.* 441(7090):235-8.
- Bettelli, E., Dastrange, M., Oukka, M., 2005^b. Foxp3 interacts with nuclear faktor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells, *Proc Natl Acad Sci.* 102(14):5138-43.
- Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity, *Nat Immunol.* 8(4):345-50.
- Bogdan, C., 2011. Regulation of lymphocytes by nitric oxide, *Methods Mol Biol.* 677:375-93.
- Colombo, M.P., and Trinchieri, G., 2002. Interleukin 12 in antitumor immunity and immunotherapy, *Cytokine Growt Faktor Review.* 13: 155 – 168.
- Couper, K.V., Blount, D.G., Riley, E.M., 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to infection, *J Immunol.* 180: 5771-5777.
- Curiel, T.J., 2007. Tregs and rethinking cancer immunotherapy, *J. Clin. Invest.* 117(5): 1157-74

- Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity*. 21: 137–148.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape, *Nature immunology*. 3(11): 991-8.
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology*. 6: 836-48.
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S., 2004. CD4Tregs and Immune control, *J.Clin Invest*. 114 (9):1209-17.
- Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting, *Cytokine Growth Faktor Rev*. 13: 95–109.
- Kim, R., Emi, M., Tanabe, K., 2007. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape, *Immunology*. 121:1–14.
- Klunker, S., Chong, M.M., Mantel, P.Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D.R., Akdis, C.A., 2009. Transcription faktors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells., *J Exp Med*. 206(12):2701-15.
- Knutson, K.L., Dang, Y., Lu, H., Lukas, J., Almand, B., Gad, E., Azeke, E., Disis, M.L., 2006. IL-2 Immunotoxin Therapy Modulates Tumor-Associated Regulatory T Cells and Leads to Lasting Immune-Mediated Rejection of Breast Cancers in *neu*-Transgenic Mice, *The J Immunol*. 177: 84–91.
- Kresno, S.B., 2000, *Imunologi : Dignosis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. UI: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lin, W. and Karin, M., 2007. A cytokines-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J.Clin. Invest*. 117(15):1175-83.

- Murphy, K.P., 2012. *Janeway's Immunobiology*, Garland Science, New York USA
- Nelson, B.H., 2004. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance, *Jl*. 172: 3983–3988.
- Parihar, R., Nadella, P., Lewis, A., Jensen, R., Hoff, C.D., Dierksheide, J.E., 2004. A Phase I Study of Interleukin 12 with Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Faktor Receptor-2-Overexpressing Malignancies: Analysis of Sustained Interferon _ Production in a Subset of Patients, *Clin Kankerncer Res*. 10: 5027.
- Parmiani, G. and Lotze, M.T., 2002, *Tumor Immunology: molecularly defined antigen and clinical application*, Taylor and Francois, New York USA.
- Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I., Imboden, J.B., 2003. *Med. Immunol.*, tenth edition, Boston.
- Passerini, L., Allan, S.E., Battaglia, M., Nunzio, S.D., Alstad, A.N., Levings, M.K., Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., 2008. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 in CD41CD251 regulatory T cells and CD41CD252 effector T cells, *International Immunology*. 20(3): 421–431.
- Ramos, H.J., Davis, A.M., Cole, A.G., Schatzel, J.D., Forman, J., Farrar, J.D., 2009. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon- α specifies human CD8 effector versus central memory T-cells fates, *Immunobiology*. 113(22):5516 - 5525

BAB VI

IMUNOPHARMACOLOGY KORTIKOSTEROID

Dapat menjelaskan pengertian, manfaat dan fungsi kortikosteroid alami dan buatan pada reaksi inflamasi dan penjagaan homeostasis.

Dapat menjelaskan struktur dan mekanisme aksi serta aktivitas farmakologis kortikosteroid.

Dapat menjelaskan komponen yang terlibat pada reaksi inflamasi

Dapat menjelaskan tahapan reaksi pada respon inflamasi

Dapat menjelaskan jenis inflamasi: akut, kronik dan granulomatosa

Dapat menjelaskan aplikasi konsep inflamasi pada bidang klinis

A. Pendahuluan

Organisme hidup harus mempertahankan keseimbangan dinamis untuk mempertahankan homeostasis dan kelangsungan hidup yang terus-menerus ditantang oleh stresor internal atau eksternal. Untuk mengatasi rangsangan stres secara tepat, mereka telah mengembangkan sistem regulasi yang sangat terkonservasi. Sistem neuroendokrin ini terutama terdiri dari sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan sistem saraf otonom. Glukokortikoid (GK), adalah produk akhir dari sumbu HPA, dan memainkan peran penting dalam pemeliharaan respons istirahat dan stres. Jika respons stres tidak diatur, homeostasis berubah dan mungkin berbagai efek samping dapat muncul pada banyak fungsi fisiologis penting, seperti pertumbuhan, perkembangan, metabolisme, reproduksi, respons imun, kognisi, dan perilaku.

Sekresi kortisol (glukokortikoid/GK) meningkat sebagai respons terhadap stres dalam tubuh, baik fisik (seperti penyakit, trauma, pembedahan, atau suhu ekstrem) atau psikologis. Namun, hormon ini lebih dari sekadar penanda tingkat stres - hormon ini diperlukan untuk fungsi yang benar dari hampir setiap bagian tubuh. Kelebihan atau kekurangan hormon penting ini juga menyebabkan berbagai gejala fisik dan kondisi penyakit. Walaupun kortisol tidak esensial untuk kehidupan semata, kortisol membantu organisme untuk mengatasi lingkungannya secara lebih efisien dengan aksi metabolisme tertentu pada produksi glukosa dan katabolisme protein dan lemak. Namun demikian, kehilangan atau penurunan yang sangat besar dari sekresi kortisol mengarah pada keadaan metabolisme abnormal dan ketidakmampuan untuk menangani stresor, yang, jika tidak diobati, mungkin berakibat fatal.

Kadar kortisol tubuh dalam aliran darah menampilkan variasi diurnal, yaitu, konsentrasi kortisol normal bervariasi sepanjang periode 24 jam. Kadar kortisol pada individu normal adalah yang tertinggi di pagi hari sekitar pukul 8 pagi dan terendah setelah tengah malam. Penurunan pada pagi hari di level kortisol ini seringkali berhubungan dengan peningkatan gejala penyakit inflamasi pada pria. Overlay pada variasi diurnal ini adalah sifat pulsatil dari pelepasan kortisol di bawah kendali 'jam' lokal dan pusat. Dengan meniru pelepasan kortisol pulsatil ini, diharapkan dapat mengurangi efek samping steroid eksogen sambil meningkatkan sifat anti-inflamasi mereka. Peningkatan kadar kortikosteroid berfungsi sebagai penekan kuat sistem kekebalan tubuh dan inflamasi. Ini sangat jelas ketika mereka diberikan pada dosis farmakologis, tetapi juga penting dalam respon imun normal. Akibatnya, kortikosteroid banyak digunakan sebagai obat untuk mengobati kondisi peradangan seperti radang sendi, asma atau dermatitis, dan sebagai terapi tambahan untuk kondisi seperti penyakit autoimun (lihat bab C4 dan C15). Kortikosteroid sintetik juga dapat digunakan dalam transplantasi organ untuk mengurangi kemungkinan

penolakan (lihat bab C12). Dengan demikian, meskipun efek awal kortisol adalah untuk merangsang sistem kekebalan tubuh, kortisol dan kortikosteroid sintetis secara dominan menekan respon inflamasi dengan mengurangi aktivitas dan produksi sel imunomodulator dan inflamasi.

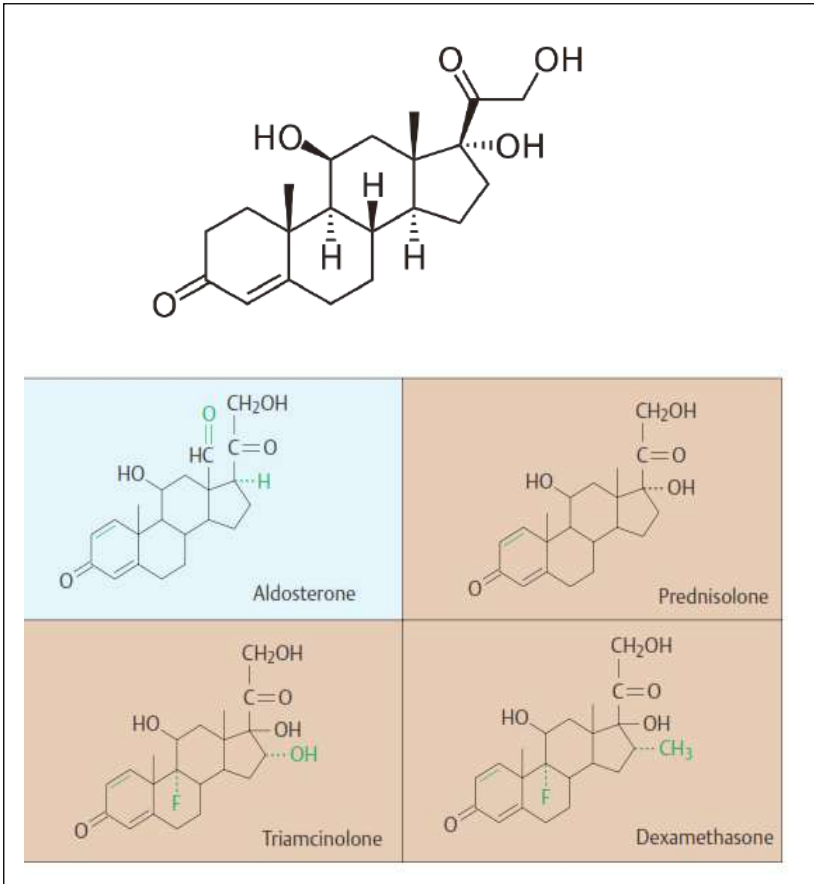
Glukokortikoid (GK) atau kortikosteroid memainkan peran penting dalam mengatur respon inflamasi dan imun dan telah digunakan sejak beberapa dekade untuk mengobati berbagai gangguan inflamasi dan autoimun. Penyesuaian aktivitas reseptor glukokortikoid (GR) sangat penting dalam pencarian strategi terapi baru yang bertujuan untuk mengurangi pensinyalan patologis dan memulihkan homeostasis. Meskipun tindakan anti-inflamasi utama dari GC, ada penelitian yang menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu GC juga dapat memberikan respons pro-inflamasi. Untuk alasan ini pemahaman mekanisme kerja dasar GR pada sel imun yang berbeda di perifer (misalnya, makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan sel T) dan dalam konteks otak (mikroglia), yang kita ulas dalam bab ini, adalah masalah yang berkelanjutan dan dapat mengungkapkan target terapeutik baru untuk pengobatan respons imun dan inflamasi.

Telah dikembangkan obat sintetis GK, sering disebut dengan kortikosteroid. Kegunaan kortikosteroid dalam mengobati penyakit inflamasi dicontohkan oleh karya awal Kendall dan Hench. Dalam sebuah eksperimen klasik, 100 mg kortison disuntikkan ke otot pasien (Ny. G.) yang menderita artritis reumatoid kronis pada 21 September 1948. Tujuh hari kemudian pasien dapat berjalan ke toko untuk pertama kalinya dalam beberapa tahun. Kendall dan Hench dianugerahi Hadiah Nobel untuk pekerjaan ini pada tahun 1950, dan itu mewakili pendekatan baru untuk terapi dengan hormon alami dengan memanfaatkan dosis farmakologis, daripada fisiologis. Ada lima aspek utama inflamasi: (i) pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, sitokin, dan kemokin; (ii)

peningkatan aliran darah di daerah yang meradang (eritema) yang disebabkan oleh beberapa faktor yang dilepaskan; (iii) kebocoran plasma dari pembuluh darah ke daerah yang rusak (edema) karena peningkatan permeabilitas kapiler; (iv) infiltrasi seluler yang ditandai dengan kemoatraktan; dan (v) proses perbaikan seperti fibrosis. Kortikosteroid dapat memodifikasi semua proses ini [3]. Peradangan adalah fitur utama dari banyak penyakit kronis termasuk dermatitis, rheumatoid arthritis (RA), penyakit radang usus (IBD, penyakit Crohn dan kolitis ulserativa), lupus erythematosus sistemik (SLE), asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Karakteristik spesifik dari respon inflamasi pada setiap penyakit dan lokasi inflamasi berbeda tetapi keduanya melibatkan rekrutmen dan aktivasi sel inflamasi dan perubahan dalam sel struktural paru-paru. Semua ditandai oleh peningkatan ekspresi sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, enzim, reseptor, dan molekul adhesi. Peningkatan ekspresi protein ini adalah hasil dari transkripsi gen yang disempurnakan karena banyak gen tidak diekspresikan sel normal tetapi diinduksi dalam cara spesifik sel selama proses inflamasi.

B. Struktur Kimia

Kortikosteroid adalah hormon steroid 21-karbon (Gbr. 6.1) yang terdiri dari empat cincin [8, 9]. Dasar struktur cincin A adalah 1α , 2β -half-chair, apa pun pergantiannya. Cincin B dan C adalah kursi semi kaku dengan pengaruh struktural minimal oleh kelompok substituen. Sebaliknya, bentuk cincin D tergantung pada sifat dan lingkungan kelompok substituen. Kortikosteroid topikal modern didasarkan pada struktur kortisol dengan modifikasi untuk meningkatkan efek antiinflamasi seperti penyisipan ikatan rangkap $C=C$ pada C1, C2 atau dengan pengenalan 6α -fluoro, 6α -methyl, 9α -fluoro dan / atau substitusi lebih lanjut dengan α -hidroksil, α -metil atau β -metil pada posisi 16, misalnya dalam deksametason (Gambar.6.1).



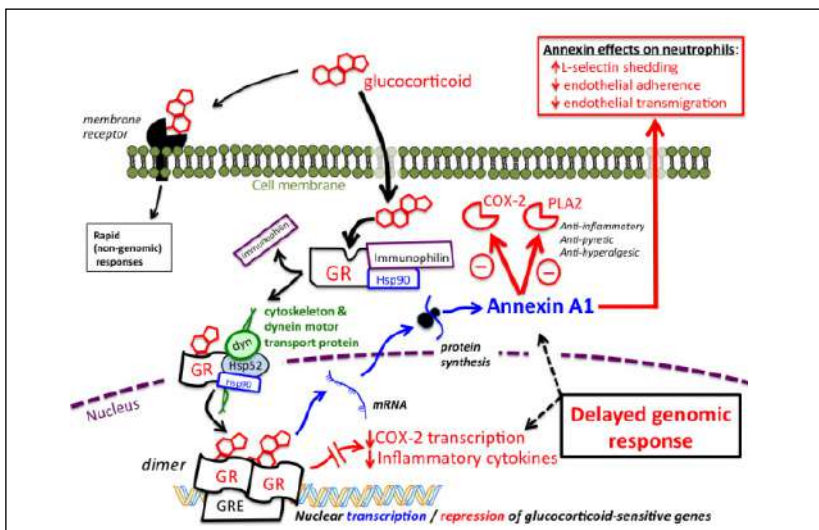
Gambar 6.1 Struktur molekul kortikosteroid dan derivatnya

Substituen lipofilik, seperti 16a-, 17a-asetal, 17a-ester atau 21a-ester, melekat pada cincin-D ditemukan untuk lebih meningkatkan afinitas reseptor, memperpanjang pengendapan topikal lokal dan meningkatkan metabolisme hepatic dan dicontohkan oleh struktur budesonide dan fluticasone, dua kortikosteroid topikal yang paling umum digunakan. Celah pengikatan ligand dari reseptor glukokortikoid (GR) telah dikristalisasi dengan adanya sejumlah ligan dan menunjukkan kantung yang berada di bawah residu C17 dari tulang punggung steroid [10]. Mengisi kantong ini di lantai celah ikatan dianggap mempengaruhi karakteristik ikatan seperti afinitas,

durasi dan profil efek samping. Menggunakan pengetahuan struktural ini telah memungkinkan produksi agonis GR non-steroid (SEGRA), yang mengisi celah lig GR secara spasial dan memiliki banyak aktivitas GR klasik tetapi dapat menghindari efek samping yang terkait dengan tulang punggung steroid seperti hubungan dengan reseptor steroid lainnya [11]. Namun, persyaratan struktural dan lipofilik yang tepat untuk mengoptimalkan farmakokinetik kortikosteroid, retensi jaringan dan aksi umur panjang masih belum jelas dan kortikosteroid dengan peningkatan karakteristik klinis cenderung disintesis karena pengetahuan kita di bidang ini meningkat.

C. Mekanisme Aksi

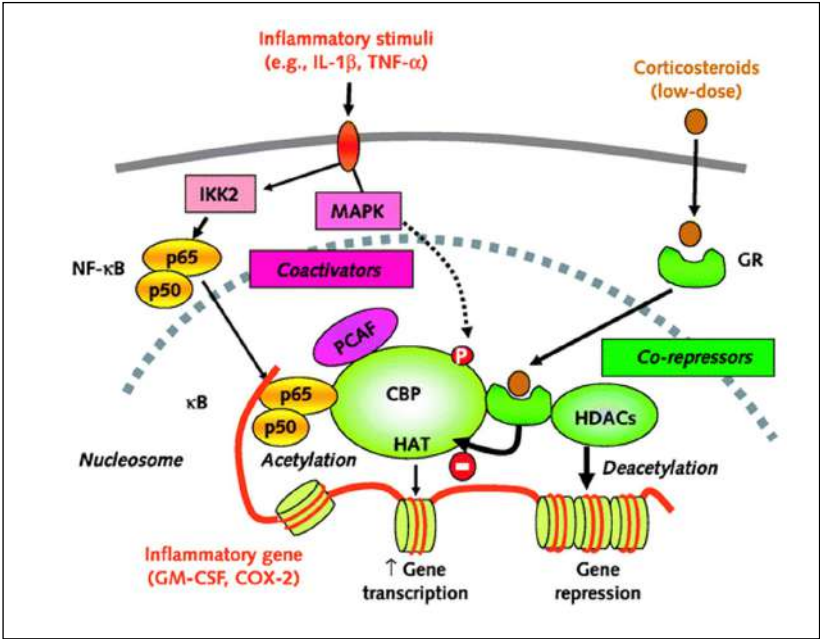
Secara klasik, kortikosteroid memberikan efeknya dengan mengikat satu asam amino reseptor (GR) yang terlokalisasi pada sitoplasma sel target. GR diekspresikan dalam hampir semua jenis sel dan kepadatannya bervariasi dari 200 hingga 30.000 per sel dengan afinitas untuk kortisol ~ 30 nM, yang berada dalam kisaran normal untuk konsentrasi plasma hormon bebas. GR memiliki beberapa domain fungsional (Gambar. 6.2.).



Gambar 6.2. Mekanisme aktivasi reseptor GR kortikosteroid.

Domain pengikat ligan kortikosteroid (LBD) terletak di terminal C molekul dan dipisahkan dari domain pengikat DNA (DBD) oleh daerah engsel. Ada domain transaktivasi terminal-N, yang terlibat dalam aktivasi gen setelah ikatan dengan DNA terjadi. Wilayah ini juga mungkin terlibat dalam pengikatan faktor transkripsi lainnya. GR yang tidak aktif adalah bagian dari kompleks protein besar (~ 300 kDa) yang mencakup dua subunit dari protein peredam panas hsp90, yang memblokir lokalisasi nuklir GR, dan satu molekul immunophilin p59.

Kortikosteroid diduga berdifusi bebas dari sirkulasi ke dalam sel-sel melintasi membran sel dan berikatan dengan GR sitoplasma (Gambar. 6.3).



Gambar 6.3. Mekanisme signaling kortikosteroid melalui reseptor G_{protein} (GR).

Setelah kortikosteroid berikatan dengan GR, hsp90 berdisosiasi memungkinkan lokalisasi nuklir kompleks GR-kortikosteroid teraktivasi dan pengikatannya dengan DNA [12]. GR bergabung

dengan GR lain untuk membentuk dimer pada situs konsensus DNA, disebut elemen respons glukokortikoid (GRE), di daerah pengatur gen responsif kortikosteroid. Interaksi ini memungkinkan GR untuk berasosiasi dengan kompleks modifikasi protein seperti koaktivator dan remodeling termasuk koaktivator-1 reseptor steroid (SRC-1) dan CBP, yang menghasilkan struktur protein-DNA yang memungkinkan peningkatan transkripsi gen [12]. Ligan khusus dan jumlah GRE dan posisi mereka relatif terhadap situs awal transkripsi mungkin menjadi penentu penting dari besarnya respon transkripsi terhadap kortikosteroid [12]. Memang, bukti terbaru menunjukkan bahwa urutan spesifik dari GRE dan lingkungan DNA lokalnya dapat bertindak seperti ligan GR, yang menganugerahkan karakteristik spesifik gen atau GRE untuk aspek fungsi GR. Kompleks GR dapat mengatur produk gen setidaknya dalam empat cara lain.

1. Pertama, GR yang bertindak sebagai monomer dapat mengikat secara langsung, atau tidak langsung, dengan faktor transkripsi aktivator protein-1 (AP-1) dan faktor nuklir κ B (NF- κ B), yang ditingkatkan aktivitasnya selama peradangan, sehingga menghambat pro efek inflamasi dari berbagai sitokin. Ada banyak perselisihan tentang sifat pasti interaksi ini antara GR teraktivasi dan NF- κ B, misalnya, dan efek pastinya cenderung spesifik gen, sel dan / atau stimulus. Banyak mekanisme yang diusulkan mencerminkan Hubungan GR ke subunit p65 NF- κ B pada situs pengikatan DNA spesifik κ B di daerah promotor gen inflamasi. Mekanisme alternatif termasuk perekrutan GR dari protein ko-represor transkripsional seperti histone deasetilase (HDAC) 2 atau perubahan status fosforilasi dari pengulangan terminal C dari RNA polimerase 2. Aspek-aspek ini ditinjau secara mendalam di tempat lain.
2. Kedua, dimer GR dapat berikatan dengan GRE, yang tumpang tindih dengan situs pengikatan DNA untuk faktor transkripsi pro-inflamasi atau situs awal transkripsi.

3. Ketiga, dimer GR dapat menginduksi ekspresi NF- κ B inhibitor I κ B α pada tipe sel tertentu.
4. Terakhir, kortikosteroid dapat meningkatkan kadar ribonuklease sel dan protein destabilisasi mRNA, sehingga mengurangi kadar mRNA (Gbr. 6.3).

Sangat mungkin bahwa transkripsi yang diubah dari banyak gen yang berbeda terlibat dalam aksi antiinflamasi kortikosteroid pada asma, tetapi aksi paling penting dari obat ini adalah penghambatan transkripsi gen sitokin dan kemokin yang terlibat dalam inflamasi asma. Bukti untuk ini telah disajikan dalam serangkaian percobaan ilmiah menggunakan tikus yang mengekspresikan GR yang termutasi yang tidak dapat dimerisasi dan kemudian mengikat DNA. Dengan demikian, Schutz dan rekan telah mengkonfirmasi peran untuk mengikat DNA GR sebagai dimer dalam kontrol ekspresi pro-opiomelanocortin (POMC) dan apoptosis sel T, tetapi tidak dalam modulasi gen inflamasi yang diatur oleh AP -1 atau NF- κ B. Akhirnya, GR mengalami banyak modifikasi pasca-translasional, khususnya fosforilasi, asetilasi dan nitrasi, dan ini dapat memiliki efek besar pada semua aspek fungsi GR, dari ikatan ligand dan translokasi nuklir ke asosiasi faktor dan kontrol transkripsi gen.

Teori genomik tradisional tentang aksi steroid, baik melalui interaksi langsung dengan DNA atau melibatkan cross-talk dengan faktor transkripsi lain, tidak sepenuhnya menjelaskan efek cepat steroid hormonal, dan diperkirakan bahwa tindakan non-genomik dimediasi oleh reseptor membran yang berbeda. Reseptor ini memiliki sifat pengikatan hormon yang berbeda, dibandingkan dengan reseptor sitoplasma yang dikarakterisasi dengan baik, dan mungkin terkait dengan sejumlah jalur pensinyalan intraseluler, yang bekerja melalui reseptor yang ditambah protein G dan sejumlah jalur kinase. Ada sejumlah ulasan yang memberikan ringkasan bukti untuk efek cepat yang terlihat, yang meliputi efek pada struktur aktin, aktivitas kinase,

dan arus transmembran. Selain itu, reseptor klasik dikaitkan dengan berbagai kinase dan fosfatase dalam kompleks GR / hsp90 yang tidak aktif. Enzim-enzim ini dilepaskan pada pengikatan hormon dan juga dapat menjelaskan induksi cepat aktivitas tirosin kinase yang terlihat pada beberapa tipe sel oleh glukokortikoid. Bukti tanggapan langsung juga terlihat secara klinis karena dosis kortikosteroid sistemik dapat menyebabkan perbaikan klinis yang sangat cepat dan menghambat respons alergi / anafilaksis.

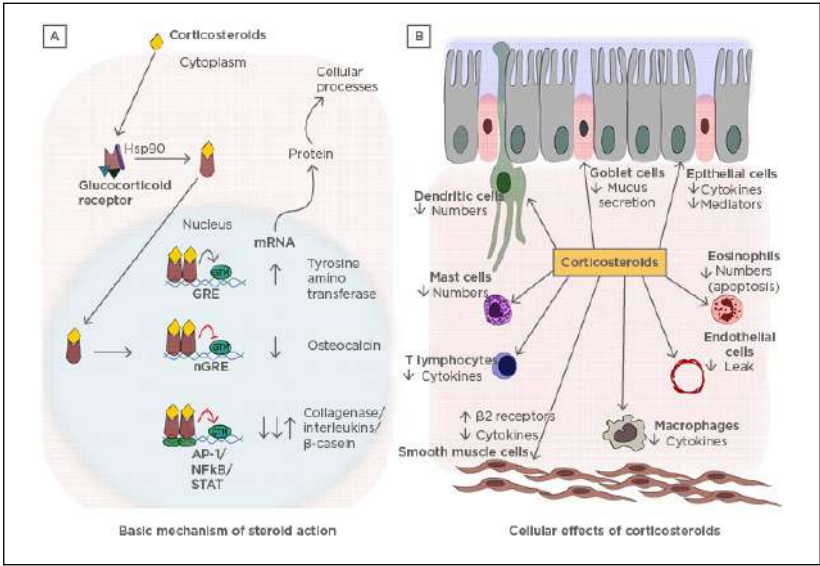
D. Efek Farmakologis Kortikosteroid

1. Efek pada peradangan

Kortikosteroid adalah satu-satunya agen terapeutik yang dengan jelas membalikkan peradangan yang ada pada penyakit kronis seperti dermatitis, RA, penyakit Crohn, SLE, asma, dan COPD. Kortikosteroid topikal dan sistemik memiliki efek farmakologis yang serupa, dengan perbedaan terkait dengan dosis yang dikirim ke organ target dan peningkatan efek kortikosteroid sistemik pada mobilisasi dan rekrutmen sel-sel inflamasi dari darah dan sumsum tulang. RA adalah penyakit inflamasi sistemik kronis dari etiologi yang belum ditentukan yang melibatkan terutama membran sinovial dan struktur artikular dari banyak sendi. Penyakit ini ditandai oleh peradangan selaput yang melapisi sendi, yang menyebabkan rasa sakit, kekakuan, kehangatan, kemerahan dan pembengkakan dan akhirnya, kemudian pada penyakit, kerusakan sendi. Sendi yang meradang melapisi sinovium, dapat menyerang dan merusak tulang dan tulang rawan. Sel-sel radang melepaskan enzim yang dapat mencerna tulang dan tulang rawan. Sendi yang terlibat bisa kehilangan bentuk dan keselarasannya, sehingga menyebabkan rasa sakit dan kehilangan gerakan. Kortikosteroid efektif dalam mengurangi nyeri sendi, kekakuan dan pembengkakan, dan pelepasan mediator inflamasi dan enzim yang mencerna jaringan. Bukti untuk memperlambat perkembangan radiografi penyakit dengan

kortikosteroid telah tersedia selama lebih dari 45 tahun. Meskipun demikian, penggunaan kortikosteroid pada RA tetap kontroversial, terutama karena kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan.

Secara umum, pada semua penyakit inflamasi dan imun kronis, kortikosteroid menyebabkan penurunan jumlah dan aktivasi sel infiltrasi, termasuk sel mast, makrofag, limfosit t, dan eosinofil, dalam jaringan yang meradang. Selain itu, kortikosteroid topikal dan oral dapat mempengaruhi sel-sel jaringan dan pada asma, misalnya, dapat membalikkan penumpahan sel-sel epitel, hiperplasia sel goblet dan penebalan membran basement yang secara khas terlihat pada spesimen biopsi epitel bronkus dari pasien (Gambar. 6.4)

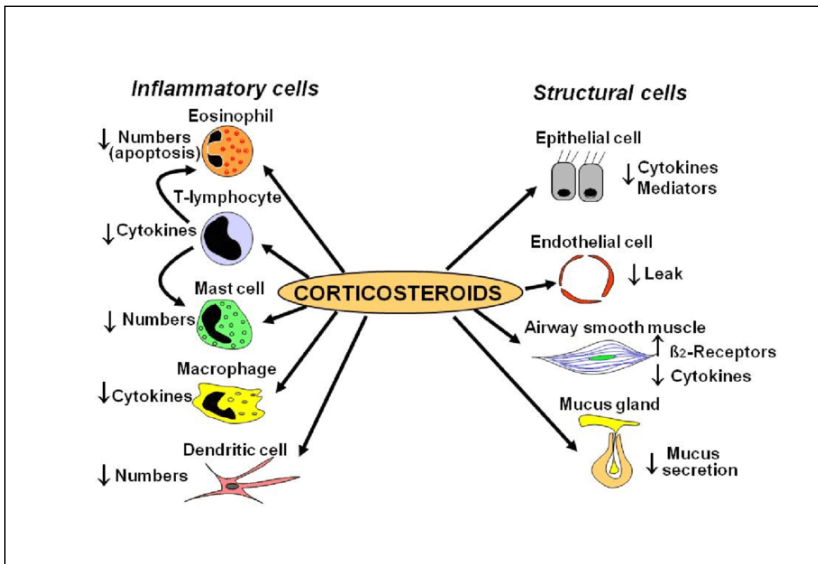


Gambar 6.4. Mekanisme aksi kortikosteroid sebagai antiinflamasi pada asma

2. Efek seluler

Kortikosteroid memiliki efek penghambatan langsung pada banyak sel yang terlibat dalam peradangan, termasuk makrofag, limfosit T, eosinofil, sel mast, otot polos, sel endotel dan epitel, yang

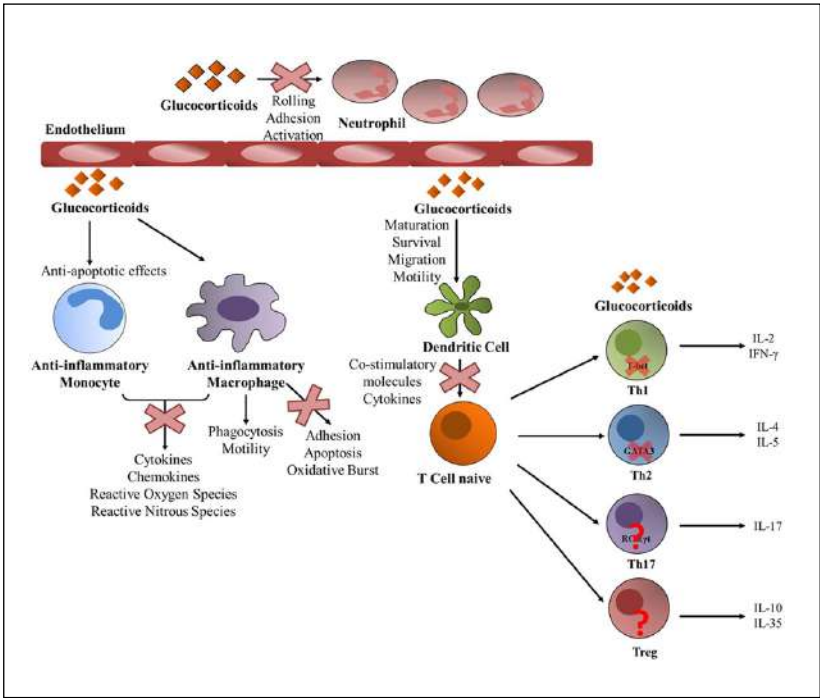
mengakibatkan berkurangnya sintesis mediator dan pelepasan. Secara umum, kortikosteroid secara substansial mengurangi proses yang digerakkan sel mast / eosinofil / limfosit, sementara meninggalkan proses yang dimediasi yang tidak diubah, atau bahkan ditambahi dengan neutrofil. Misalnya, kortikosteroid dapat meningkatkan fungsi neutrofil sebagai akibat dari peningkatan produksi leukotrien dan superoksida, selain menghambat apoptosis mereka. Kortikosteroid juga mengurangi pembersihan platelet oleh sistem retikuloendotelial (fagosit mononuklear), menurunkan produksi antibodi, dan dengan menstabilkan kapiler, mengurangi perdarahan pada pasien dengan imun thrombocytopenic purpura (ITP).



Gambar 6.5. Efek kortikosteroid pada komponen seluler perifer system imun

Glukokortikoid (GC) memediasi fungsi immunosupresif dengan bekerja pada hampir semua jenis sel imun (Gambar 6.5). GC dapat mengatur fenotipe, kelangsungan hidup, dan fungsi monosit dan makrofag yang memiliki peran penting dalam homeostasis jaringan dan imunitas bawaan. GC menunjukkan efek anti-apoptosis yang

meningkatkan kelangsungan hidup makrofag anti-inflamasi. Mekanisme molekuler intrinsik melibatkan induksi berkepanjangan jalur kinase / MAPK yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK / MAPK) yang mengakibatkan penghambatan aktivitas caspase dan ekspresi gen anti-apoptosis. GC juga dapat meningkatkan aktivitas fagositik sel ini dan merangsang pembersihan elemen berbahaya, seperti pembersihan neutrofil. GC juga menekan fungsi imunostimulan sel-sel ini dan menghambat pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi, seperti sitokin, kemokin, dan oksigen reaktif melalui mekanisme yang berbeda. Pengelompokan fungsional gen yang diatur GK oleh makrofag anti-inflamasi manusia oleh teknologi microarray menunjukkan induksi fagositosis dan motilitas serta represi adhesi, apoptosis, dan ledakan oksidatif.



Gambar 6.6. Efek GK/kortikosteroid pada komponen limfosit T

GK memberikan tindakan imunomodulator yang berbeda pada sel T (Gambar 6.6.). GK menurunkan jumlah sel T yang bersirkulasi dengan mendukung migrasi mereka kembali ke sumsum tulang dan jaringan limfoid sekunder atau melalui induksi reseptor kemokin, molekul adhesi, dan metaloproteinase matriks. Hormon steroid juga mendukung apoptosis sel T. Apoptosis sel T yang diinduksi GC membutuhkan dimerisasi GR dan dimediasi melalui induksi ekspresi Puma dan Bim. Ekspresi relatif dari isoform GR yang berbeda meningkatkan kerentanan sel T terhadap kematian sel yang diinduksi oleh GC (138). Sel Helper T (Th) adalah pemain penting dari imunitas adaptif. Setelah stimulasi antigen, sel Th naif dapat berdiferensiasi menjadi beberapa subset yang berbeda: sel Th1, Th2, Th17, atau sel T regulasi (Treg) antara lain, masing-masing dengan fungsi efektor tertentu. Sel Th1 mengekspresikan TF T-bet dan STAT4 khusus garis keturunan dan melepaskan sitokin pro-inflamasi, seperti IFN γ dan IL2. Sel Th1 membantu dalam aktivasi sel T efektor, sel pembunuh alami (NK), dan makrofag di tempat infeksi, meningkatkan respons imun yang efektif terhadap patogen intraseluler dan juga terlibat dalam patologi autoimun. Limfosit Th2 secara selektif mengekspresikan TF GATA3 dan dicirikan oleh ekspresi IL5, IL4, IL10, dan IL13 dan penting untuk pemberantasan patogen ekstraseluler yang tepat (140). Selain itu, sel Th2 mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi dan memainkan peran pemicu dalam aktivasi / perekrutan eosinofil dan sel mast dalam respons alergi. Sel Th17 penghasil IL17 secara selektif mengekspresikan ROR γ t dan juga ROR α . Sel Th17 memainkan peran penting dalam penyakit autoimun dan pertahanan tubuh terhadap infeksi. Sel Treg terutama mengekspresikan TF Foxp3 dan menghambat diferensiasi dan proliferasi sel T efektor dan menekan respons autoimun dan alergi. GCs menghambat ekspresi banyak sitokin sel T dan dapat menghasilkan pergeseran dari imunitas

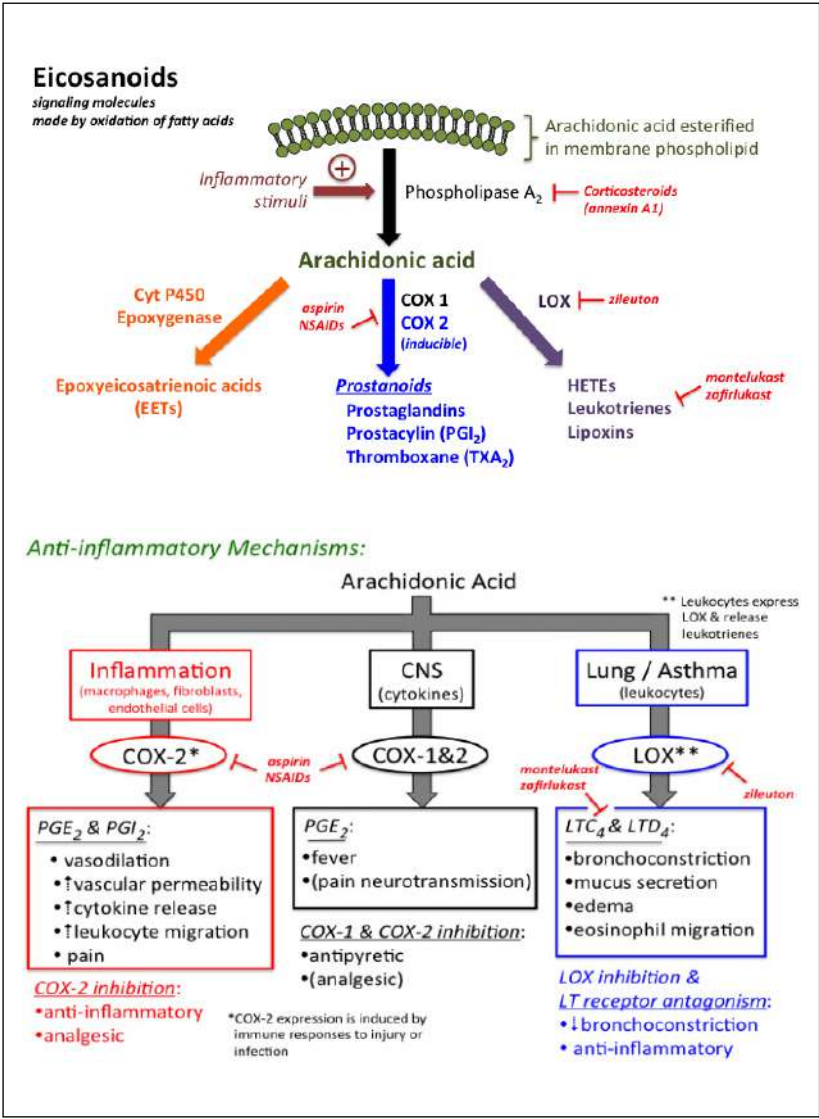
seluler yang dimediasi Th1 menjadi mediasi respons Th2 humoral pada dosis fisiologis atau pengobatan kronis. Setelah pengobatan akut dengan GC, mereka menghambat sintesis sitokin Th1 seperti IL2 dan IFN γ dan mengurangi aktivitas STAT4 dan juga mengurangi ekspresi sitokin Th2. Mekanisme molekuler dimana GCs menghambat respon Th1 melibatkan pengurangan aktivitas transkripsi T-bet oleh interaksi penghambatan antara GR dan T-bet yang mengakibatkan berkurangnya pengikatan T-bet ke DNA (Gambar 6.6.). Juga GC yang terbukti mengurangi mRNA dan tingkat protein T-bet (94). Aktivitas TF GATA3 spesifik-Th2 juga ditekan oleh GC melalui dua mekanisme utama: pertama dengan penghambatan translokasi GATA3 yang dimediasi GR ke dalam nukleus dan kedua dengan penghambatan fosforilasi GATA3 oleh ekspresi MKP1 yang diinduksi oleh GK. Selanjutnya, aktivitas STAT6 juga terlibat dalam diferensiasi Th2 dihambat oleh GKs. Bagaimana GCs memodulasi respon yang dimediasi Th17 belum dipelajari secara ekstensif, dan pentingnya modulasi Th17 oleh GCs untuk penekanan penyakit alergi atau autoimun masih belum jelas. Pada rheumatoid arthritis, pengobatan GC mengurangi kadar IL17.

Lebih lanjut, pada hepatitis autoimun, prednisolon mencegah pengenalan sel T dari autoantigen, perekrutan intrahepatik dan proliferasi limfosit, produksi IgG dan dapat meningkatkan fungsi sel T penekan pada pasien ini. Pada penyakit alergi, kortikosteroid juga mengurangi jumlah sel mast dalam jaringan yang meradang; Namun, mereka tampaknya tidak menghambat pelepasan mediator dari sel-sel ini. Pengobatan dengan kortikosteroid topikal juga mengurangi jumlah limfosit t teraktivasi (CD25 + dan HLA-DR +) dalam cairan lavage bronchoalveolar (BAL) dan darah tepi dari pasien asma. Kortikosteroid sangat efektif terhadap peradangan eosinofilik, mungkin sebagai akibat dari penurunan kelangsungan hidup eosinofil dengan merangsang apoptosis. Menariknya, beberapa pasien dengan asma yang sulit dikendalikan dapat mengembangkan eksaserbasi

walaupun telah diobati dengan kortikosteroid topikal, dan ini sering tampak memiliki sel T, daripada mekanisme inflamasi yang bergantung pada eosinofil. Selain efek penekan mereka pada sel-sel inflamasi, kortikosteroid juga dapat menghambat eksudasi plasma di sebagian besar jaringan dan sekresi lendir di saluran udara yang meradang. Ada peningkatan vaskularisasi pada penyakit radang kronis dan dosis tinggi kortikosteroid sistemik topikal dapat mengurangi keduanya dan peningkatan aliran darah hadir di tempat peradangan.

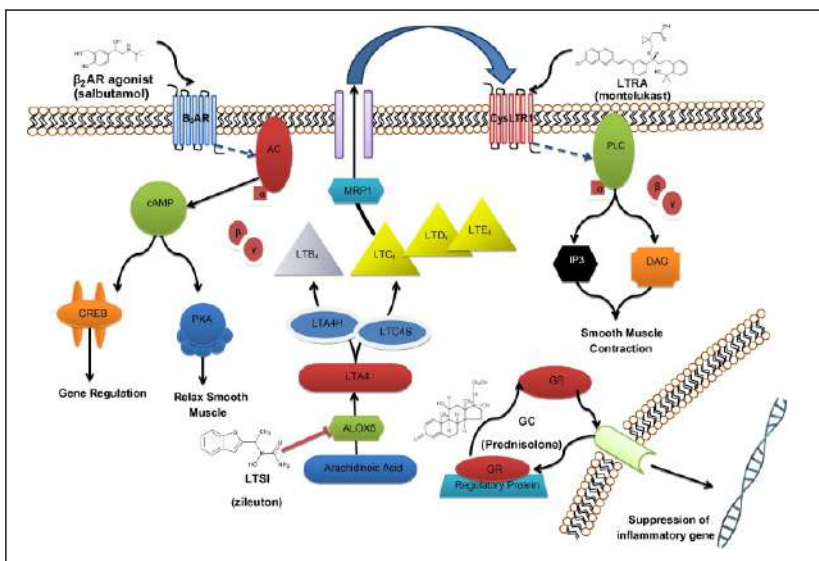
3. Efek pada mediator

Kortikosteroid memblokir pembuatan sebagian besar sitokin dan kemokin proinflamasi, termasuk interleukin (IL) -1 β , IL-4, IL-5, IL-8, faktor stimulasi koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), tumor necrosis factor- α (TNF) - α), RANTES dan protein inflamasi makrofag-1 α (MIP-1 α). Meskipun pleiotropi luas (beberapa tindakan) dan redundansi yang ada dalam keluarga sitokin dan kemokin, dan ketidakmampuan berikutnya untuk menganggap peran yang tepat untuk sebagian besar molekul ini dalam patogenesis penyakit inflamasi, jelas bahwa protein ini adalah mediator penting dalam peradangan kronis (lihat bab A5). Perkembangan antibodi dan penghambat pemblokiran terhadap TNF- α baru-baru ini telah memberikan bukti bahwa, setidaknya dalam RA, molekul ini memainkan peran pendorong utama dalam peradangan (lihat bab C15). Namun, ini tampaknya tidak terjadi pada semua penyakit radang. Menariknya, kortikosteroid juga dapat meningkatkan ekspresi molekul anti-inflamasi utama, seperti il-10 dan IL-1ra, dalam beberapa sistem tetapi sekali lagi tidak semua. Misalnya, kortikosteroid meningkatkan produksi il-10, tetapi tidak IL-1ra, di lokasi peradangan pada asma.



Gambar 6.7. Jalur biosintesis eikosanoid dari asam arakidonat, dan obat yang digunakan untuk mencegah efeknya. Kortikosteroid bekerja pada jalur inhibisi lipooksigenase, sementara obat NSAID bekerja pada jalur anti COX-2 dan anticox-1. (https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/eicosanoids_draft). Aktivasi 5-lipoksigenase (LOX) dalam sel sistem imun menghasilkan konversi asam arakidonat menjadi leukotrien yang berfungsi sebagai mediator inflamasi yang mengakibatkan terjadinya bronkokonstriksi, peningkatan sekresi lendir, kemotaksis leukosit dan produksi histamin.

Metabolisme asam arakidonat melalui 5-lipoksigenase memunculkan kelompok lipid yang aktif secara biologis yang disebut leukotrien: leukotrien B₄, yang merupakan aktivator yang mendukung leukotriena chemotaxis, dan cysteinyl leukotriena (leukotrien C₄, D₄ dan E₄), yang dipertanyakan untuk spasmogenik. digambarkan sebagai zat anafilaksis yang direkomendasikan lambat. leukotrien, terutama leukotrien sisteinil, dianggap berperan sebagai kunci inflamasi kronis dan akut, tetapi tidak menjadi target utama kortikosteroid. Dengan demikian, deksametason tidak efektif dalam mencegah pelepasan LTB₄ / LTC₄ dari banyak sel dan jaringan. Selain itu, pengobatan sistemik dengan kortikosteroid tidak memiliki efek penghambatan pada pelepasan leukotrien oleh leukosit penuh, neutrofil murni, atau monosit dan juga meningkatkan biosintesis leukotrien oleh neutrofil darah ex vivo. Menariknya, kortikosteroid in vitro mempercepat katabolisme LTC₄ dengan menginduksi aktivitas enzim pendegradasi LTC₄, terkait-glutamyl transpeptidase terkait enzim (γ -GTPRE), dalam transformasi sel epitel bronkus manusia.



Gambar 6.8. Peranan kortikosteroid dan beberapa obat antileukotrien pada penurunan aktivitas leukotriena.

Peradangan pada COPD dan pada sejumlah besar pasien dengan IBD hampir tidak ditekan oleh kortikosteroid topikal atau oral, bahkan pada dosis yang sangat tinggi. Alasan potensial untuk kegagalan kortikosteroid berfungsi secara efektif dalam mengurangi peradangan pada IBD dan COPD termasuk fakta bahwa kedua penyakit memiliki beban oksidatif tinggi dan stres oksidatif dapat mengurangi translokasi nuklir reseptor kortikosteroid (GR), dengan pengurangan Ekspresi GR α atau perubahan interaksi co-faktor GR dalam nukleus. Menariknya, asap rokok mengandung 1017 partikel oksidan per puff dan subjek asma yang merokok memiliki respons yang berkurang terhadap kortikosteroid topikal dan oral.

4. Efek kortikosteroid pada otak

Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa GC dapat menekan kekebalan bawaan di otak setelah tantangan perifer atau serebral. Dengan cara ini, pada tikus yang mengalami adrenalectomi, terdapat induksi pada kadar sitokin proinflamasi di otak setelah injeksi LPS. Studi juga menunjukkan bahwa GC menghambat pelepasan mediator pro-inflamasi dalam sel mikroglial yang diobati dengan LPS. Eksperimen yang dilakukan *in vivo* mendukung temuan ini dengan mengungkapkan bahwa deksametason menyebabkan penurunan kuat induksi LPS dari ekspresi NF κ B di otak. Selain itu, inhibitor COX terbukti meningkatkan ekspresi gen pro-inflamasi di otak selama inflamasi sistemik dengan mengurangi aktivasi aksis HPA dan pelepasan GC. Efek yang sama terjadi ketika antagonis GR RU486 diadministrasikan. Juga, inflamasi sistemik, melalui peningkatan GC yang bersirkulasi, telah dilaporkan memiliki kemampuan untuk mencegah respon imun bawaan otak yang diinduksi oleh injeksi endotoksin intraparenkim. Tikus yang diobati dengan antagonis GR RU486 sebelum pemberian LPS intraserebral menunjukkan peningkatan respons pro-inflamasi, yang pada gilirannya menyebabkan kematian neuron. Temuan ini menunjukkan bahwa GC penting untuk

melindungi otak selama imunitas bawaan. Menariknya, ketika tikus yang kekurangan GR dalam mikroglia ditantang dengan pemberian LPS intraserebral, aktivasi jalur pensinyalan seperti reseptor 4 tol diinduksi lesi seluler, dan juga kerusakan saraf dan aksonal. Selain itu, kultur sel mikroglial telah mengurangi motilitas dan meningkatkan morfologi amoeboid dengan tidak adanya ekspresi GR. Studi ini sangat menyarankan bahwa GR mikroglial adalah mediator utama yang mencegah degenerasi saraf yang dipicu oleh LPS dan juga berkontribusi pada perlindungan jenis sel lain, yang memiliki peran penting dalam meningkatkan kelangsungan hidup saraf.

E. Farmakokinetik

Farmakokinetik banyak kortikosteroid telah dijelaskan dengan baik. Secara umum, konsentrasi kortikosteroid plasma sangat bervariasi (hingga sepuluh kali lipat) setelah pemberian oral dengan dosis yang sama oleh sukarelawan normal dan pasien. Banyak senyawa memiliki paruh eliminasi plasma 2-4 jam, sedangkan paruh biologis berkisar antara 18 hingga 36 jam.

Sifat farmakokinetik obat topikal tergantung pada kombinasi deposisi / penargetan jaringan, pengikatan reseptor, volume distribusi, retensi jaringan, dan konjugasi lipid. Selain itu, untuk mencapai indeks terapeutik yang baik, obat-obatan perlu memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan ukuran partikel yang kecil, metabolisme yang cepat, pembersihan tinggi, ikatan protein plasma yang tinggi dan waktu paruh sistemik yang rendah. Selain itu, senyawa yang ideal akan menjadi tidak aktif di situs yang jauh dari organ target. Ada dua metode utama untuk mengurangi aktivitas sistemik kortikosteroid topikal: (i) mengurangi bioavailabilitas gastrointestinal, dan (ii) memperpanjang residensi jaringan. Misalnya, pemberian oral kapsul budesonide ileal-release untuk pengobatan penyakit Crohn memberikan tingkat paparan sistemik yang sama terhadap obat aktif, ketersediaan hayati dan penekanan kortisol pada orang dewasa dan

anak-anak seperti yang terlihat dengan prednisolon, tetapi yang penting, tidak ada efek samping yang relevan secara klinis. dilaporkan. Pada asma, mengubah alat inhaler dapat mengurangi pengiriman oral dan selanjutnya ketersediaan gastrointestinal dan meningkatkan pengendapan paru-paru dengan mengubah ukuran partikel. Atau, untuk IBD, kortikosteroid dapat diubah untuk mengurangi penyerapan gastrointestinal dan/atau meningkatkan metabolisme hepatic first-pass. Retensi berkepanjangan dalam jaringan dapat dicapai dengan meningkatkan lipofilisitas, seperti dengan fluticasone propionate (FP) dan mometasone furoate, atau dengan membentuk ester intraseluler yang larut, seperti dengan budesonide dan ciclesonide.

Lipofilisitas umumnya berkorelasi baik dengan karakteristik penyerapan. Sebagai contoh, fluticasone memiliki lipofilisitas tinggi dan afinitas pengikatan untuk GR, menghasilkan volume distribusi yang tinggi dan waktu paruh plasma yang panjang. Namun, efek samping sistemik dari fluticasone yang timbul dari penyerapan sistemik terbatas karena metabolisme first-pass yang hampir lengkap dan, dalam kasus pengiriman enterik, penyerapan rendah dari saluran pencernaan. Secara umum, untuk kortikosteroid topikal, kemanjuran pengobatan dan efek samping berhubungan langsung dengan dosis jaringan. Ini juga dapat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan penyakit dalam kasus fluticasone, tetapi tidak, tampaknya, dengan budesonide. Profil farmakokinetik kortikosteroid topikal, oleh karena itu, bervariasi dengan obat individu, mekanisme pengiriman dan profil pasien.

F. Indikasi Klinis

Kontrol farmakologis terhadap peradangan dapat diperoleh pada kebanyakan pasien dengan berbagai dosis kortikosteroid oral atau topikal, tergantung pada keparahan penyakit. Pada kebanyakan pasien, dosis kortikosteroid topikal yang memadai memungkinkan pemberian sistemik dikurangi atau ditarik sepenuhnya. Dengan

demikian, kortikosteroid adalah terapi standar untuk gangguan seperti RA, asma, penyakit jaringan ikat, vaskulitis, reaksi alergi, IBD, psoriasis, dan eksim. Namun, ketika diberikan dalam jangka waktu yang lama pada konsentrasi yang cukup tinggi, efek menguntungkan mereka dibayangi oleh sejumlah efek samping termasuk osteoporosis, atrofi kulit dan diabetes. Secara keseluruhan, durasi, dosis dan rejimen dosis, kortikosteroid tertentu yang digunakan dan cara pemberiannya bersama dengan kerentanan individu pasien, tampaknya menentukan kejadian efek samping. Aplikasi topikal yang berkepanjangan juga merupakan faktor risiko tinggi, sedangkan dosis total adalah yang terpenting kedua. Tidak mengherankan, efek samping jauh lebih parah dengan penggunaan kortikosteroid sistemik, meskipun aplikasi topikal dapat menyebabkan efek samping lokal dan sistemik. Kehadiran efek samping ini adalah faktor pembatas untuk terapi dan telah mendorong penelitian dan pengembangan senyawa baru. Steroid topikal poten yang lebih baru, seperti mometason dan flutikason, tampaknya membawa risiko yang lebih rendah untuk penekanan adrenal dibandingkan obat yang lebih lama.

Prednisone dan prednisolon sangat efektif dalam menginduksi remisi penyakit Crohn. Penyakit Crohn menyebabkan peradangan terutama di ileum, meskipun bagian lain dari usus mungkin terlibat. Peradangan cryptitis (kriptitis) dan abses berkembang menjadi ulkus fokus, yang, dalam beberapa kasus, mengalami kemunduran dan dalam kasus lain, proses inflamasi berkembang dengan masuknya dan proliferasi makrofag dan sel-sel inflamasi lainnya, kadang-kadang membentuk granuloma non-kasease dengan sel raksasa berinti banyak. Peradangan transmural, ulserasi dalam, edema, proliferasi otot, dan fibrosis menyebabkan saluran dan fistula sinus dalam, abses mesenterika, dan obstruksi, yang merupakan komplikasi lokal utama. Seperti halnya penyakit lain, karena mereka memiliki efek sistemik, penggunaan kortikosteroid telah dikaitkan dengan peningkatan insiden efek samping. Setelah terbukti bahwa kortikosteroid efektif

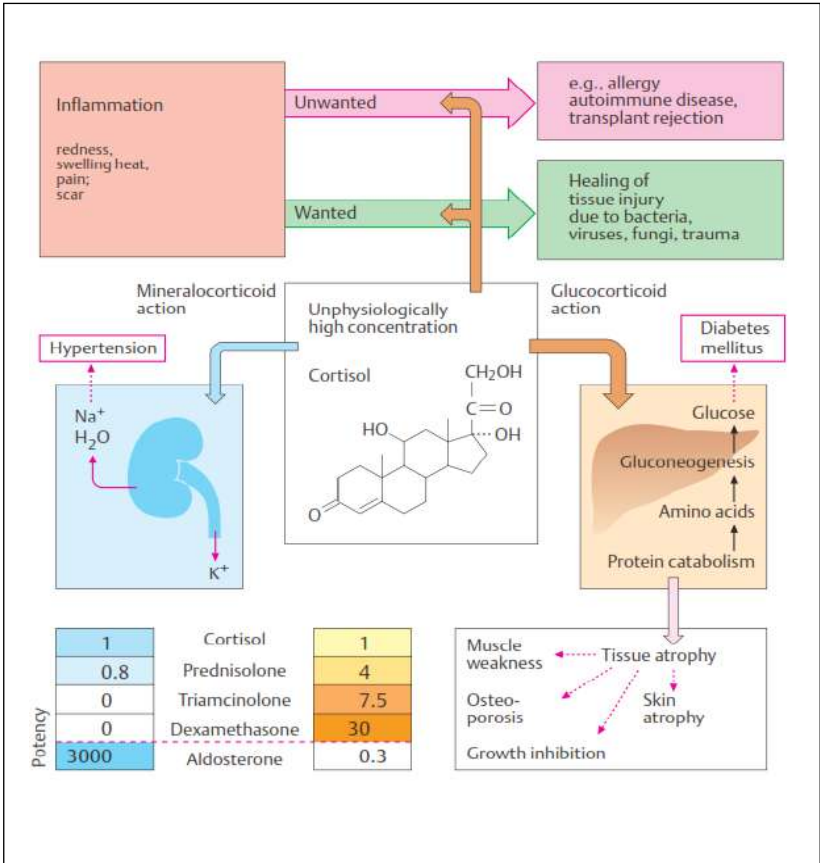
dalam menginduksi remisi penyakit Crohn, sistem pemberian obat oral dikembangkan untuk memberikan kemanjuran kortikosteroid tanpa toksisitas terkait. Pilihan obat didasarkan pada sifat fisikokimia dan farmakologis kortikosteroid, meskipun ini sangat bervariasi antara subyek individu. Namun, kortikosteroid topikal sebagian besar masih belum terbukti secara klinis, mungkin karena kurangnya sistem pengiriman yang tepat. Sebagai contoh, terapi lokal kolitis distal telah terbukti efektif menggunakan enema retensi hidrokortison dan betametason dan model hewan telah menunjukkan kelayakan pengiriman kolon untuk meningkatkan konsentrasi jaringan lokal dan mengurangi efek samping kortikosteroid. Budesonide adalah kortikosteroid topikal yang paling umum digunakan dalam IBD, dan awalnya digunakan karena metabolisme hepatic first-pass yang luas, yang mengurangi ketersediaan hayati oral (10–15%). Budesonide juga memiliki tingkat metabolisme yang tinggi dibandingkan dengan kortikosteroid lain, seperti beclomethasone dan triamcinolone. Pelet berkelanjutan yang dilapis enterik budesonide (10 mg) sama efektifnya dengan prednisolon 40 mg dalam mengendalikan skor endoskopi IBD tetapi tidak mempengaruhi kadar kortisol plasma. Dalam penelitian yang sedang berlangsung terhadap lebih dari 4000 pasien penyakit Crohn yang diobati dengan dosis budesonide hingga 21 mg / hari, beberapa selama lebih dari 5 tahun, efek samping serius dialami oleh hanya 3% pasien; sebagian besar adalah gastrointestinal dan tidak terkait dengan pengobatan.

Agen immunosupresif seperti 6-mercaptopurine dan azathioprine juga digunakan untuk mengobati penyakit Crohn. Obat-obatan ini dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah, dan diare dan dapat menurunkan resistensi pasien terhadap infeksi. Namun, ketika pasien diobati dengan kombinasi kortikosteroid dan obat immunosupresif, immunosupresif adalah hemat kortikosteroid. Kortikosteroid juga merupakan terapi yang paling banyak digunakan dalam dermatologi. Awalnya pengobatan melibatkan hidrokortison, tetapi kemajuan

besar terlihat setelah pengenalan senyawa terhalogenasi, seperti triamcinolone dan obat yang lebih kuat seperti budesonide dan fluticasone. Ini pasti menyebabkan resep berlebihan dengan efek samping menjadi semakin jelas. “Steroid fobia” masih menjadi perhatian yang cukup besar dan lebih dari 70% pasien dermatologi di Inggris mengekspresikan kekhawatiran tentang penggunaan kortikosteroid topikal, 24% tidak patuh sebagai hasilnya. Penipisan kulit adalah ketakutan utama (35%) dengan 10% khawatir tentang penyerapan sistemik dan efek pada pertumbuhan dan perkembangan. Penyakit imun dan inflamasi kronis lainnya, seperti SLE, ITP (kelainan pendarahan autoimun karena kurangnya pembentukan trombosit) dan hepatitis autoimun juga diobati terutama dengan kortikosteroid sistemik. Kortikosteroid umumnya diminum secara oral, dosisnya bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan penyakit dan keterlibatan organ. Metilprednisolon atau hidrokortison intramuskular dapat digunakan selama suar ringan yang ditandai dengan kelelahan atau artralgia di SLE misalnya, tetapi terapi yang lebih agresif sering diperlukan. Meskipun awalnya tingkat respons yang baik untuk terapi kortikosteroid berkisar antara 65 hingga 78% untuk ITP misalnya, ini segera turun menjadi <20% pada pasien dengan penyakit kronis. Tidak jelas apakah ini mencerminkan kemanjuran obat yang berkurang atau kurangnya kepatuhan pasien. Bukti bahwa pasien dapat merespon deksametason intravena menunjukkan bahwa yang terakhir mungkin menjadi masalah, mungkin karena ada, atau takut, efek samping. Pada asma, kortikosteroid secara konsisten mengurangi hyperresponsiveness jalan napas dan respons maksimal terhadap sejumlah spasmogen dan iritan. Menariknya, pengurangan hyperresponsiveness jalan napas mungkin tidak maksimal sampai pengobatan telah diberikan selama beberapa bulan. Besarnya reduksi bervariasi, dan respon jalan napas dapat tetap abnormal. Ketika terapi kortikosteroid dihentikan, respon jalan napas biasanya kembali ke tingkat pretreatment.

G. Efek Samping Kortikosteroid

Semua kortikosteroid topikal yang tersedia saat ini diserap ke dalam sirkulasi sistemik dan, oleh karena itu, pasti memiliki beberapa efek sistemik, meskipun ini jauh lebih sedikit daripada yang terlihat dengan kortikosteroid oral. Kejadian dan tingkat keparahan efek samping yang terlihat tergantung pada durasi penggunaan, dosis, dosis dan obat spesifik yang digunakan, bersama dengan variabilitas pasien individu. Namun, faktor risiko tertinggi tampaknya penggunaan jangka panjang.



Gambar 6.9. Beberapa kemungkinan efek samping akibat penggunaan kortikosteroid

Efek samping steroid topikal termasuk glaukoma, katarak, atrofi jaringan dan penyembuhan luka yang tertunda, sementara pada dosis tinggi terdapat peningkatan risiko infeksi, supresi adrenal, dan osteoporosis. Retardasi pertumbuhan terlihat dengan kortikosteroid oral tampaknya tidak menjadi masalah dengan kortikosteroid topikal modern, meskipun mungkin ada penurunan awal dalam kecepatan pertumbuhan pada terapi awal. Efek samping kortikosteroid oral termasuk atrofi kulit dan otot, penyembuhan luka yang tertunda dan peningkatan risiko infeksi, osteoporosis dan nekrosis tulang, glaukoma dan katarak, perubahan perilaku, hipertensi, tukak lambung dan perdarahan gastrointestinal dan sindrom Cushing dan diabetes. Menariknya, tampaknya atrofi kulit dini yang disebabkan oleh terapi kortikosteroid bersifat reversibel, sedangkan atrofi utama yang mengarah ke pembentukan striae tidak. Efek samping ini sering terjadi bersamaan dan ini dicontohkan oleh sindrom Cushing (hiperkortisolisme), tanda dan gejala, termasuk tekanan darah tinggi, perkembangan diabetes, tanda peregangan pink-topurple pada kulit perut, kelelahan, depresi, kemurungan, dan jaringan lemak yang ditekan di wajah dan punggung atas (Buffalo punuk). Wanita dengan sindrom Cushing sering memiliki periode menstruasi yang tidak teratur dan mengembangkan pertumbuhan rambut wajah baru. Pria mungkin menunjukkan penurunan gairah seks. Secara bersamaan, efek samping ini secara serius membatasi nilai kortikosteroid pada peradangan parah di mana risiko / rasio manfaat dikompromikan. Ini telah mendorong kebutuhan untuk mengembangkan agen baru dengan kapasitas antiinflamasi kortikosteroid tetapi dengan efek samping yang berkurang.

Sementara efek anti-inflamasi utama kortikosteroid hampir pasti karena transrepresi, mekanisme molekuler yang mendasari untuk efek samping kortikosteroid adalah kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami. Efek samping tertentu seperti diabetes dan glaukoma

disebabkan oleh peristiwa transaktivasi, sedangkan yang lain disebabkan oleh transrepresi (aksis hipotalamus-hipofisis, HPA, penekanan). Selain itu, peristiwa molekuler yang tepat yang mendasari induksi kortikosteroid osteoporosis tidak jelas tetapi mungkin membutuhkan induksi gen dan represi gen. Terlepas dari ketidakpastian ini, telah ada pencarian untuk kortikosteroid “terdisosiasi” yang secara selektif mentransrepresikan tanpa transaktivasi yang signifikan, sehingga berpotensi mengurangi risiko efek samping sistemik. SEGRA non-steroid baru-baru ini dilaporkan telah menunjukkan sifat terdisosiasi dalam sel manusia dan sekarang dalam pengembangan klinis, menunjukkan pemisahan yang baik antara tindakan transrepresi dan transaktivasi di kulit. Ini menunjukkan bahwa pengembangan kortikosteroid dan SEGRA dengan margin keamanan yang lebih besar adalah mungkin dan bahkan dapat menyebabkan pengembangan senyawa oral yang telah mengurangi efek samping. Selain itu, kortikosteroid topikal yang lebih baru yang digunakan saat ini, seperti fluticasone, mometasone dan budesonide, tampaknya memiliki transrepressing yang lebih kuat daripada efek transaktivasi, yang dapat menjelaskan, setidaknya sebagian, untuk pemilihan mereka sebagai agen anti-inflamasi yang kuat. Kortikosteroid baru yang poten ini sangat efektif sebagai agen topikal dan penggunaannya telah melampaui kortikosteroid oral / sistemik untuk banyak penyakit. Sebagai contoh, kapsul budesonide enterik lepas lambat yang dilapisi sama efektifnya dengan prednisolon pada penyakit Crohn tanpa pengurangan kortisol plasma yang terlihat dengan prednisolon. Hasil serupa telah dicapai dengan fluticasone meskipun dalam beberapa penelitian terkontrol dengan baik. Pendekatan alternatif untuk mendapatkan obat yang lebih aman adalah penggunaan obat lunak, seperti ciclesonide, yang hanya diaktifkan di tempat peradangan. Ciclesonide adalah kortikosteroid inhalasi baru untuk pengobatan asma. Ciclesonide sendiri tidak aktif dan perlu dibelah oleh esterase spesifik paru untuk berikatan dengan reseptor

kortikosteroid. Menurut data dari sukarelawan sehat dan pasien asma, ciclesonide mempengaruhi kadar kortisol serum secara signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan beclomethasone dipropionate atau fluticasone propionate, menunjukkan bahwa ciclesonide mungkin memiliki lebih sedikit efek sistemik dan karenanya merupakan profil keamanan yang unggul. Pendekatan lain untuk memproduksi kortikosteroid ‘lebih aman’ adalah penggunaan agen alternatif yang menargetkan aspek lain dari respon inflamasi dan karenanya bertindak sebagai agen hemat steroid. Kelas obat ini termasuk inhibitor kinase, agen imunomodulator seperti siklosporin dan β -agonis kerja lama (LABA).

H. Ringkasan

Kortikosteroid adalah terapi paling efektif untuk penyakit kekebalan dan peradangan kronis yang digunakan saat ini. Meskipun keberhasilan mereka selama 50 tahun terakhir, dan terutama sejak munculnya senyawa terhalogenasi baru yang potensial, kekhawatiran tentang efek samping kortikosteroid sistemik telah membatasi efektivitasnya pada penyakit parah. Hal ini menghasilkan peningkatan penggunaan kortikosteroid topikal yang ditargetkan ke tempat peradangan daripada pemberian sistemik. Peningkatan rasio risiko/manfaat cenderung terjadi, karena pemahaman yang lebih besar tentang peran substitusi kimia kortikosteroid sintetik menjadi jelas, dan obat selektif jaringan yang lebih kuat dikembangkan. Obat yang menargetkan aspek fungsi kortikosteroid yang berbeda, menyalakan atau mematikan gen, juga sedang dikembangkan dan, bersama dengan agen non-steroid yang menargetkan berbagai aspek respons peradangan, kemungkinan mengarah pada obat yang lebih aman dengan efek samping yang jauh berkurang. Profil. Namun, sampai ini menjadi banyak tersedia, kortikosteroid topikal sistemik dan saat ini cenderung tetap menjadi pengobatan utama untuk sebagian besar penyakit inflamasi.

Latihan

Jawablah dengan singkat pertanyaan berikut ini

1. Apakah peran dan fungsi glukokortikoid alami dalam menjaga homeostasis?
2. Bagaimana mekanisme aksi GK melalui reseptor protein G beserta tahapannya?
3. Sebutkan jenis efek farmakologis GK.
4. Bagaimana mekanisme efek antiradang GK? Tolong dijelaskan.
5. Bagaimana mekanisme efek seluler GK? Tolong dijelaskan.
6. Bagaimana mekanisme efek terhadap humoral /mediator inflamasi GK? Tolong dijelaskan.
7. Bagaimana mekanisme efek terhadap otak dari GK? Tolong dijelaskan.
8. Bagaimana profile farmakokinetik kortikosteroid?
9. Apakah indikasi klinis penggunaan GK?
10. Reaksi efek samping apa sajakah yang perlu diwaspadai pada penggunaan GK?

Referensi:

- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* (2009) 373:1905–17. doi:10.1016/S0140-6736(09)60326-3.
- Beck IM, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Yamamoto KR, Haegeman G, De Bosscher K. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev* (2009) 30:830–82. doi:10.1210/er.2009-0013.
- Bertini R, Bianchi M, Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* (1988) 167:1708–12. doi:10.1084/jem.167.5.1708.

- Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, Delves CJ, Apolito CJ, McKee DD, et al. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell* (2002) 110:93–105. doi:10.1016/S0092-8674(02)00817-6.
- Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem* (2011) 286:38703–13. doi:10.1074/jbc.M111.275370.
- Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab* (2013) 24:109–19. doi:10.1016/j.tem.2012.11.005.
- Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* (2017) 17:233–47. doi:10.1038/nri.2017.1.
- Cain DW, Cidlowski JA. Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2015) 29:545–56. doi:10.1016/j.beem.2015.04.007.
- Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* (2011) 130:226–38. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
- Charmandari E, Chrousos GP, Ichijo T, Bhattacharyya N, Vottero A, Souvatzoglou E, et al. The human glucocorticoid receptor (hGR) beta isoform suppresses the transcriptional activity of hGRalpha by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol Endocrinol* (2005) 19:52–64. doi:10.1210/me.2004-0112.
- Chikanza IC. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann N Y Acad Sci* (2002) 966:39–48. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04200.x.

- Cooper MS, Stewart PM. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94:4645–54. doi:10.1210/jc.2009-1412.
- Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* (2015) 22:20–32. doi:10.1159/000362724.
- D’Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor alpha signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci* (2009) 29:2089–102. doi:10.1523/JNEUROSCI.3567-08.2009.
- Edwards CK III, Yunger LM, Lorence RM, Dantzer R, Kelley KW. The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1991) 88:2274–7. doi:10.1073/pnas.88.6.2274.
- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* (1988) 240:889–95. doi:10.1126/science.3283939.
- Glass CK, Rose DW, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coactivators. *Curr Opin Cell Biol* (1997) 9:222–32. doi:10.1016/S0955-0674(97)80066-X.
- Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, et al. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* (2000) 118:859–66. doi:10.1016/S0016-5085(00)70172-7.
- Howell MP, Muglia LJ. Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice. *Front Neuroendocrinol* (2006) 27:275–84. doi:10.1016/j.yfrne.2006.05.001.
- Kleiman A, Tuckermann JP. Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* (2007) 275:98–108. doi:10.1016/j.mce.2007.05.009.

- Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Kanemitsu S, Hara T. Differential mRNA expression of glucocorticoid receptor alpha and beta is associated with glucocorticoid sensitivity of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* (2005) 45:121–7. doi:10.1002/pbc.20308.
- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* (2002) 25:154–9. doi:10.1016/S0166-2236(00)02088-9.
- Kumar R, Thompson EB. Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2005) 94:383–94. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.12.046.
- Lewis-Tuffin LJ, Jewell CM, Bienstock RJ, Collins JB, Cidlowski JA. Human glucocorticoid receptor beta binds RU-486 and is transcriptionally active. *Mol Cell Biol* (2007) 27:2266–82. doi:10.1128/MCB.01439-06.
- Liberman AC, Antunica-Noguerol M, Arzt E. Modulation of the glucocorticoid receptor activity by post-translational modifications. *Nucl Recept Res* (2014) 1:1–15. doi:10.11131/2014/101086.
- Liberman AC, Druker J, Perone MJ, Arzt E. Glucocorticoids in the regulation of transcription factors that control cytokine synthesis. *Cytokine Growth Factor Rev* (2007) 18:45–56. doi:10.1016/j.cytogfr.2007.01.005.
- Ligr M, Li Y, Logan SK, Taneja S, Melamed J, Lepor H, et al. Mifepristone inhibits GRbeta coupled prostate cancer cell proliferation. *J Urol* (2012) 188:981–8. doi:10.1016/j.juro.2012.04.102
- Lu NZ, Collins JB, Grissom SF, Cidlowski JA. Selective regulation of bone cell apoptosis by translational isoforms of the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol* (2007) 27:7143–60. doi:10.1128/MCB.00253-07.

- MacPhee IA, Antoni FA, Mason DW. Spontaneous recovery of rats from experimental allergic encephalomyelitis is dependent on regulation of the immune system by endogenous adrenal corticosteroids. *J Exp Med* (1989) 169:431–45. doi:10.1084/jem.169.2.431.
- Oakley RH, Cidlowski JA. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *J Biol Chem* (2011) 286:3177–84. doi:10.1074/jbc.R110.179325.
- Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, Bofetiado DM, Cidlowski JA. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* (1999) 274:27857–66. doi:10.1074/jbc.274.39.27857.
- Pereda MP, Lohrer P, Kovalovsky D, Perez Castro C, Goldberg V, Losa M, et al. Interleukin-6 is inhibited by glucocorticoids and stimulates ACTH secretion and POMC expression in human corticotroph pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2000) 108:202–7. doi:10.1055/s-2000-7887.
- Petta I, Dejager L, Ballegeer M, Lievens S, Tavernier J, De Bosscher K, et al. The interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* (2016) 80:495–522. doi:10.1128/MMBR.00064-15.
- Piotrowski P, Burzynski M, Lianeri M, Mostowska M, Wudarski M, Chwalinska-Sadowska H, et al. Glucocorticoid receptor beta splice variant expression in patients with high and low activity of systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol* (2007) 45:339–42.
- Plotkin SR, Banks WA, Kastin AJ. Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* (1996) 67:41–7. doi:10.1016/S0165-5728(96)00036-7.

- Ramachandra RN, Schon AH, Berczi I. Neuro-hormonal host defence in endotoxin shock. *Brain Behav Immun* (1992) 6:157–69. doi:10.1016/0889-1591(92)90015-G.
- Ratman D, Vanden Berghe W, Dejager L, Libert C, Tavernier J, Beck IM, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol Cell Endocrinol* (2013) 380:41–54. doi:10.1016/j.mce.2012.12.014.
- Refojo D, Liberman AC, Giacomini D, Carbia Nagashima A, Graciarena M, Echenique C, et al. Integrating systemic information at the molecular level: cross-talk between steroid receptors and cytokine signaling on different target cells. *Ann NY Acad Sci* (2003) 992:196–204. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb03150.x.
- Refojo D, Liberman AC, Holsboer F, Arzt E. Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* (2001) 79:385–94. doi:10.1046/j.1440-1711.2001.01023.x.
- Rivest S, Lacroix S, Vallières L, Nadeau S, Zhang J, Laflamme N. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* (2000) 223:22–38. doi:10.1111/j.1525-1373.2000.22304.x.
- Ruzek MC, Pearce BD, Miller AH, Biron CA. Endogenous glucocorticoids protect against cytokine-mediated lethality during viral infection. *J Immunol* (1999) 162:3527–33.
- Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, Taymans SE, Karl M, Longui CA, et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* (1999) 254:559–65. doi:10.1006/bbrc.1998.9980.

- Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol* (2000) 105:943–50. doi:10.1067/mai.2000.106486.
- Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* (2008) 4:525–33. doi:10.1038/ncprheum0898.
- Stegk JP, Ebert B, Martin HJ, Maser E. Expression profiles of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases type 1 and type 2 in inflammatory bowel diseases. *Mol Cell Endocrinol* (2009) 301:104–8. doi:10.1016/j.mce.2008.10.030.
- Turrin NP, Rivest S. Unraveling the molecular details involved in the intimate link between the immune and neuroendocrine systems. *Exp Biol Med* (Maywood) (2004) 229:996–1006. doi:10.1177/153537020422901003.
- Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D, et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* (1995) 183:27–31. doi:10.1016/0304-3940(94)11105-R.
- Zbáňková S, Bryndová J, Leden P, Kment M, Svec A, Pácha J. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 expression in colon from patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* (2007) 22:1019–23. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04529.x.

BAB VII

IMUNOFARMAKOLOGI INFLAMASI DAN OBAT NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG

Dapat menjelaskan pengertian, manfaat dan fungsi obat antiinflamasi non steroid.

Dapat menjelaskan jalur sintesis prostaglandin dan mediator inflamasi dan mekanisme kerja obat NSAID .

Dapat menjelaskan karakteristik dan mekanisme kerja antiinflamasi NSAID klasik.

Dapat menjelaskan karakteristik dan mekanisme kerja antiinflamasi NSAID selektif.

A. Pendahuluan

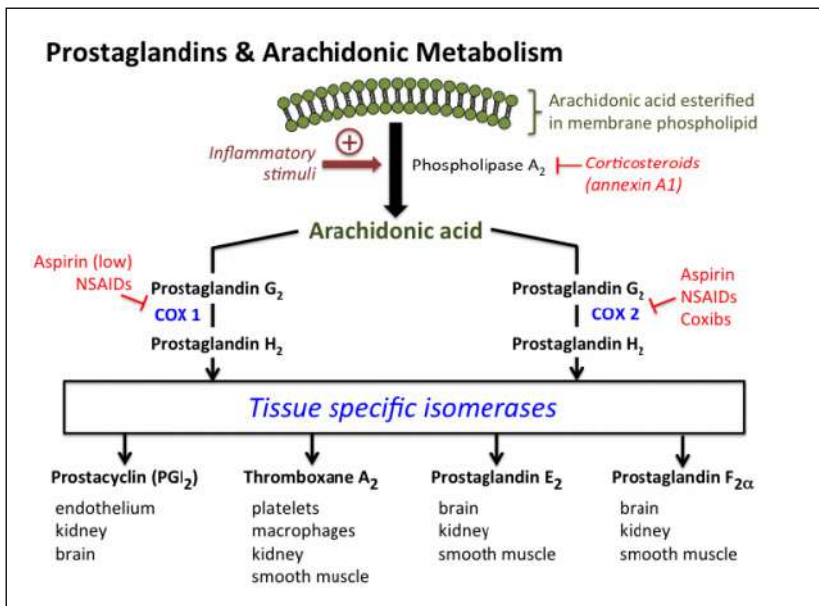
Sepanjang sejarah manusia telah bereksperimen dengan obat herbal untuk meringankan gejala penyakit. Prinsip-prinsip dari beberapa solusi aktif ini terbukti memiliki nilai dan telah menjadi mapan dalam terapi modern. Tidak ada, bagaimanapun, telah diterima secara luas atau dipraktekkan secara universal seperti penggunaan ekstrak tanaman tertentu untuk pengobatan berbagai gejala kondisi peradangan seperti nyeri, pembengkakan dan demam. Papyrus Ebers Mesir mencatat bahwa 3500 tahun yang lalu ekstrak daun myrtle kering yang dioleskan ke perut dan punggung bermanfaat untuk nyeri rematik dari rahim. Seribu tahun kemudian, tidak kurang otoritas dari Hippocrates merekomendasikan jus kulit pohon willow untuk mengurangi demam dan mengurangi rasa sakit saat melahirkan. Efek

kuratif yang sama dikaitkan dengan rebusan dari spesies *Salix* dan *Spiraea* oleh penduduk awal Amerika Utara dan Afrika Selatan. Efek menguntungkan kulit pohon willow ditempatkan pada dasar yang lebih ilmiah oleh pengamatan seorang pendeta desa, Pendeta Edward Stone dari Chipping Norton di Oxfordshire. Stone mengumpulkan satu pon kulit pohon willow, mengeringkannya di atas oven roti dan menaburkannya menjadi bubuk halus. Dosis 1 dram (1,8 g) ditemukan berhasil pada 50 pasien dengan demam. Pembatasan ketersediaan kulit pohon willow karena penggunaan pohon willow untuk pembuatan barang anyaman menghasilkan dukun membudidayakan meadowsweet (*Spiraea ulmaria*) untuk memberikan pengobatan untuk penyakit dan kondisi serupa. Pada pertengahan abad ke-19, kemajuan dalam bidang kimia menunjukkan bahwa unsur umum dari ekstrak tanaman yang mengurangi demam dan nyeri inflamasi adalah salisilat. Asam salisilat adalah disintesis di Jerman pada tahun 1860, dan ketersediaannya yang siap digunakan secara luas dalam demam, rematik dan sebagai antiseptik eksternal. Nilai salisilat sebagai obat dibatasi oleh rasa yang tidak enak dan kecenderungan untuk menghasilkan mual. Dalam upaya untuk membuat persiapan yang lebih enak, Felix Hoffman, seorang ahli kimia yang bekerja untuk Perusahaan Bayer, mensintesis asetilsalisilat atau aspirin. Direktur Penelitian Bayer, Dr Heinrich Dreser, menguji efek aspirin pada hewan dan di klinik dan, pada tahun 1899, memperkenalkannya sebagai obat antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik. Aspirin mungkin telah menjadi obat yang paling banyak digunakan, dan nilainya sebagai antipiretik dan untuk nyeri rheumatoid- dan osteoarthritis diterima dengan baik. Laporan sporadis tentang gastrotoxicity yang diproduksi oleh aspirin dibuktikan pada tahun 1938 oleh penelitian endoskopi, yang dengan jelas menunjukkan bahwa aspirin menghasilkan erosi dan bahkan ulserasi terus terang dari mukosa lambung. Kesadaran bahwa obat yang berharga ini dapat menghasilkan gastrotoxicity yang serius dan kadang-kadang fatal merangsang pencarian senyawa dengan tindakan antipiretik, analgesik,

dan anti-inflamasi tanpa gastrotoksisitas. Banyak senyawa dengan struktur kimia yang berbeda diproduksi dan dipasarkan dari tahun 1940 dan seterusnya, tetapi semuanya memiliki tingkat gastrotoksisitas. Sebagai kelompok, obat-obat ini disebut “obat antiinflamasi non-steroid” (NSAID). Telah dikembangkan obat NSAID generasi baru dengan tingkat gastrotoksisitas yang lebih rendah.

B. NSAID, Prostaglandin, dan Mediator Inflamasi

Prostaglandin dan mediator inflamasi berperan penting pada terjadinya reaksi inflamasi. Produksi mediator inflamasi telah melahirkan reaksi inflamasi kronik dan berkepanjangan sehingga mengakibatkan penyakit autoimun. Dua jalur produksi mediator inflamasi adalah jalur siklooksigenase (COX, COX-1, COX-2) dan jalur lipooksigenase (LOX) (Gambar 7.1.)



Gambar 7.1. Biosintesis prostaglandin dan pembagian jenis prostaglandin berdasarkan isomerase jaringan spesifik

Obat yang paling umum digunakan yang mempengaruhi jalur COX adalah obat antiinflamasi non steroid (NSAID). Semua NSAID

“klasik” (misalnya aspirin, ibuprofen, naproxen) secara non-selektif menghambat COX-1 & COX-2. Penghambatan COX menyebabkan berkurangnya sintesis semua prostanooid. Efek terapeutik NSAID termasuk mengurangi peradangan, demam, nyeri, dan agregasi trombosit. Efek samping NSAID yang paling sering adalah iritasi pada lapisan lambung. Prostaglandin melindungi lapisan lambung dari cedera oleh lingkungan asamnya baik dengan mempromosikan musin (glikoprotein) dan sekresi bikarbonat oleh sel epitel, dan dengan meningkatkan aliran darah mukosa dan pengiriman oksigen ke sel epitel karena efek vasodilatasi mereka. Ketika NSAID menghambat produksi prostaglandin yang dimediasi COX-1, efek sitoprotektif ini dihambat, dan perut menjadi lebih rentan terhadap cedera. Spektrum ulserasi peptikum yang disebabkan oleh NSAID dapat berkisar dari superfisial hingga besar, dengan perdarahan akut yang relatif umum.

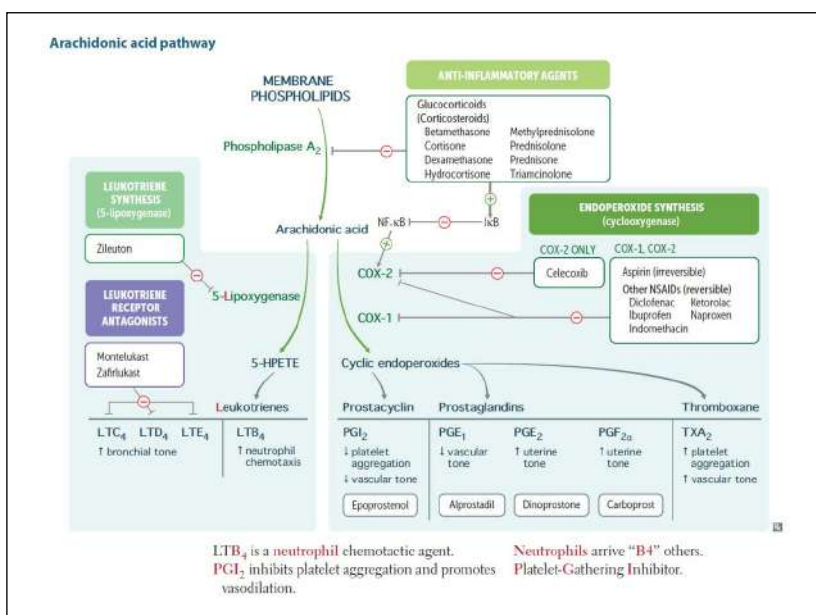
Tabel 7.1. Beberapa jenis prostaglandin, jenis reseptor dan aktivitas biologisnya

Prostaglandin	Prostanoid Receptor Subtype	G-protein coupled	Molecular Effects
PGE ₂	EP ₁	G _q	↑IP ₃
	EP ₂	G _s	↑ cAMP
	EP ₃	G _i , G ₁₂ , G _{Rho}	↓ cAMP, ↑ Ca ²⁺
	EP ₄	G _s	↑ cAMP
PGD ₂	DP	G _s	↑ cAMP
	CRTH2	G _i	↓ cAMP, ↑ Ca ²⁺
PGF _{2α}	FP _A , FP _B	G _q , G _{Rho}	↑IP ₃
PGI ₂	IP-IP	G _s , G _q , G _i	↑ ↓ cAMP, ↑IP ₃
	IP-TP _α	G _s	↑ cAMP
TXA ₂	TP _α , TP _β	G _q , G _{ir} , G _i , G ₁₂ , G ₁₃	↑ Ca ²⁺ , ↑ ↓ cAMP, ↑IP ₃

Perbedaan topografi situs aktif untuk COX-1 vs COX-2 memungkinkan pengembangan obat sangat selektif untuk penghambatan COX-2. Satu-satunya obat selektif COX-2 yang disetujui FDA di AS adalah celecoxib (Celebrex). Karena COX-2 diregulasi selama peradangan, dan tidak diekspresikan secara tinggi dalam saluran GI, obat COX-2 memiliki kemampuan untuk

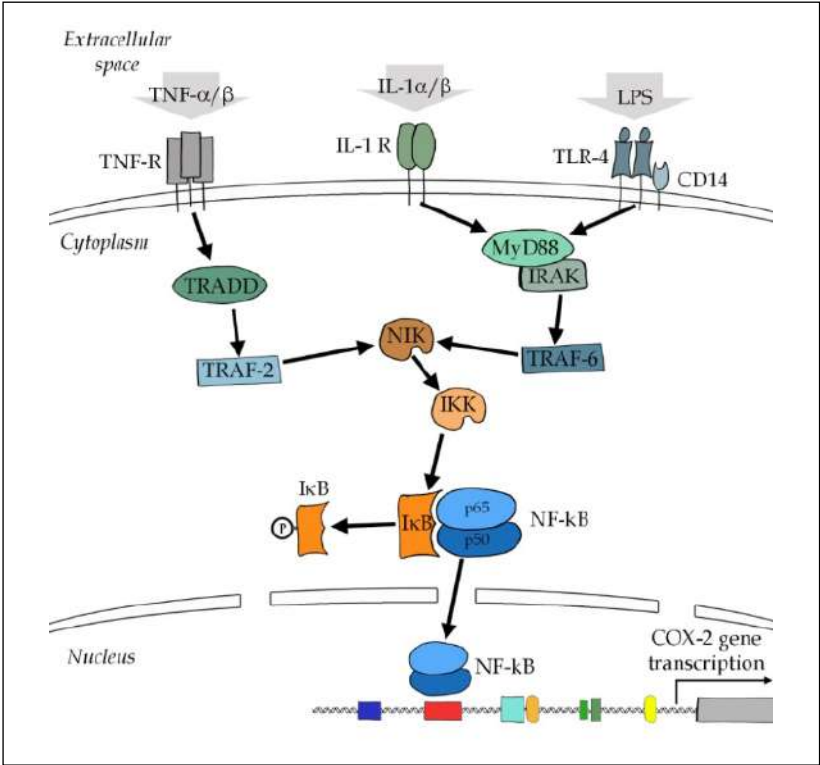
menghasilkan efek anti-inflamasi dengan insiden efek samping GI yang lebih rendah dibandingkan dengan NSAID non-selektif. Penggunaan inhibitor selektif COX-2 (coxib) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotosis, infark miokard & stroke. [Rofecoxib (Vioxx), salah satu penghambat COX-2 yang disetujui, ditarik dari pasar pada tahun 2004 karena masalah kesehatan tersebut.

Risiko kesehatan ini diyakini sebagai akibat dari perubahan keseimbangan normal efek kardiovaskular prostacyclin (PGI₂) vs tromboksan (TXA₂). TXA₂ diproduksi oleh trombosit oleh jalur yang dimediasi COX-1, dan memiliki efek pengaktifan trombosit & vasokonstriksi. PGI₂ diproduksi oleh endotel vaskular melalui jalur yang dimediasi COX-2, dan memberikan penghambatan platelet & sifat vasodilatasi. Coxib secara selektif mengurangi produksi PGI₂ yang dimediasi COX-2 oleh endotel vaskular, mengurangi pengekanan fisiologis normalnya pada efek TXA₂ dan agonis trombosit lainnya, yang meningkatkan kemungkinan pembentukan trombus (seperti yang diilustrasikan di panel kanan Gambar 7.2).



Gambar 7.2. Obat NSAID dan mekanisme kerja dalam mempengaruhi mediator inflamasi.

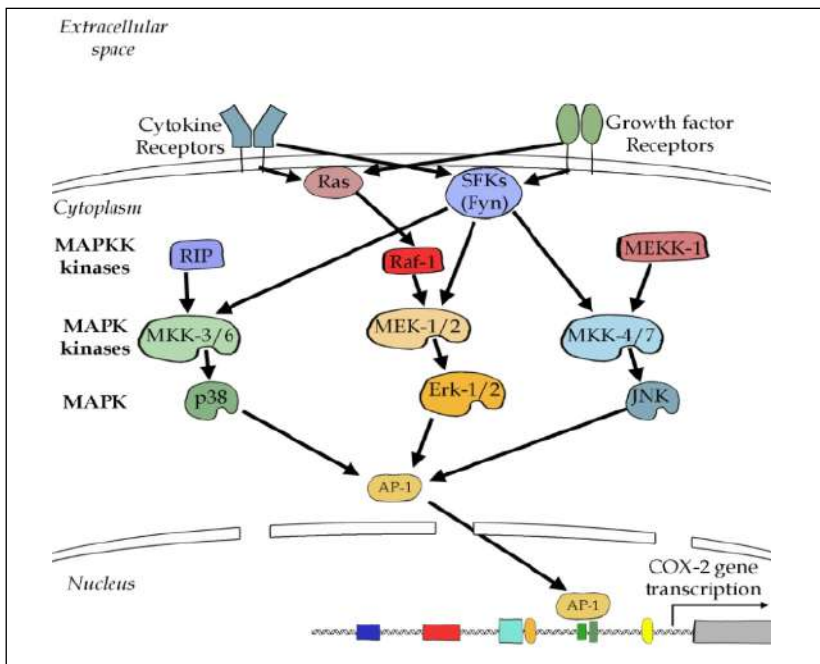
Semua jalur yang mengaktifkan gene COX-2 berisiko terjadi peningkatan produksi COX-2 dan melimpahnya produksi prostaglandin dan reaksi inflamasi yang berlebihan.



Gambar 7.3. Jalur aktivasi cox-2 melalui lintasan TNF-aR, IL-1R dan TLR-4.

Produksi prostaglandin dan tromboksan sangat erat kaitannya dengan peradangan, selain fakta bahwa mereka menghasilkan pengaturan respons inflamasi secara keseluruhan. Dengan cara ini, masuk akal bahwa banyak sitokin dan molekul yang terlibat dalam proses inflamasi dapat berperan dalam produksi PG dan TX. Tentunya, agonis reseptor TNF-α, IL-1 dan Toll-like reseptor (seperti lipopolisakarida bakteri -LPS-) dapat sangat mudah menginduksi ekspresi gen COX-2 dalam banyak jenis sel. Selain tiga molekul yang disebutkan, ada rangsangan lain yang mampu menginduksi ekspresi COX-2. Sitokin lain dan faktor pertumbuhan yang berbeda -seperti IL-

6, EGF, FGF dan PDGF- dapat menyebabkan ekspresinya. Keratinosit, paling banyak dan melimpah di kulit, adalah jenis sel yang secara khusus terpapar UV alami. Stimulus ini cukup untuk mendorong produksi banyak molekul yang berhubungan dengan peradangan oleh keratinosit -seperti TNF- α , IL-6 dan COX-2 itu sendiri- antara lain. Akhirnya, ada banyak agen kimia yang digunakan sebagai promotor tumor, yang mampu menginduksi ekspresi COX-2. Ada dua jalur molekuler utama yang terlibat dalam ekspresi COX-2. Jalur pertama termasuk aktivasi faktor transkripsi (NF- κ B, faktor nuklir kappa B) dan yang kedua melibatkan kaskade protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen (MAPKs) -dengan tiga subkelompok: p38 MAPK, ERK dan JNK. Dari logika ini maka dapat difahami bahwa penghambatan pembentukan prostaglandin dapat menghambat risiko terjadinya kanker pada kelompok masyarakat dengan paparan UV dengan intensitas tinggi. Ekspresi gen COX-2 juga dapat diaktifasi melalui jalur lain yaitu MAPK (Gambar 7.4.).



Gambar 7.4. Aktivasi gen COX-2 jalur MAPK melalui reseptor sitokin.

Obat NSAID bekerja mempengaruhi atau menghambat aktivasi gen COX-2 atau memutus jalur biosintesis prostaglandin.

C. Mode Aksi NSAID

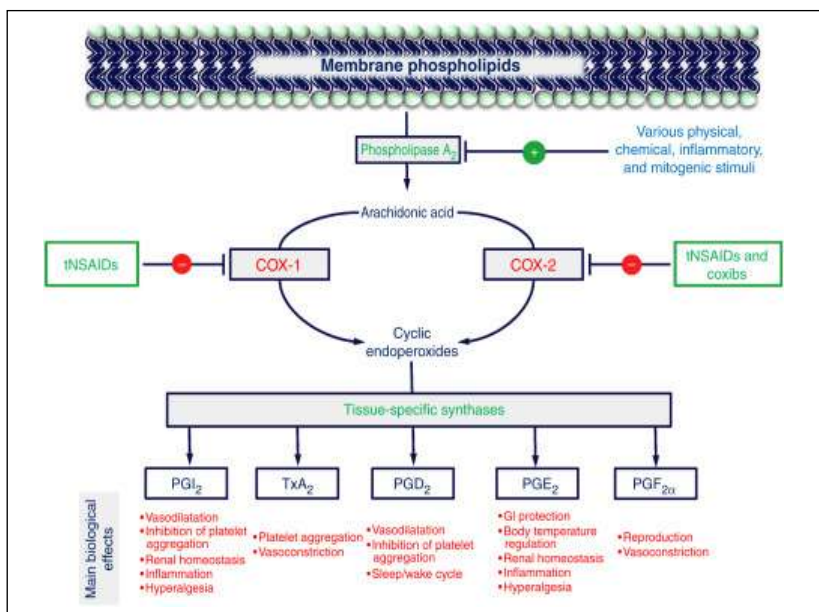
Fakta bahwa banyak senyawa dari struktur kimia yang beragam tidak hanya memiliki tindakan terapeutik yang sama tetapi juga berbagi efek samping toksik yang identik meningkatkan kemungkinan menarik bahwa satu tindakan biokimiawi bertanggung jawab atas semua berbagai aksi NSAID. . Banyak efek biokimia dari NSAID ditunjukkan: penghambatan dehidrogenase, aminotransferase, dekarboksilase dan beberapa enzim utama yang terlibat dalam protein dan biosintesis RNA, serta banyak lainnya. Namun, tidak ada korelasi yang jelas antara efek ini dan tindakan terapi dan toksik dari NSAID, dan mereka dicapai hanya dengan konsentrasi jauh di atas yang ditemukan dalam plasma manusia setelah terapi. Enigma mekanisme aksi NSAID akhirnya dipecahkan oleh eksperimen farmakologis Vane (1971), yang menunjukkan bahwa aspirin dan beberapa NSAID lainnya menghambat, dalam cara yang tergantung pada dosis, sintesis zat yang sangat aktif, mediator lipid, prostaglandin (PG), dari homogenat paru-paru kelinci percobaan.

Vane berhipotesis bahwa baik tindakan terapeutik dan samping dari NSAID disebabkan oleh penghambatan sintesis PG. PG dibentuk dari asam arakidonat yang dimobilisasi dari membran fosfolipid oleh enzim fosfolipase. Asam arakidonat ditindaklanjuti oleh enzim mikrosomal siklooksigenase (COX) untuk membentuk endoperoksida siklik PGG₂ dan PGH₂. Endoperoksida yang tidak stabil ini kemudian diisomerisasi, secara enzimatis atau non-enzimatis, menjadi berbagai prostanoid seperti tromboksan A₂ (TXA₂), prostasiklin (PGI₂) dan PGD₂, PGE₂ dan PGF₂ α (lihat Gambar 7.1). Aspirin dan NSAID lainnya menghambat enzim COX, sehingga mencegah pembentukan prekursor endoperoksida dari berbagai PG. prostaglandin diketahui bersifat pirogenik dan terbukti ada dalam cairan serebrospinal selama

demam. Demikian pula, PGE₂ dan PGI₂ adalah vasodilator dan hadir pada fokus inflamasi (seperti cairan sinovial sendi arthritis), menunjukkan keterlibatan mereka dalam pembengkakan yang khas pada kondisi inflamasi. Tindakan analgesik NSAID pada awalnya kurang mudah dijelaskan, karena PG, tidak seperti mediator peradangan lainnya seperti bradykinin, bukan zat penghasil rasa sakit. Namun, mereka kemudian terbukti sangat mempotensiasi rasa sakit yang disebabkan oleh mediator lain, yaitu, mereka memanifestasikan efek “hyperalgesic”. Jelas, tiga tindakan terapi NSAID dapat dijelaskan oleh penghambatan sintesis PG.

D. COX-1 dan COX-2

Tersirat dalam pembentukan mekanisme aksi NSAID adalah asumsi bahwa karena semua tindakan farmakologis bergantung pada penghambatan COX, tidak mungkin untuk memisahkan efek terapeutik dari aksi toksik agen ini. Namun, ada beberapa ketidakkonsistenan kecil dalam teori ini. Studi epidemiologis dan eksperimental



Gambar 7.5. Perbandingan obat penghambat COX-1 dan COX-2 dan efek farmakologisnya.

menunjukkan bahwa keparahan efek toksik lambung dari NSAID berbeda bervariasi ketika obat digunakan pada dosis antiinflamasi yang sebanding. Ibuprofen, misalnya menyebabkan lebih sedikit kerusakan pada lambung dibandingkan ketoprofen. Demikian pula, Nimesid nimesulide efektif dalam model penyakit inflamasi seperti kaki tikus yang disuntikkan karragenan, namun kurang aktif dalam menghambat sintesis PG dalam sistem konvensional.

Keberadaan beberapa enzim COX kemungkinan merupakan penjelasan untuk ketidakkonsistenan ini; lebih dari 30 tahun yang lalu Flower and Vane telah menyarankan bahwa parasetamol, yang tidak memiliki aksi antiinflamasi, memberikan efek antipiretiknya dengan menghambat isoform COX yang berbeda dalam jaringan otak. Baru-baru ini sejumlah pekerja menunjukkan bahwa sintesis PG dapat diregulasi dalam kondisi inflamasi dengan menginduksi sintesis lebih banyak enzim COX. Sebagai contoh, Needleman dan rekannya menunjukkan, menggunakan model kondisi inflamasi hidronefrosis pada ginjal kelinci perfusi, bahwa ada peningkatan yang nyata pada pelepasan PGE₂ setelah injeksi bradykinin. Peningkatan pelepasan ini dapat dicegah dengan pengobatan sebelumnya dengan penghambat sintesis protein, sikloheksimida atau aktinomisin D. Yang penting, aspirin dengan mudah menghambat pelepasan PG selama keadaan perfusi awal, tetapi menjadi kurang efektif ketika percobaan berlangsung. Needleman menyimpulkan bahwa peningkatan produksi PG dalam model peradangan ini adalah sekunder dari peningkatan sintesis enzim COX. Hasil serupa diperoleh dari percobaan menggunakan sel terisolasi yang distimulasi dengan berbagai sitokin inflamasi atau faktor pertumbuhan. Sel-sel endotel vena umbilikalis manusia yang begitu diperlakukan meningkatkan produksi PGI₂, bersama dengan peningkatan protein COX dan mRNA, efek berkurang dengan pengobatan dengan actinomycin D. Needleman dan kelompoknya memperluas pengamatan mereka sebelumnya dengan menunjukkan peningkatan PG sintesis dalam monosit manusia *in vitro* dan dalam

makrofag tikus *in vivo* setelah aktivasi dengan LPS. Peningkatan pelepasan PG terhambat oleh pengobatan sebelumnya dengan deksametason, namun tingkat basal aktivitas COX tidak terpengaruh. Needleman menyimpulkan bahwa mungkin ada berbagai “kumpulan” COX di dalam sel, satu konstitutif, yang lain diinduksi, sedang diatur oleh stimulasi inflamasi. Keberadaan enzim COX yang dapat diinduksi dengan kuat ditegakkan melalui penemuan oleh Simmons dan rekan-rekannya di Universitas Brigham Young, sebuah novel PG synthase, yang dikodekan oleh gen yang sama sekali berbeda, yang diinduksi dalam fibroblast embrio ayam oleh *v-src*, serum atau phorbol ester. Selanjutnya, Herschman dan rekan-rekannya menemukan gen yang sama pada tikus, seperti yang dilakukan Simmons et al. yang, melalui hibridisasi silang, mengkloning dan mengkarakterisasi homolog murine dari COX yang diinduksi-*v-src* dan menunjukkan mRNA yang akan diinduksi secara langsung segera oleh berbagai mutagen. Struktur protein yang disimpulkan dari enzim yang diinduksi ditemukan 60% homolog dengan COX konstitutif, dan kedua enzim tersebut dinamai COX-1 (konstitutif) dan COX-2 (diinduksi). Meskipun COX-1 bersifat konstitutif di sebagian besar sel, sangat sedikit COX-2 yang ada pada sel yang beristirahat. Namun, ini sangat diinduksi dalam fibroblast, sel endotel dan otot polos pembuluh darah oleh mitogen atau beberapa sitokin, dan dalam sel monositik oleh LPS.

Pengamatan ini telah mengarah pada hipotesis umum bahwa COX-1 konstitutif adalah enzim “housekeeping” yang terlibat dalam mempertahankan proses fisiologis normal. Dengan demikian, COX-1 bertanggung jawab untuk mensintesis TXA₂ yang terlibat dalam agregasi platelet, PGE₂ dan PGI₂ untuk melindungi mukosa lambung dan PGI₂ dalam endotelium vaskular untuk mempertahankan dilatasi pembuluh darah dan untuk menghambat pembentukan trombus trombosit yang tidak tepat (walaupun penelitian terbaru menunjukkan bahwa pembentukan PGI₂ dari sel endotel mungkin disebabkan oleh COX-2 yang secara konstan diinduksi dalam sel oleh

stres geser. Namun, COX-2 yang diinduksi dipercaya bertanggung jawab terutama untuk produksi PG dalam proses patologis, misalnya pembengkakan dan hiperalgesia yang terkait dengan penyakit inflamasi (lihat Gambar 6.2). Tentu saja, peningkatan ekspresi COX-2, yang paralel dengan peningkatan sintesis PGE₂, terbukti dalam model penyakit inflamasi seperti kantong udara murine, sedangkan ekspresi COX-1 tidak berubah. Peningkatan ekspresi COX-2 juga telah ditunjukkan pada jaringan sinovial yang diambil dari pasien dengan rheumatoid arthritis, dibandingkan dengan jaringan dari pasien dengan osteoarthritis atau tanpa patologi arthritis. Implikasi bahwa isoform COX-2 bertanggung jawab untuk sintesis PG di fokus patologis dan COX-1 untuk sintesis “rumah tangga” PG yang bermanfaat, meningkatkan kemungkinan menarik bahwa inhibitor selektif COX-2 akan mengerahkan tindakan terapi dari NSAID tanpa, atau dengan kurang dari, efek samping gastrotoxicitas yang sebelumnya dianggap tak terhindarkan. Hal ini mendorong banyak pekerja untuk melakukan studi untuk menetapkan aktivitas relatif NSAID yang mapan pada COX-1 dan COX-2 dengan membandingkan konsentrasi NSAID yang diperlukan untuk menghambat aktivitas masing-masing COX sebesar 50% (IC₅₀). Meskipun sederhana dalam konsep, pengukuran selektivitas ini bermasalah dalam praktiknya. Perbedaan sumber enzim, waktu inkubasi, metode induksi COX-2 dan konsentrasi protein antara berbagai laboratorium menghasilkan variasi dalam rasio dan bahkan perbedaan dalam nilai IC₅₀. Namun, uji darah lengkap manusia yang dikembangkan oleh Patrignani et al. dan kemudian dimodifikasi oleh Warner, memberikan metode yang dapat diandalkan dengan waktu inkubasi yang sama dan sel target manusia yang sesuai, dan yang dilakukan dengan adanya protein plasma. Dalam metode ini, aksi NSAID pada COX-1 ditentukan oleh penghambatan produksi metabolit TXA₂ (TXB₂), sedangkan efek pada COX-2 dinilai oleh penghambatan pembentukan PGE₂ dari sel-sel A549 manusia yang sebelumnya diaktifkan. ke seluruh darah.

Metode ini dapat direproduksi dan selektivitas NSAID yang mapan terhadap penghambatan COX-2, daripada COX-1 ditunjukkan, dalam uji klinis skala besar dan studi pengawasan pasca-pemasaran, disertai dengan gastrotoksisitas yang relatif rendah. Jadi, nimesulide, misalnya, yang kira-kira 20 kali lebih aktif pada COX-2 dibandingkan dengan COX-1, memiliki gastrotoksisitas yang rendah, sedangkan ketorolak, yang seratus kali lebih selektif untuk COX-1, memiliki risiko relatif 25, dibandingkan dengan nilai 4-5 untuk penggunaan NSAID umum..

E. Dasar Sstruktural untuk Selektivitas COX-2

Struktur tiga dimensi baik COX-1 dan COX-2 telah ditentukan dan sangat mirip. Setiap enzim terdiri dari tiga unit lipatan yang berbeda: domain seperti faktor pertumbuhan epidermal, bagian yang mengikat membran dan domain enzim-terminal C yang mengandung kedua situs aktif COX dan peroksidase. Melalui domain pengikat membran, enzim berintegrasi menjadi satu selebaran tunggal dari lapisan ganda lipid membran sehingga memposisikan situs COX untuk memungkinkan akses substrat asam arakidonat, yang dimobilisasi dari fosfolipid membran yang berdekatan. Sementara NSAID umumnya bertindak secara kompetitif untuk mencegah akses asam arakidonat ke situs aktif, aspirin bertindak dengan cara yang unik untuk asetat residu serin pada posisi 530 dalam COX-1, atau serin pada posisi analog (516) dalam COX-2. Meskipun situs aktif COX-1 dan COX-2 serupa, ada perbedaan yang telah digunakan oleh ahli kimia obat untuk mensintesis molekul yang memiliki aksi selektif pada COX-2. Yang sangat penting adalah posisi 523, yang dalam COX-2 adalah valin dan dalam COX-1 isoleusin. Perbedaan kelompok metil tunggal pada asam amino ini cukup untuk memungkinkan akses inhibitor potensial ke kantong samping dalam domain enzimatik COX-2 dan, di samping itu, kedekatan dengan residu arginin pada posisi 513 (histidin dalam COX-1), yang memberikan ikatan hidrogen untuk suatu penghambat struktur, memungkinkannya untuk meluas ke saku samping.

Perbedaan signifikan kedua antara COX-2 dan COX-1 adalah pada posisi 503, yang merupakan asam amino aromatik, fenilalanin dalam COX-1 tetapi leusin relatif kecil, non-aromatik dalam COX-2. Hal ini memungkinkan leusin pada posisi 384 untuk mengarahkan kembali rantai samping metil menjauh dari situs enzimatis dan dengan demikian memperluas ruang yang tersedia untuk molekul inhibitor yang lebih besar di situs aktif enzim COX-2.

F. Inhibitor COX-2 Selektif

Obat-obatan yang dirancang khusus untuk menghambat COX-2 telah memasuki pasar dan beberapa obat tersebut telah menjalani penyelidikan klinis yang komprehensif. Celecoxib adalah prototipe dari sejumlah inhibitor COX-2 yang sangat selektif yang diproduksi oleh Monsanto / Searle dan 30 kali lebih manjur pada COX-2 seperti pada COX-1. Celecoxib terbukti menjadi analgesik yang efektif sebagaimana dinilai pada pasien setelah pencabutan gigi, dan studi endoskopi setelah 3 bulan penggunaan kronis menunjukkan tidak ada lagi kerusakan lambung dibandingkan dengan plasebo. Dalam uji klinis skala besar (Celecoxib Jangka Panjang Arthritis Safety Study atau CLASS, pada 8000 pasien) ditunjukkan bahwa, pada 6 bulan, celecoxib menghasilkan lebih sedikit gastrotoxicity daripada obat perbandingan, ibuprofen dan diklofenak. Namun, dalam studi CLASS, diperpanjang selama 12 bulan, celecoxib menunjukkan gastrotoxicity yang sama untuk ibuprofen dan diklofenak. Celecoxib disetujui untuk pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis di banyak negara termasuk Amerika Serikat dan Inggris. Rofecoxib, diproduksi oleh Merck, Sharp dan Dohme, 272 kali lipat lebih manjur untuk COX-2 daripada COX-1 dan dalam dosis 25-50 mg merupakan analgesik yang efektif untuk nyeri gigi, dismenorea dan osteoarthritis. Dalam penelitian endoskopi 6 bulan, dengan dosis rofecoxib 10 kali lipat lebih besar dari yang diperlukan untuk efek antiinflamasi yang efektif, kerusakan lambung tidak lebih besar daripada yang terlihat dengan

plasebo. Dalam skala besar, percobaan 9 bulan yang melibatkan 8000 pasien (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research, VIGOR), rofecoxib dibandingkan dengan naproxen. Rofecoxib terbukti menghasilkan gastrotoxicity yang jauh lebih sedikit daripada naproxen. Namun, dalam studi VIGOR, insiden infark miokard pada kelompok rofecoxib adalah 0,4%, dibandingkan dengan 0,1% pada pasien yang diobati dengan naproxen. Dalam percobaan lebih lanjut dari rofecoxib untuk pencegahan polip adenomatosa kolorektal, jumlah polip berkurang setelah 3 tahun, tetapi peningkatan insiden peristiwa kardiovaskular yang merugikan mengakibatkan penghentian prematur percobaan ini. Pengamatan ini akhirnya mengarah pada penarikan rofecoxib dari pasar pada tahun 2004. Pengganti Monsanto / Searle untuk celecoxib adalah valdecoxib dengan potensi 61 kali lipat lebih besar terhadap COX-2 daripada terhadap COX-1.

Prodrug valdecoxib, parecoxib, analgesik suntik dipasarkan pada saat yang sama dan masih tersedia di Eropa tetapi tidak di Amerika Serikat. Administrasi Obat Federal menolak pendaftaran valdecoxib dan parecoxib karena kedua obat tersebut terbukti meningkatkan risiko kardiovaskular pada pasien yang menjalani operasi cangkok bypass kardiovaskular dan karena kemungkinan reaksi kulit yang serius dengan valdecoxib. Etoricoxib, penerus Merck untuk rofecoxib, dengan selektivitas untuk COX-2 sebanyak 344 kali lipat untuk COX1, dipasarkan di Eropa tetapi gagal mendapatkan persetujuan FDA di AS. Ini memiliki paruh panjang dan dapat diberikan sebagai dosis sekali sehari untuk pengobatan simptomatik osteoarthritis, rheumatoid arthritis dan arthritis gout akut, serta untuk pengobatan jangka pendek dari nyeri muskuloskeletal, nyeri pasca operasi dan dismenorea . Kerusakan lambung, dinilai secara endoskopi, kurang dengan etoricoxib dibandingkan dengan NSAIDs tradisional. Dalam sebuah studi hasil klinis acak besar pada 34 701 pasien dengan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis yang dirawat selama 18 bulan,

program Multinasional Etoricoxib dan Diclofenac Arthritis Jangka Panjang (MEDAL), tingkat kejadian kardiovaskular trombotik tidak lebih besar untuk etorikoksib daripada untuk diklofenak. Lumiracoxib, dibuat oleh Novartis, adalah asam lemah dan analog dari diklofenak. Menembus dengan baik ke dalam area peradangan dan 433 kali lebih selektif untuk COX-2 daripada untuk COX-1. Efektif pada osteoarthritis, dismenorea primer, nyeri akut dan pasca operasi. Sebuah uji klinis besar pada 18.000 pasien osteoarthritis selama 1 tahun menunjukkan lebih sedikit komplikasi ulkus lambung dengan lumiracoxib dibandingkan dengan naproxen atau ibuprofen, terutama pada pasien yang tidak menggunakan aspirin dosis rendah. Tidak ada lagi kasus infark miokard pada kelompok pasien lumiracoxib dibandingkan kelompok pembanding naproxen dan ibuprofen. Namun, lumiracoxib ditarik ke seluruh Eropa oleh Badan Obat Eropa pada November 2007, karena risiko tinggi toksisitas hati yang serius. Itu tidak mendapatkan pendaftaran di AS. Inhibitor selektif COX-2 (COXIB) mengurangi sintesis PGI₂ (prostasiklin) pada pasien manusia yang diukur dengan metabolit PGI₂ dalam urin, sehingga menyebabkan aktivitas berlebihan TXA₂ yang tidak terhindarkan. Ini menghasilkan efek samping kardiovaskular termasuk infark miokard, hipertensi dan stroke. Dengan demikian, inhibitor COX-2 selektif harus diresepkan dalam dosis efektif terendah untuk waktu sesingkat mungkin untuk pasien yang tidak mentolerir pemberian NSAID lain.

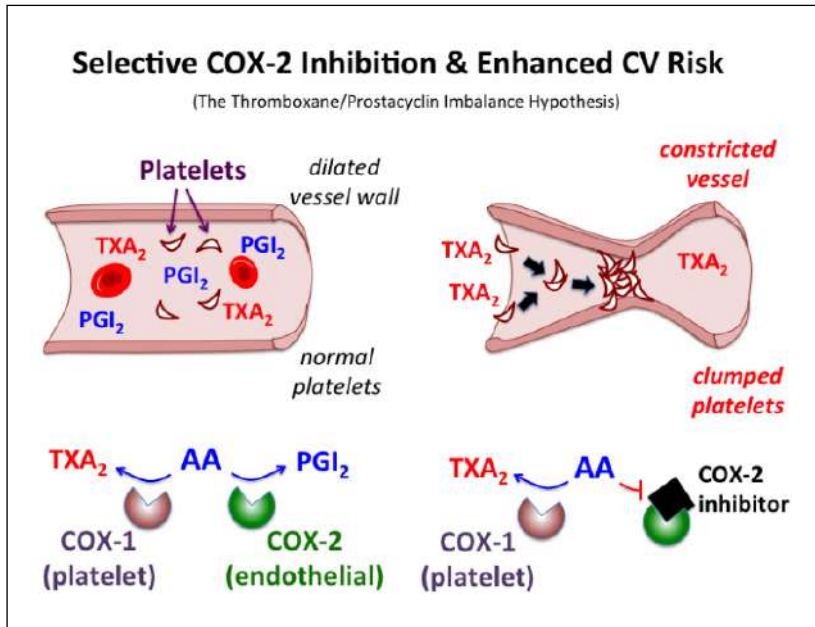
G. Inhibitor Selektif COX-2 dan Risiko Terhadap Kanker dan Penyakit Kardiovaskuler

Ada bukti epidemiologis persuasif untuk hubungan penggunaan kronis NSAID dengan penurunan kejadian karsinoma gastrointestinal. Penggunaan aspirin dan NSAID secara teratur dapat mengurangi risiko pengembangan kanker usus besar. Studi klinis dan eksperimental telah memberikan bukti lebih lanjut untuk membenarkan efek

menguntungkan dari NSAID ini; jaringan tumor kolon telah terbukti mengandung kadar COX-2 protein yang tinggi tetapi berdekatan, jaringan normal hanya mengandung COX-1. Pasien dengan kelainan bawaan poliposis adenomatosa familial (FAP), suatu kondisi yang ditandai dengan sejumlah besar polip kolon yang akhirnya berkembang menjadi tumor, menunjukkan penurunan jumlah polip yang nyata pada pengobatan dengan sulindac NSAID. Demikian pula, inhibitor COX mengurangi tumor pada karsinogenesis kolorektal yang diinduksi azoxymethane pada tikus dan inhibitor selektif cox-2 mengurangi tumor atau angka polip pada model hewan dari FAP seperti tikus neoplasias usus minimum (min) atau adenomatous gen coliposis coli mutan. Sebuah uji klinis celecoxib pada pasien dengan FAP menunjukkan pengurangan 30% dalam polip dan penggunaan obat ini disetujui oleh Food and Drug Administration, USA. Percobaan celecoxib yang lebih baru untuk pencegahan polip adenomatosa kolorektal menemukan penurunan yang signifikan dalam jumlah polip setelah 1 dan 3 tahun pengobatan dengan dosis tinggi. Namun, celecoxib menunjukkan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan, yang membuat penggunaan jangka panjang celecoxib sebagai agen kemoterapi menjadi kontraindikasi, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau serebrovaskular. Seperti yang telah disebutkan, dalam studi paralel rofecoxib dalam pencegahan polip adenomatosa kolorektal, jumlah polip berkurang setelah 3 tahun, tetapi ada peningkatan infark miokard dan stroke. COX-2 diekspresikan dalam jaringan tumor pada banyak kanker selain karsinoma kolorektal. Peningkatan kadar COX-2 telah ditunjukkan pada sel skuamosa paru-paru manusia dan adenokarsinoma, karsinoma kulit skuamosa dan pada tumor payudara, hati, pankreas, kelenjar getah bening prostat dan serviks.

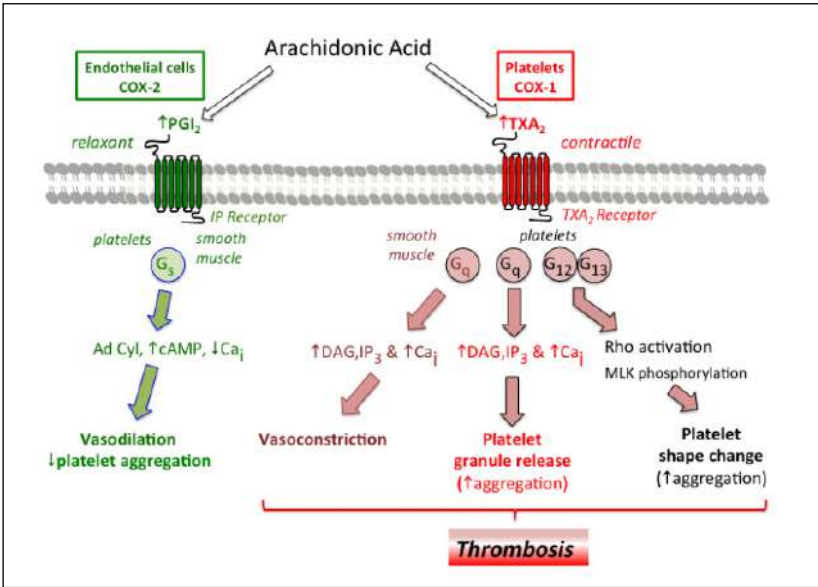
H. NSAID Selektif COX-2 dan Risiko CVD

NSAID memiliki aksi beragam pada kejadian penyakit kardiovaskuler. Sebagian NSAID meningkatkan risiko kejadian serangan jantung tetapi Sebagian yang lain memiliki efek sebagai antitrombosis atau antiplatelet.



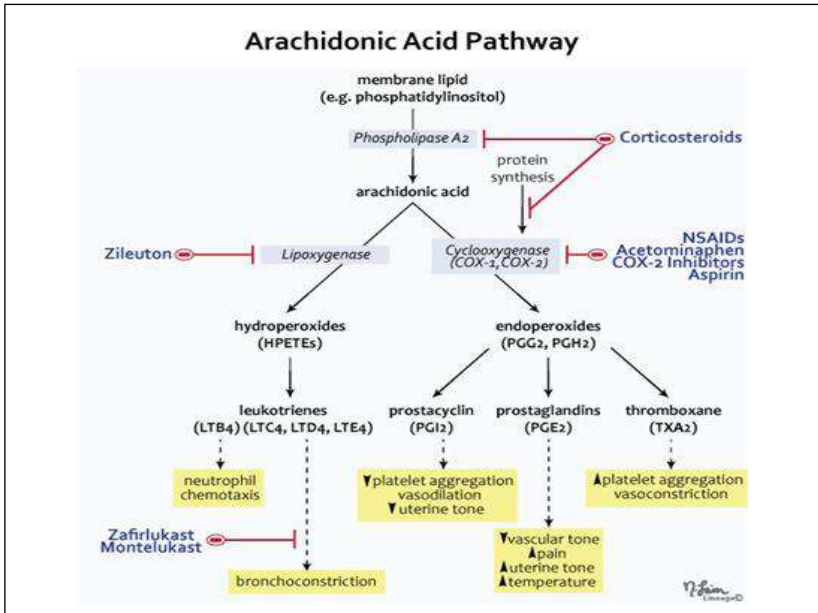
Gambar.7.6. NSAID selektif COX-2 dan risiko penyakit kardiovaskuler. Gambar sebelah kiri menggambarkan efek keseimbangan normal antara prostasiklin (PGI₂) dan Tromboksan (TXA₂). PGI₂ diproduksi terutama oleh aktivitas COX-2 di dinding sel endotel. PGI₂ menghasilkan vasodilatasi, dan menghambat aktivasi platelet. Sebaliknya, TXA₂ diproduksi terutama oleh aktivitas COX-1 platelet, dan menghasilkan vasokonstriksi dan peningkatan agregasi platelet. Jika efeknya seimbang dari PGI₂ & TXA₂, homeostasis vaskular normal dipertahankan. Namun, jika keseimbangan mendukung pembentukan TXA₂ setelah penghambatan selektif COX-2 (grafik kanan), vasokonstriksi dan penggumpalan trombosit lebih mungkin terjadi, dan ada peningkatan risiko kejadian kardiovaskular seperti infark miokard dan stroke.

Beberapa obat NSAID, seperti aspirin, memiliki efek antiplatelet. Sebagai antiplatelet aspirin memiliki peran penting pada pencegahan kejadian jantung iskemik.



Gambar 7.7. Mekanisme NSAID sebagai antitrombosis

NSAID dan obat steroid dan risikonya terhadap penyakit kardiovaskuler ditunjukkan pada Gambar 7.7.



Gambar 7.8. Obat penghambat siklooksigenase dan liooksigenase serta risikonya terhadap CVD.

I. Siklooksigenase Lainnya

Meskipun penemuan COX-2 memecahkan teka-teki mengapa beberapa NSAID memanifestasikan gastrotoxicity yang ditandai, namun yang lain, lebih selektif untuk COX-2 relatif kurang beracun, beberapa teka-teki tetap ada. Seperti disebutkan di atas, parasetamol, seperti NSAID konvensional, telah menandai aktivitas antipiretik dan analgesik namun tidak memiliki aktivitas antiinflamasi dan antiplatelet khas dari kelompok obat ini. Dua puluh tahun yang lalu disarankan bahwa parasetamol dapat menghambat COX di otak, dan bahwa mungkin terdapat COX yang beragam, mungkin spesifik jaringan, yang dihambat secara selektif oleh NSAID yang berbeda. Beberapa cahaya baru-baru ini telah ditumpahkan pada bidang ini oleh Simmons dan rekan-rekannya yang telah mengidentifikasi varian COX-1 baru dalam otak anjing dan manusia yang sensitif terhadap parasetamol dan telah ditunjuk sebagai COX-3. COX-3 memiliki struktur yang sama dengan COX-1 kecuali bahwa mRNA telah mempertahankan intron-1, yang diterjemahkan ke dalam perluasan asam 30-amino ke protein enzim. COX-3 diekspresikan secara ektopik dalam sel-sel serangga dan ditemukan lebih sensitif terhadap penghambatan oleh parasetamol daripada COX-1 atau COX-2. Studi pada tikus transgenik yang tidak memiliki gen COX-1 menunjukkan bahwa tindakan antinociceptive dari parasetamol dihapuskan ketika gen COX-1 tidak ada, menunjukkan bahwa protein yang diturunkan gen COX-1 (COX-3) diperlukan untuk aktivitas antinociceptif dari parasetamol. Manusia COX-3 ditemukan dalam konsentrasi tertinggi di korteks serebral diikuti oleh jantung dan otot rangka. Kemungkinan fungsi COX-3 pada organ selain otak belum diketahui. Simmons sebelumnya telah menemukan isoform COX lain, sensitif terhadap penghambatan oleh parasetamol, yang dibentuk oleh garis sel makrofag murine (J774.2) yang diobati dengan konsentrasi diklofenak yang tinggi. Namun, tidak seperti COX-3, enzim ini tidak peka terhadap aspirin, dan dianggap sebagai varian COX-2, karena protein yang imunoreaktif terhadap

COX-2 diinduksi bersama dengan aktivitas siklooksigenase. Protein varian COX-2 ini diinduksi oleh aktivasi reseptor yang diaktifkan proliferasi γ (PPAR γ) peroksisom dan mungkin terlibat dalam resolusi inflamasi.

Soal Latihan

Jawablah dengan singkat dan jelas soal berikut ini

1. Apakah perbedaan mediator inflamasi dengan prostaglandin?
2. Apakah fungsi prostaglandin pada reaksi inflamasi?
3. Sebutkan jenis prostaglandin, fungsi dan aktivitas biologisnya.
4. Bagaimana mekanisme COX-1 dalam menghasilkan prostaglandin? Tolong dijelaskan.
5. Bagaimana mekanisme COX-2 dalam menghasilkan prostaglandin? Tolong dijelaskan.
6. Bagaimana mekanisme LOX dalam menghasilkan prostaglandin? Tolong dijelaskan.
7. Bagaimana mekanisme aktivasi gen COX-2 oleh IL-1, TNF- α dan TLR-4? Tolong dijelaskan
8. Bagaimana mekanisme kerja GK, NSAID tak selektif dan NSAID selektif dalam menekan inflamasi?
9. Apakah keunggulan dan kelemahan inhibitor COX-2 selektif?
10. Bagaimana penjelasannya mengapa penggunaan NSAID meningkatkan risiko CVD tetapi menurunkan risiko kanker?

Referensi:

Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Botting RM. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 538: 57–65

- Ayoub SS, Botting RM, Joshi AN, Seed MP, Colville-Nash PR. Activation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by diclofenac results in the induction of cyclooxygenase-2 protein and the synthesis of anti-inflammatory cytokines. *Mol Cell Biochem* 2009; 327: 101–10
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102
- Browner MF. The structure of human COX-2 and selective inhibitors. In: Vane J, Botting J, editors. *Selective COX2 Inhibitors. Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential*. London: Kluwer and William Harvey Press 1998: 19–26
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–81
- Carr DP, Henn R, Green JR, Böttcher I. Comparison of the systemic inhibition of thromboxane synthesis, anti-inflammatory activity and gastro-intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the rat. *Agents Actions* 1986; 19: 374–5
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 13926–31

- Douthwaite A, Lintott CA. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938; 2: 1222
- Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicyl-säure). *Pflügers Arch* 1899; 76: 306–18
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183–8
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675–84
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240: 410–11
- Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628–36
- Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ. Treatment of colonic and rectal carcinomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313–6
- Giavannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk of colorectal cancer and adenoma in male health professionals *Ann Intern Med* 1994; 121: 241–6
- Giovanucci E, Egan KM, Hunter DJ. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609–14
- Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 912–16

- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15
- Honda A, Raz A, Needleman P. Induction of cyclooxygenase synthesis in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells during monocytic or granulocytic differentiation. *Biochem J* 1990; 272: 259–62
- Fu J-Y, Masferrer JL, Seibert K, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737–40
- Kawakami M, Ishibashi S, Ogawa H, Murase T, Takaku F, Shibata S. Cachectin/TNF as well as interleukin-1 induces prostacyclin synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 141: 482–7
- Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266: 12866–72
- Luong C, Miller A, Barnett J, Chow J, Ramesha C, Browner MF. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 927–33
- Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375–9
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX-2): The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 272–7
- Morrison AR, Moritz H, Needleman P. Mechanism of enhanced renal biosynthesis of prostaglandins in ureter obstruction. Role of de novo protein biosynthesis. *J Biol Chem* 1978; 253: 8210–2

- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081–91
- Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Parecoxib, valdecoxib and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 111: 249
- Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX-2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 265–84
- Patrignani P, Panara NR, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S et al. Biochemical and pharmacological characterisation of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 272: 1705–10
- Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Int Med* 1994; 154: 394–9
- Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The x-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* 1994; 367: 243–9
- Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Inhibitor effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1493–7
- Ristimaki A, Narko K, Nieminen, Saukkonen K. Role of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis other than colorectal cancer. In: Vane JR, Botting RM, editors. *Therapeutic Roles of Selective COX2 Inhibitors*. London: William Harvey Press, 2001: 418–441
- Sano H, Hla T, Maier JAM, Crofford LJ, Case JP, Maciag T et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89: 97–108

- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–74
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247–55
- Simmonds DL, Xie W, Chipman J, Evett G. Multiple cyclooxygenases: cloning of a mitogen-inducible form. In: Bailey M, editor. Prostaglandins, Leukotrienes, Lipoxins and PAF. London: Plenum Press; 1991: 67–8
- Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3275–80
- Simmons DL, Levy DB, Yannoni Y, Erikson RL. Identification of a phorbol ester-repressible v-src-inducible gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1178–82
- Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028–35
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–52

- Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flandes WD, Heath CW. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322–7
- Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593–6
- Vane JR, Botting RM. The history of anti-inflammatory drugs and their mode of action. In: Bazan N, Botting J, Vane J, editors. *New Targets in Inflammation, Inhibitors of COX2 or Adhesion Molecules*. London: Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, 1996: 1–12
- Vane JR, Botting RM. The Prostaglandins. In: Vane JR, Botting RM, editors. *Aspirin and Other Salicylates*. London: Chapman & Hall, 1992: 17–34
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232–5
- Waddell WR, Gasner GF, Cerise EJ, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg* 1989; 157: 175–8
- Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83–7
- Warner TD, Guiliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8
- Willoughby DA, Tomlinson A, Gilroy D, Willis D. Inducible enzymes with special reference to the inflammatory response. In: Vane JR, Botting JH, Botting RM, editors. *Improved Nonsteroid Antiinflammatory Drugs. COX2 Enzyme Inhibitors*. London: Kluwer and William Harvey Press 1996: 67–83

- Wong E, Bayly C, Waterman HL, Reindeau D, Mancini JA. Conversion of prostaglandin G/H synthase-1 into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His513 to Arg and Ile523 to Val mutation. *J Biol Chem* 1997; 272: 9280–6
- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692–6

BIODATA PENULIS BUKU

JUDUL : IMUNOFARMAKOLOGI RADANG



Dr.dr. Akrom, M.Kes.adalah dosen Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan dengan NIDN 0506076701. Penulis mengenyam pendidikan S1, profesi kedokteran, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran UGM dengan spesialisasi kajian pada imunofarmakologi fitokimia, imunomodulator dan antioksidan.

Penulis menekuni penelitian dengan topik imunofarmakologi, imunomodulator fitokimia, kemopreventif, farmakoepidemiologi, farmasi komunitas dan farmasi klinis.

Penulis juga telah menulis beberapa judul buku antara lain buku berjudul “*Pengantar Imunologi untuk Farmasi*” (ISBN: 9786021905456, Pustaka Imany,2013), “*Biostatistik & Evidence Based Medicine* “ (ISBN: 978-602-1562-23-9, Pustaka Imany, 2015), dan “*Sistem 5 Langkah Belajar Evidence Based Medicine untuk Farmasi*” (ISBN: 978-602-70640-0-3, Pustaka PIKO UAD, 2015),

Disamping menulis buku, Penulis juga telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi. Tema thesis tentang Farmakologi, yaitu tentang imunofarmakologi fitokimia (herba meniran sebagai imunomodulator pada infeksi malaria), sedangkan tema disertasi tentang Kedokteran dan ilmu kesehatan, bidang imunofarmakologi dan biomolekuler fitokimia, dengan tema disertasi “Jintan hitam sebagai imunomodulator dan antioksidan pada tikus diinduksi karsinogen DMBA”



Dr.dr. Titiek Hidayati, M. Kes. Sp. DLP, Sp. KKLP, FISCAM, FISPH. adalah dosen prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhaammadiyah Yogyakarta, dengan NIDN 0508096801. Penulis mengenyam pendidikan S1, profesi kedokteran, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran UGM dengan spesialisasi kajian pada ilmu Kedokteran dan Kesehatan, serta kajian

Layanan Primer serta epidemiologi. Penulis telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi. Tema thesis tentang hubungan minuman berenergi dan merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik, sedangkan tema disertasi tentang polimorfisme IGF 1 dan kebiasaan merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik.

TAMBAH KOLEKSI BUKU ANDA!!!



KAMI MENYEDIAKAN :

Jasa penulisan buku, ghostwriter, cowriter, jasa layout buku dan desain sampul buku, jasa penerbitan buku.

Untuk Informasi : **Nyuwan S. Budiana** (0815-8980-006)
Nenny Makmun (0816-641-454)



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing Blok E 5 No 21 dan F6 No 10
Leuwilinggung, Gunung Putri, Bogor, 16963
Email : nennyrho2@yahoo.com
www.noorhanilaksmi.wordpress.com