



MODUL IMUNOLOGI DASAR SISTEM IMUNITAS ALAMI BAGI MAHASISWA PRODI GIZI

Kata pengantar

Alhamdulillah, segala puji untuk Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-NYA kepada penulis sehingga penyusunan buku ajar *IMUNOLOGI GIZI* ini dapat terselesaikan. Buku ini merupakan bahan kuliah imunologi gizi di Prodi Gizi S1 FKM UAD. 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, objective, 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 Kesehatan Masyarakat, khususnya Prodi Gizi, yang telah memberikan ruang gerak, kesempatan, dorongan dan semangat untuk terwujudnya budaya meneliti dan menulis. Semoga buku ini bisa menjadi salah butiran pasir dalam perkembangan ilmu Kesehatan dan kedokteran di Indonesia

Yogyakarta, 2021

Penyusun

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI

Halama muka	1
Kata pengantar	2
Halaman daftar isi	3
Bagian I	System imun alami	6
Bagian II	Peran system imun alami	36
Bagian III	Sistem komplemen	46
Bagian IV	Reaksi Inflamasi	67

BAB I

SISTEM IMUN ALAMIAH

Tujuan :

Pengertian imunitas alamiah/tak spesifik

Dapat menjelaskan komponen penyusun system imun alami eksternal

Dapat menjelaskan komponen penyusun system imun alami internal

Dapat menyebutkan komponen barier fisik, humoral dan seluler sebagai struktur imun alami

Dapat menjelaskan peran dan karakteristik struktur penyusun system imun alamiah barier fisik, protein reaktif C dan inflamasi.

Dapat menjelaskan fungsi dan peran system komplemen pada system imun alami

Dapat menjelaskan karakteristik monosit/makrofag

A. Pengantar

Secara umum system imun dibedakan menjadi system imun alami dan system imun adaptif/spesifik. Bagaimana perbedaan system imun alami jika dibandingkan dengan system imun adaptif sudah dijelaskan pada Bab I.

Sistem imun alami bertanggung jawab pada respon imun yang bersifat spontan, jangka pendek dan umum sedangkan system imun adaptif bertanggung jawab pada respon imun jangka panjang dan spesifik. Dikarenakan karakteristik system imun alami berbeda dengan karakteristik, maka sudah sewajarnya kalau penyusun system imun alami agak berbeda dengan penyusun system imun adaptif.

System imun alami memiliki beberapa fungsi vital pada penyelenggaraan respon tubuh. Sistem imun alami berperan untuk kontak langsung dengan antigen dan mengidentifikasinya sebagai non self agar segera dapat dieksekusi atau dimusnahkan. Sistem imun alami berperan dalam penyelenggaraan reaksi inflamasi yang sangat penting pada respon imun tubuh dan dalam memperantari penyelenggaraan respon imun adaptif yang berlangsung lebih lama.

B. Struktur pembangun Sistem imun alami

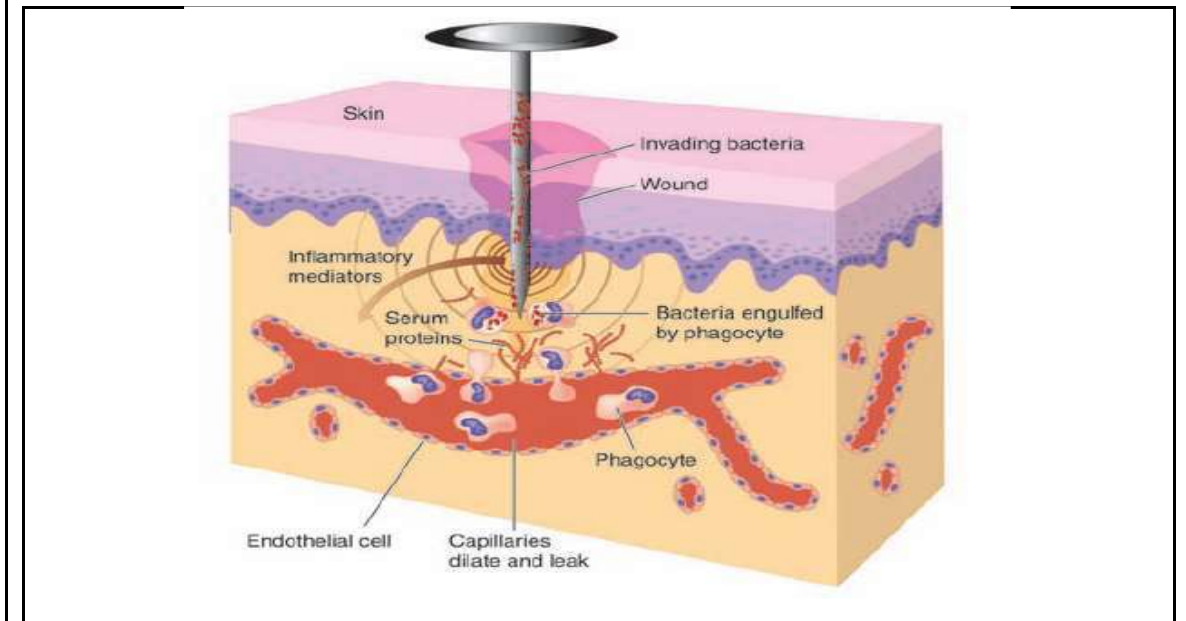
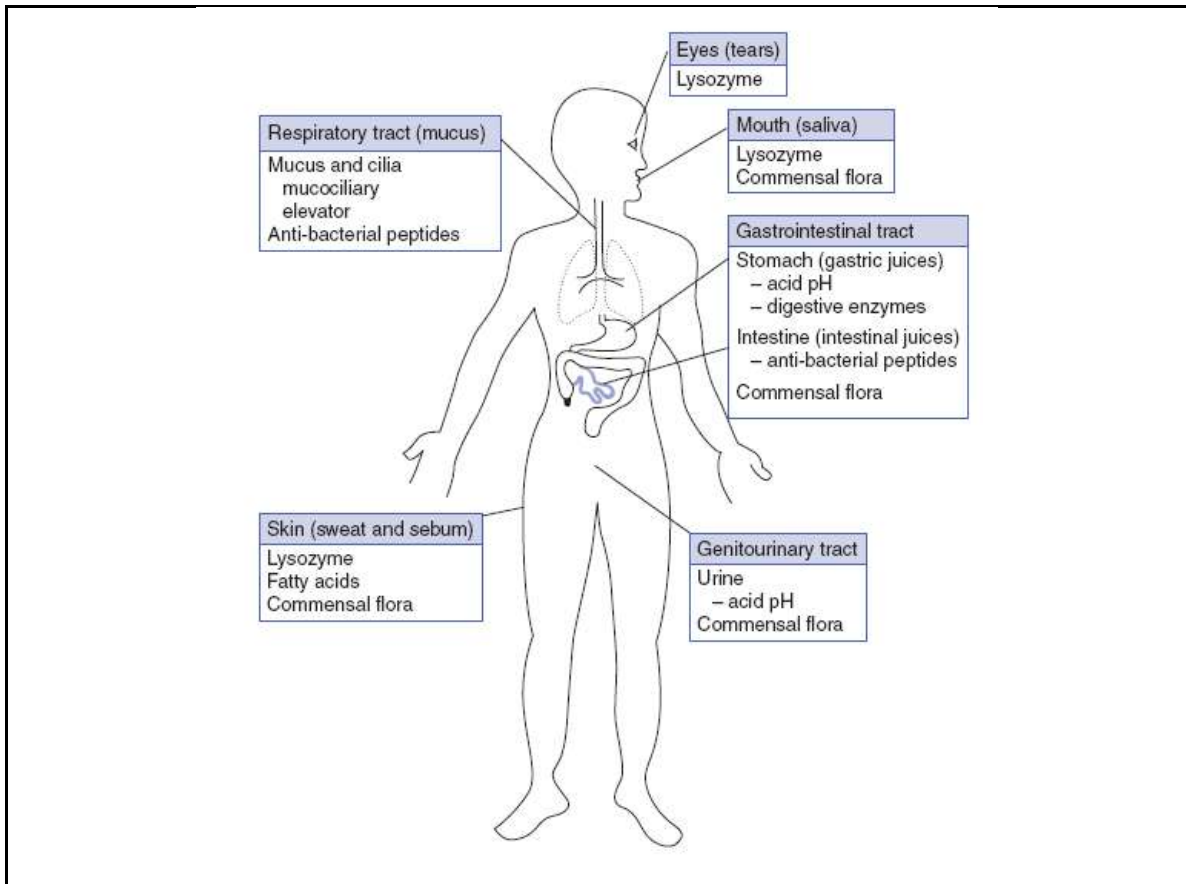
System imun disusun oleh struktur yang terdiri dari berbagai komponen mulai dari sel, jaringan sampai organ dan system organ. Sesuai dengan pembagian system imun maka pengkajian struktur pembangun system imun didasarkan pada pembagian system imun ini, yaitu struktur penyusun system imun alami dan struktur penyusun system imun adaptif.

Komponen sel penyusun system imun meliputi sel darah (terutama berbagai jenis leukosit), berbagai jenis fagosit di berbagai jaringan (makrofag, monosit, podosit, makro-mikroglia, langerhans), sel dendritik dan berbagai sel lain di berbagai jaringan. Struktur pembangun system imun dibedakan berdasarkan respon imun yang dihasilkannya.

Sistem imun alamiah dengan respon imun spontan tak spesifik memiliki komponen mulai dari barrier fisik, flora local, enzim dan produk protein lainnya (system komplemen) serta berbagai jenis sel fagosit ehingga mampu menghambat dan mencegah masuknya berbagai kuman ke dalam tubuh. Sistem imun adaptif atau spesifik disusun terutama oleh komponen seluler yaitu limfosit T dengan kemampuan melisis kuman intrasel untuk respon imun seluler dan limfosit B dengan kemampuannya menghasilkan antibody spesifik antigen untuk respon imun humoral. Secara umum system imun alamiah yang menghasilkan respon imun spontan dan umum dibagi menjadi 2 macam yaitu system pertahanan luar (eksternal) dan system pertahanan internal dengan struktur dan mekanisme pertahanan yang berbeda.

1. Penyusun Sistem pertahanan eksternal

Sistem pertahanan eksternal terdiri atas struktur pembatas (barier) baik yang berupa pembatas fisik seperti kulit beserta kelengkapannya maupun pembatas yang bersifat kimiawi, seperti enzim dan sekret. Barrier atau pembatas ini berfungsi untuk mencegah atau menghambat agen infeksius masuk ke dalam tubuh. Pernahkah Saudara perhatikan bagaimana perawatan pasien luka bakar? Kenapa mereka sering dirawat dalam ruang isolasi yang steril? Jawabnya adalah karena luka bakar yang merusak jaringan kulit menyebabkan terbukanya bagian tubuh sehingga patogen infeksius mudah masuk sehingga tubuh penderita mudah mengalami infeksi.



Gambar 2.1. Struktur imun barrier fisik, kulit dan jaringan dibawahnya

Sistem pertahanan eksternal tersusun atas barrier atau dinding pembalut yang mencegah masuknya berbagai jenis pathogen penginfeksi. Jaringan kulit dan mukosa merupakan komponen utama dari system pertahanan eksternal ini. Disamping memberikan perlindungan secara fisik, kulit juga memberikan perlindungan secara kimiawi. Asam laktat yang dihasilkan kelenjar sebace, dengan sifat keasamannya (pH=5,6) mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme kulit.

Sebagaimana kulit, selaput mukosa berbagai organ tubuh juga memiliki kekhasan masing-masing dalam mewujudkan system pertahanannya. Selaput mukosa saluran pernafasan, disamping secara fisik merupakan barrier atau penghalang masuknya pathogen dari udara pernafasan (atmosfer), dilengkapi juga dengan rambut dan bulu getar (silia dan fimbria) serta menghasilkan mucus (lendir) yang mampu menangkap dan mengeluarkan pathogen.

Berbagai saluran tubuh dilengkapi oleh Sang Pencipta dengan seperangkat system pertahanan disesuaikan dengan fungsi organ saluran tersebut. Saluran kencing dilindungi dengan dihasilkannya urine (air kencing) dengan sifat keasamannya yang rendah mampu mengeluarkan berbagai kuman pathogen dari saluran kencing. Asam laktat yang dihasilkan organ genital kaum wanita, dengan sifat keasamannya yang kuat menjaga suasana pH vagina sekitar 5 sehingga mampu menjadi penghalang masuknya pathogen. Saluran pencernaan dicegah dari invasi pathogen dengan adanya getah lambung yang bersifat asam dengan dihasilkannya asam klorida (HCl) sehingga menjadikan pH lambung =1 yang bersifat litik terhadap mikroorganisme pathogen. Enzim lisosim yang dihasilkan oleh kelenjar eksokrin, terutama terdapat pada saliva/ludah bersifat lisis terhadap dinding bakteri, terutama bakteri gram positif.

Tabel 2.1. Komponen dan Karakteristik struktur penyusun pertahanan alamiah

Tipe	Mekanisme
<p>Barrier anatomi:</p> <p>Kulit</p> <p>Membrane mukosa</p>	<p>Barrier mekanis penghambat masuknya kuman</p> <p>Lingkungan yang bersifat asam (pH=3-5) penghambat pertumbuhan kuman</p> <p>Flora normal berkompetisi dengan mikroba memperebutkan tempat & bahan makanan</p> <p>Lendir menangkap mikroorganisme asing</p> <p>Silia melempar mikroorganisme ke luar tubuh</p>
<p>Barrier fisiologis:</p> <p>Suhu</p> <p>pH rendah</p>	<p>Suhu normal tubuh menghambat pertumbuhan pathogen. Respon demam menghambat pertumbuhan sebagian pathogen</p> <p>Keasaman asam getah lambung membunuh hampir semua mikroorganisme, kecuali <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Lisosim mengurai dinding bakteri.</p>

Media kimiawi	<p>Interferon menginduksi perilaku antiviral pd sel normal</p> <p>Komplemen melisis mikroorganisme atau memfasilitasi fagositosis</p> <p>TLR mengenali molekul mikroba, member tanda bagi sel untuk mensekresi sitokin pemacu respon imun</p> <p>Kolektin merusak dinding sel patogen</p>
Barrier Fagositik/endositik	<p>Berbagai sel menelan (endositosis) dan mengurai makromolekul asing</p> <p>Sel khusus(monosit, makrofag, netrofil) menelan (fagositosis) membunuh dan menghancurkan patogen</p>
Inflamasi	<p>Infeksi dan kerusakan jaringan memicu pelonggaran dinding pembuluh darah sehingga terjadi ekstravasasi cairan – plasma darah yang mengandung protein serum yang bersifat anti bakteri dan masuknya fagosit ke daerah luka</p>

Flora normal yang tumbuh di berbagai permukaan tubuh bersifat kompetitif terhadap mikroorganisme dan menghalangi masuknya mikroorganisme asing ke dalam tubuh sehingga tubuh terhindar dari infeksi.

2. Struktur penyusun system imunitas alamai internal

Bagian kedua system imunitas alamiah adalah system pertahanan internal. Sistem pertahanan internal terdiri atas berbagai jenis sel fagosit dan zat-zat terlarut, misalnya C-reaktif protein, interferon, kolektin, komplemen dls. Sistem pertahanan internal dirancang agar mampu mengenali molekul asing terutama organism penginfeksi. Secara spesifik system pengenalan tersebut peka terhadap molekul karbohidrat seperti misalnya manosa yang merupakan penyusun dinding bakteri atau mikroorganisme dan terbukti manosa tersebut tidak terdapat pada sel manusia. Sel darah putih atau lekosit mengeluarkan dan menghancurkan sel asing melalui mekanisme fagositosis. Fagositosis merupakan mekanisme umum pemusnahan mikroorganisme asing yang masuk ke dalam tubuh. Aktifitas fagositosis ditingkatkan oleh adanya factor-faktor (protein) terlarut dalam darah yang disebut dengan *acute phase reactants*.

(1). Penghalang (barier) Protein fase akut (Acute-Phase Reactants)

Masuknya kuman membutuhkan respon segera yang melibatkan berbagai komponen soluble (terlarut, humoral) yang berupa berbagai jenis protein. *Acute-phase reactants* (**pereaksi fase akut**) merupakan komponen normal serum **yang kadarnya dapat meningkat dengan cepat sampai paling sedikit 25 % apabila ada infeksi atau injuri/trauma pada jaringan**. Pereaksi fase akut antara lain C-reactive protein, amyloid A serum, komponen komplemen, mannose-binding protein, alpha1-antitrypsin, haptoglobin, fibrinogen, and ceruloplasmin. Pereaksi fase akut terutama diproduksi oleh hepatosit (sel parenkim) hepar dalam 12-24 jam sebagai respon terjadinya peningkatan kadar sitokin. Sitokin IL-1, IL-6 dan TNF-a terutama diproduksi monosit dan makrofag jaringan yang berada di jaringan yang mengalami kerusakan dan terjadi reaksi inflamasi.

Tabel 2.2. Sifat atau karakteristik Protein fase akut

PROTEIN	RESPONSE TIME (HR)	NORMAL CONCENTRATION (MG/DL)	INCREASE	FUNCTION
C-reactive protein	6-10	0.5	1000×	Opsonization, complement activation
Serum amyloid A	24	3.0	1000×	Removal of cholesterol
Alpha ₁ -antitrypsin	24	200-400	2-5×	Protease inhibitor
Fibrinogen	24	110-400	2-5×	Clot formation
Haptoglobin	24	40-200	2-10×	Binds hemoglobin
Ceruloplasmin	48-72	20-40	2×	Binds copper and oxidizes iron
Complement C3	48-72	60-140	2×	Opsonization, lysis
Mannose-binding protein	?	0.15-1.0	?	Complement activation

(a). C-Reactive Protein

Protein C-reaktif (CRP) adalah protein berberat molekul rendah yang terdapat dalam serum, awalnya dianggap sebagai antibodi terhadap polisakarida-C pneumokokus. Kadar CRP meningkat pesat dalam waktu 4 sampai 6 jam setelah infeksi, operasi, atau trauma lain. Kadar CRP dapat meningkat secara dramatis dalam waktu singkat sehingga menjadi seratus – seribu kali lipat, nilai puncak dicapai dalam waktu 48 jam. Protein CRP ini juga menurun dengan cepat dengan penghentian atau hilangnya stimulus. CRP memiliki t_{1/2} plasma sekitar 19 jam. Peningkatan kadar CRP biasa ditemukan pada kondisi seperti infeksi bakteri, demam rematik, infeksi virus, penyakit ganas, TBC, dan setelah serangan jantung. Nilai median CRP seseorang yang semakin meningkat berdasarkan umur, mencerminkan adanya peradangan subklinis.

Protein C-reaktif adalah molekul homogen dengan berat molekul 118.000 dalton, tersusun atas lima subunit identik yang diikat oleh ikatan noncovalent. Protein CRP adalah anggota dari keluarga yang disebut pentraxins, yaitu kelompok protein dimana kesemuanya adalah protein dengan lima subunit. CRP seperti antibodi, karena mampu melakukan opsonisasi (lapisan partikel asing), aglutinasi, presipitasi, dan aktivasi komplemen melalui jalur klasik. Tetapi CRP berbeda dari antibody oleh karena ikatannya merupakan ikatan yang tergantung calcium (ca-dependent binding) dan ikatannya tidak spesifik, dengan substrat utama adalah fosfokolin, suatu konstituen umum dari membran mikroba. CRP juga mengikat protein ribonuclear kecil, fosfolipid, peptidoglikan, dan konstituen lain bakteri, jamur, dan parasit. Selain itu, CRP mengikat reseptor spesifik pada monosit, makrofag, dan neutrofil, yang mempromosikan fagositosis. Jadi, CRP dapat dianggap sebagai molekul tak spesifik yang merupakan bentuk primitive antibodi, yang mampu bertindak sebagai pertahanan terhadap mikroorganisme atau sel asing sampai antibodi spesifik dapat diproduksi.

Karena kadarnya dapat meningkat dan kemudian menurun begitu cepat, CRP adalah indikator yang paling banyak digunakan untuk peradangan akut. Meskipun CRP merupakan indikator nonspesifik penyakit atau trauma, pemantauan kadar CRP rutin dapat berguna secara klinis untuk mengikuti proses penyakit dan mengamati respon pengobatan terhadap peradangan dan infeksi. Pengukuran kadar CRP juga merupakan cara noninvasif mengikuti perkembangan keganasan dan transplantasi organ, karena

peningkatan kembali kadar CRP mungkin berarti sebagai keganasan, atau dalam kasus transplantasi, merupakan tanda awal penolakan organ.

Sesuai dengan temuan bahwa aterosklerosis, atau penyakit koroner jantung, adalah hasil dari suatu proses inflamasi kronis, penelitian terbaru mengindikasikan bahwa peningkatan kadar CRP secara signifikan merupakan faktor risiko untuk infark miokard dan stroke iskemik pada pria dan wanita yang tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskulare. Kadar lebih dari 2 mg/L telah ditetapkan sebagai ambang batas untuk risiko serangan iskemia akibat aterosklerosis. Kadar normal CRP pada orang dewasa adalah dalam kisaran 1,5 mg / L untuk pria dan 2,5 mg/L untuk wanita. Oleh karena itu pemantauan kadar CRP mungkin merupakan tindakan pencegahan yang penting dalam menentukan potensi risiko serangan jantung atau stroke.

(b). Serum Amyloid A

Serum amiloid adalah protein utama lainnya yang konsentrasi dapat meningkatkan hingga seribu kali lipat, seperti yang terjadi pada CRP. Amiloid serum adalah apolipoprotein yang disintesis di hati dan memiliki berat molekul 11.685 dalton. Kadar normal dalam darah adalah sekitar 30ug/ml. Dalam plasma, amiloid serum berhubungan dengan kolesterol HDL, dan diduga berperan dalam metabolisme kolesterol. Dengan menghancurkan kolesterol dari makrofag yang berisi penuh kolesterol di lokasi daerah cedera jaringan, serum amiloid A berkontribusi dalam membersihkan daerah luka. Amiloid A serum juga memfasilitasi daur ulang kolesterol membran sel dan fosfolipid untuk digunakan kembali dalam membangun membran sel-sel baru yang diperlukan selama peradangan akut. Telah dibuktikan bahwa peningkatan amiloid A serum pada infeksi bakteri jauh lebih besar daripada infeksi virus.

(c). Complement

Komplemen pada system imun merujuk pada serangkaian protein serum yang biasanya hadir dan yang fungsinya secara keseluruhan adalah memediasi peradangan. Ada sembilan protein seperti yang diaktifkan oleh antibodi yang terikat pada bagian yang disebut sebagai kaskade klasik (jalur klasik); beberapa protein lainnya terlibat dalam jalur alternatif yang dipicu oleh mikroorganisme. Fungsi utama komplemen adalah opsonisasi, kemotaksis, dan lisis sel.

(d). Mannose-Binding Protein

Protein terikat- mannose (PTM), juga disebut lektin mannosebinding, merupakan trimer yang bertindak sebagai opsonin yang bergantung kalsium. Protein terikat manosa mampu mengenali karbohidrat asing seperti mannose dan beberapa gula lain yang ditemukan terutama pada bakteri, jamur, virus, dan beberapa parasit. PTM secara luas didistribusikan pada permukaan mukosa seluruh tubuh. PTM ini memiliki banyak kesamaan dengan komponen C1q, ketika terikat komplemen mengaktifkan kaskade komplemen dan membantu untuk mempromosikan fagositosis. Konsentrasi normal PTM dalam darah adalah hingga 10 ug /ml. Kurangnya PTM telah dikaitkan dengan infeksi berulang dari jamur.

(e). Alpha1-Antitrypsin

Alpha1-antitrypsin (AAT) adalah komponen utama dari band alpha ketika plasma dielektroforesis. Meskipun namanya mengisyaratkan bahwa alfa1-antitripsin hanya untuk melawan tripsin, ternyata senyawa ini adalah inhibitor umum protease plasma yang dilepaskan dari leukosit, terutama elastase. Elastase merupakan enzim endogen yang dapat mendegradasi elastin dan kolagen. Dalam peradangan paru kronis, jaringan paru-paru rusak karena aktivitas alfa 1-antitripsin. Pada system imun, alpha1-antitrypsin bertindak untuk "mengepel" atau melawan efek dari invasi neutrofil selama respon inflamasi. Disamping itu alfa 1- antitrypsin juga mengatur ekspresi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1a, dan interleukin-6. Defisiensi antitrypsin alpha1-dapat menyebabkan emfisema dini, terutama pada individu yang merokok atau yang terpapar bahan berbahaya dari lingkungan pekerjaan. Pada kondisi defisiensi alfa1-antitripsin dimana tubuh kekurangan atau tanpa hambatan protease dalam saluran pernapasan bagian bawah, yang mengakibatkan rusaknya sel-sel parenkim sehingga terjadi emfisema atau fibrosis paru idiopatik. Diperkirakan sebanyak 60.000 orang Amerika menderita deficiency alfa 1-antitripsin. Setidaknya ada 17 alel gen pengcoding AAT yang berhubungan dengan penurunan produksi enzyme. Satu gen varian tertentu dikaitkan dengan penurunan sekresi alpha1-antitrypsin dari hati, dan orang tersebut beresiko terkena penyakit hati dan emphysema. Warisan varian gen homozigot paling parah dapat menyebabkan perkembangan sirosis, hepatitis, atau hepatoma pada anak usia dini. Alpha1-antitrypsin juga dapat bereaksi dengan protease serin, terutama yang dihasilkan oleh agen pemicu kaskade komplemen atau fibrinolisis. Setelah terikat alpha1-antitrypsin, protease secara sempurna menjadi inaktif dan kemudian dibersihkan dari area kerusakan jaringan dan untuk kemudian dikatabolisme.

(f). Haptoglobin

Haptoglobin merupakan alpha2-globulin dengan berat molekul 100.000 dalton. Fungsi utamanya adalah untuk berikatan secara ireversibel dengan hemoglobin bebas yang dirilis oleh hemolisis intravaskular. Setelah terikat, kompleks ini dibersihkan dengan cepat oleh sel Kupffer dan parenkim di hati, sehingga mencegah hilangnya hemoglobin bebas. Kenaikan plasma haptoglobin adalah hasil sintesis de novo oleh hati dan bukan hasil dari pelepasan haptoglobin yang dihasilkan dari tempat lain. Kenaikan dua kali -10x lipat haptoglobin dapat dilihat pada kejadian peradangan/inflamasi, stres, atau nekrosis jaringan. Pada awal respon inflamasi, bagaimanapun, tingkat haptoglobin mungkin drop karena hemolisis intravaskular. Konsentrasi plasma yang normal berkisar 40-290 mg / dL.

Haptoglobin berperan penting dalam melindungi ginjal dari kerusakan dan mencegah hilangnya besi yang diekskresi lewat urin. Namun, fungsinya yang paling penting adalah untuk memberikan perlindungan terhadap kerusakan akibat stress oksidatif yang dimediasi oleh hemoglobin bebas. Hemoglobin bebas merupakan oksidator kuat yang dapat menghasilkan peroksida dan hidroksil radicals. Haptoglobin juga dapat mengikat bagian protein untai tunggal dan potongan protein yang rusak untuk mencegah protein-protein ini agregasi/bergabung dengan pembuluh darah.

(g). Fibrinogen

Fibrinogen adalah komponen terbesar dari faktor koagulasi dalam plasma, dan membentuk jendolan fibrin. Molekul fibrinogen adalah dimer dengan berat molekul 340.000 dalton. Kadar normal berkisar 100-400 mg/dL. Sebagian kecil fibrinogen dipecah oleh trombin untuk membentuk fibril yang membentuk bekuan fibrin. Hal ini mempercepat penutupan luka dan merangsang sel endotel adhesi dan proliferasi,

yang merupakan tahapan penting untuk proses penyembuhan. Pembentukan bekuan juga menciptakan penghalang yang membantu mencegah penyebaran mikroorganisme lebih lanjut ke dalam tubuh. Fibrinogen juga berfungsi untuk mempromosikan agregasi sel darah merah, dan peningkatan kadar fibrinogen berkontribusi terhadap peningkatan risiko kejadian penyakit arteri koroner, terutama pada wanita.

(h) Seruloplasmin

Ceruloplasmin tersusun atas rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 132.000 dalton. Ini adalah protein pengangkut utama tembaga dalam plasma manusia, mengikat 90-95% tembaga yang ditemukan di plasma dengan melekatkan enam ion tembaga per molekul. Selain itu, ceruloplasmin bertindak sebagai ferroxidase, yang mengoksidasi besi dari Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} . Reaksi ini dapat berfungsi sebagai cara untuk melepaskan besi dari feritin untuk beralih berikatan dengan transferin. Penurunan kadar ceruloplasmin ditemukan pada penyakit Wilson, suatu gangguan genetik autosom resesif yang ditandai dengan peningkatan kadar tembaga dalam jaringan. Biasanya, tembaga yang beredar dalam darah kemudian dengan sempurna diserap oleh hati dan diikat pada ceruloplasmin dan kembali ke plasma atau diekskresikan ke dalam saluran empedu. Pada penyakit Wilson, tembaga terakumulasi di hati dan kemudian pada jaringan lain seperti otak, kornea, ginjal, dan tulang.

(2). Molekul adesi

Molekul adhesi memperantarai sel untuk kontak atau beradhesi dengan lingkungan mereka dan sel tetangga. Ringkasan struktur dan fungsi masing-masing molekul adesi disajikan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3. Klas utama molekul adesi

Table 1.1 Major classes of adhesion molecules

	Structure	Function
Selectin	Single transmembrane polypeptide composed of an extracellular lectin-like domain, an EGF motif, 62 amino acid repeats, a transmembrane region and a cytoplasmic tail	Slow intravascular leukocytes before transendothelial migration; initiators of leukocyte adhesion to endothelium; serve as signal transducing receptors
Integrin	Noncovalent $\alpha\beta$ -heterodimers with 1 α chain and 1 β chain which are both transmembrane, 16 α chains and 8 β chains identified, resulting in a minimum of 22 different combinations	Mediate cell adhesion, mediate interactions with extracellular matrix components and with other cells
Immunoglobulin superfamily	Cell surface protein of a variable number of related 70-110 amino acid Ig-like domains, transmembrane segment and cytoplasmic tail	Engage in homotypic interaction, neurite outgrowth, and myelination; serve as ligands for β_1 and β_2 integrins to form firm adhesion of leukocytes
Cadherin	Single-pass transmembrane glycoprotein composed of about 700-750 residues, with extracellular domain containing 5 tandem repeats and calcium binding sites	Maintaining tissue integrity, cell sorting in development, epithelial integrity
Mucin	High molecular weight glycoprotein characterized by extensive and dense array of carbohydrates. The carbohydrates linkages are primarily O-linked with sulfated core groups, termed sialyl-Lewis x (sLe ^x)	Serve as counter-receptors for selectins

Molekul adhesi sangat penting untuk menunjang fungsi leukosit, termasuk resirkulasi limfosit melalui organ-organ limfoid, perekrutan leukosit ke lokasi peradangan, pengenalan antigen-spesifik dan penyembuhan luka. Ada lima struktur utama molekul adhesi yaitu (i) selectins, (ii) Integrin, (iii) Immunoglobulin superfamili (IgSF) protein, (iv) cadherins dan (v) Mucins.

(i) Selectins

Selectins adalah sekelompok molekul adhesi sel golongan glikoprotein dan memainkan peran penting dalam menghubungkan sel darah pada endotel. Para anggota keluarga molekul permukaan ini memiliki tiga bentuk struktur yang terpisah. Molekul –molekul adesi ini memiliki N-terminal (ekstraseluler) motif lektin tunggal yang mendahului faktor pertumbuhan epidermal. Senyawa ini terlibat dalam migrasi limfosit. Protein pengikat-karbohidrat ini memfasilitasi adhesi leukosit ke sel endotel. Ada tiga macam selectins yaitu :

* L-selectin (CD62L), diekspresikan pada leukosit

* P-selectin (CD62P), diekspresikan pada trombosit dan endothelium aktif

* E-selectin (CD62E), diekspresikan pada endothelium teraktifkan yang dicirikan dengan kekhususan bentuk struktur terdiri dari domain lektin N-terminal, suatu domain dengan homologi faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan berbagai komplemen yang mengatur urutan ulangan protein.

(ii) Integrins

Integrin adalah keluarga glikoprotein membran sel heterodimer yang terdiri dari sub unit rantai a dan b. Integrin berfungsi sebagai reseptor glikoprotein matriks ekstraseluler.

Fungsi utama dari integrin adalah untuk menghubungkan sitoskeleton dengan ligan ekstraseluler. Integrin juga berpartisipasi dalam penyembuhan luka, migrasi sel, membunuh sel target, dan fagositosis. Leukosit adhesi sindrom defisiensi terjadi ketika subunit b LFA-1 dan Mac-1 hilang. Protein VLA memfasilitasi pengikatan sel kolagen (VLA-1, -2, dan -3), laminin (VLA-1, -2, dan -6), dan fibronektin (VLA-3, -4, dan -5). Kontak antar sel yang dibentuk oleh integrin sangat penting untuk respon imun, seperti presentasi antigen, sitotoksitas yang dimediasi oleh dan myeloid fagositosis sel. Integrin terdiri dari sebuah bagian penting dari kaskade reseptor adhesi yang memandu leukosit dari aliran darah di endotelium dan masuk ke jaringan yang terluka dalam menanggapi sinyal chemotactic.

(iii) Immunoglobulin superfamily

Imunoglobulin superfamili adalah sekelompok protein permukaan sel yang dicirikan dengan adanya 70-110 asam amino mirip bagian variable atau konstan Ig atau antibodi. Termasuk dalam immunoglobulin adalah CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD28, reseptor sel T (TCR), MHC kelas I dan molekul MHC kelas II, leukocyte function-associated antigen 3 (LFA-3), reseptor IgG, dan beberapa protein lainnya. Molekul-molekul ini memiliki kemiripan satu sama lainnya terutama pada bagian immunoglobulin like domain.

(iv) Cadherins

Cadherins merupakan bagian dari keluarga molekul adhesi yang memungkinkan sel untuk berinteraksi dengan lingkungannya. Cadherins membantu sel untuk berkomunikasi dengan sel lain dalam surveilans imun, ekstravasasi, perpindahan & metastasis tumor, penyembuhan luka, dan lokalisasi jaringan. Cadherins adalah kalsium-dependen. Ada 5 macam molekul cadherin yang berbeda yaitu N-cadherin, P-cadherin, T-cadherin, V-cadherin, dan E-cadherin. Domain sitoplasmik dari cadherins dapat berinteraksi dengan protein sitoskeleton. Molekul kaderin ini mungkin mengikat reseptor lain berdasarkan spesifisitas homophilic, tapi mereka masih tergantung pada interaksi intraseluler terkait dengan sitoskeleton.

(v) Mucins

Mucins adalah protein serin yang terglikasi dan kaya treonin yang berfungsi sebagai ligan untuk selectins. Musin berkontribusi terhadap aktivasi fungsi molekul adhesi lainnya.

(3). Sitokin, kemokine, limfokin, factor pertumbuhan dan hormone

Disamping hormone, berbagai sel tubuh mampu menghasilkan berbagai jenis protein dengan fungsi spesifik. Perbedaan karakteristik antara sitokin, factor pertumbuhan dan hormone.

Tabel 2.4. Gambaran perbandingan karakteristik antara sitokin, factor pertumbuhan dan hormon

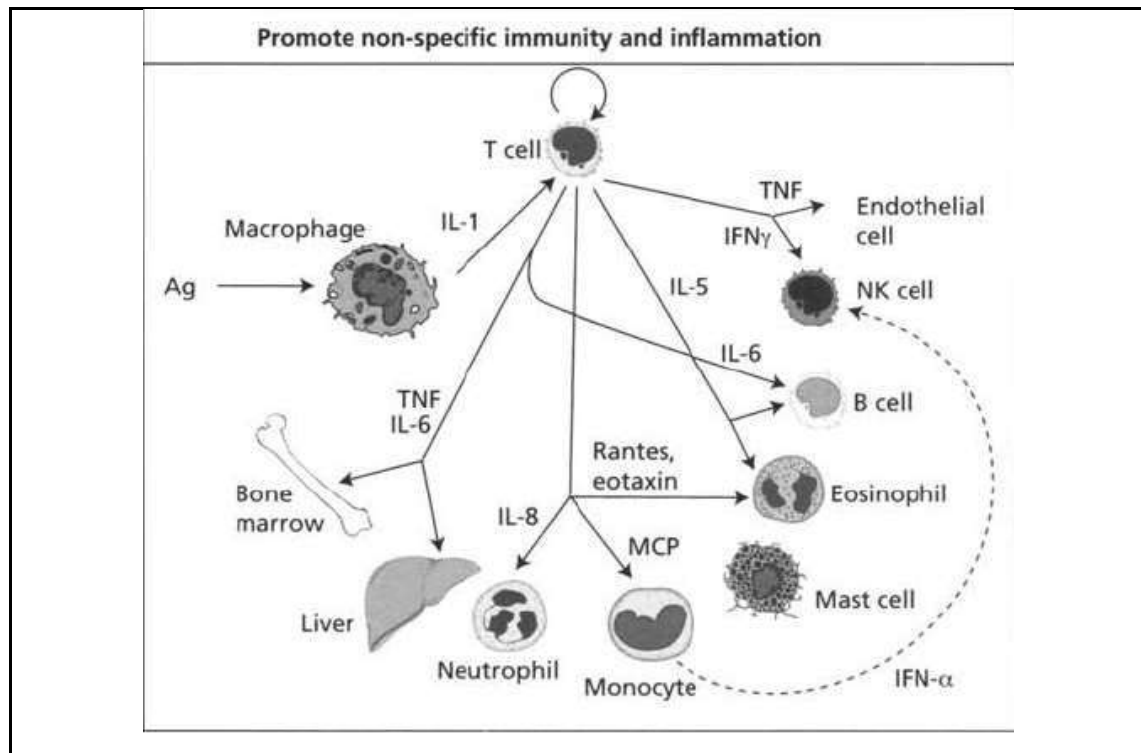
Sifat	Sitokin	Factor prtumbuhan	hormon
Kelarutan	larut	larut	Larut
Kebutuhan reseptor	Ya	Ya	Ya
Tempat produksi	Berbagai sel pd berbagai jaringan	Beberapa sel pada beberapa jaringan	Sel endokrin

Ekspresi	Menginduksi atau up regulasi	Konstitusi	menginduksi
Jangkauan Efek	Autokrin-parakrin	Parakrin-endokrin	endokrin
Tipe sel yg dipengaruhi	beberapa	Berbagai jenis	Sangat terbatas

Sitokin memperantarai aktifasi fungsi sel imun. Sitokin dibagi dalam beberapa kelompok antara lain (i) sitokin tipe 1 atau hematopoietin sitokin yang sebagian besar anggotanya adalah interleukin (i.e., IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21 and IL-23), yang berperan sebagai factor pertumbuhan hematopoietik; (ii) sitokin Tipe II meliputi interferons dan IL-10; (iii) molekul yg berhubungan dengan TNF, meliputi TNF, lymphotoxin, dan Fas ligand; (iv) superfamili Ig, meliputi IL-1 dan IL-18; dan (v) kemokines.

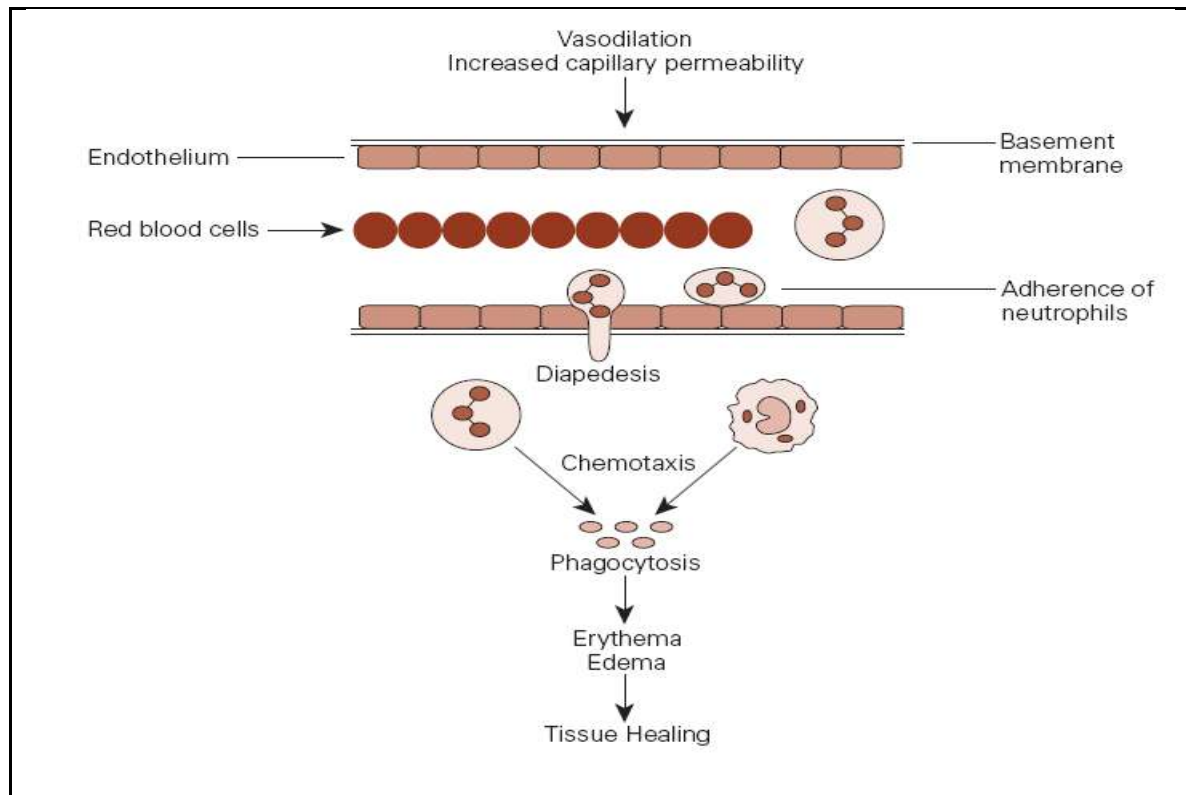
(c) Infalamasi sebagai komponen system pertahanan

Inflamasi adalah reaksi respon imun tubuh agar terhindar dari kerusakan akibat adanya injuri atau trauma dan infeksi. Reaksi inflamasi melibatkan komponen seluler maupun komponen humoral. Secara umum reaksi inflamasi dicirikan dengan 5 tanda utama yaitu dolor (nyeri), calor (demam), tumor (bengkak), rubor (merah) dan function lesa (gangguan fungsi). Kelima tanda klinis reaksi inflamasi/peradangan tersebut berkaitan dengan adanya peristiwa (1) peningkatan suplai darah ke daerah yang mengalami injuri/infeksi, (2) peningkatan permeabilitas kapiler akibat dari terjadinya retraksi sel endotel yang melapisi vasa darah, (3) migrasi sel darah putih (lekosit) terutama neutrofil dari kapiler ke lingkungan sekitarnya dan (4) migrasi makrofag ke daerah yang mengalami injuri. .



Gambar 2.3. Reaksi inflamasi dan respon imun takspesifik akibat antigen infeksius (Ag)

Mediator kimia seperti histamin, yang dilepaskan dari sel mast yang terluka, menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan membawa aliran darah tambahan ke daerah yang terkena luka, mengakibatkan kemerahan dan panas. Peningkatan permeabilitas pembuluh memungkinkan cairan dalam plasma bocor ke jaringan. Ini menghasilkan pembengkakan dan rasa sakit yang terkait dengan peradangan. Mediator larut, termasuk protein fase akut, menginisiasi dan mengendalikan respon peradangan. Amplifikasi respon radang terjadi melalui pembentukan bekuan oleh sistem koagulasi dan kemudian memicu sistem fibrinolitik.



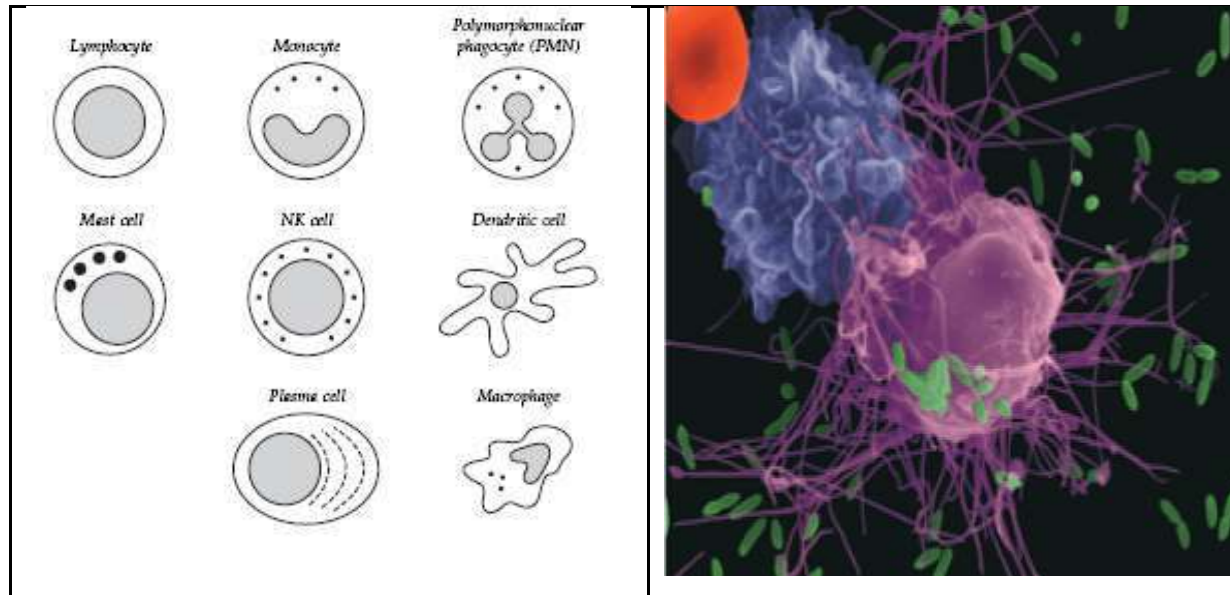
Gambar 2.4. Proses peradangan dan mekanisme terjadinya eritema, edema dan kehilangan fungsi.

Sesuai dengan hubungan antar sel endotel dalam menyusun pembuluh darah, neutrofil bergerak melalui sel-sel endotel pembuluh darah dan keluar ke dalam jaringan. Mereka tertarik ke lokasi cedera atau infeksi oleh senyawa yang disebut dengan chemotaxins. Neutrofil, yang dimobilisasi dalam waktu 30 sampai 60 menit setelah cedera, adalah jenis utama yang hadir dalam sel peradangan akut. Migrasi neutrofil dapat bertahan selama 24 sampai 48 jam dan sesuai dengan kadar faktor chemotactic yang terdapat di daerah tersebut.

Migrasi makrofag dari jaringan sekitar dan monosit dari darah terjadi beberapa jam kemudian dan mencapai puncaknya pada 16-48 jam. Makrofag mencoba untuk membersihkan daerah melalui fagositosis, dan dalam kebanyakan kasus proses penyembuhan selesai dengan kembalinya struktur jaringan normal. Namun, ketika proses inflamasi yang berkepanjangan, atau menjadi kronis, dan biasanya diikuti dengan kerusakan jaringan sehingga menyebabkan hilangnya fungsi bagian yang rusak. Imunitas spesifik dengan infiltrasi limfosit kadang-kadang terlibat dalam menyebabkan kerusakan jaringan. Dengan demikian, kegagalan untuk menghilangkan mikroorganisme atau jaringan yang terluka dapat mengakibatkan kerusakan jaringan lanjutan.

(d) Penghalang seluler

Komponen seluler system imun alamiah meliputi berbagai sel fagosit yang menyebar diberbagai jaringan dan organ tubuh. Gambar menyajikan kelompok sel yang berperan pada respon imun alamiah.



Gambar 2.5. Kelompok sel yang berperan pada respon imun seluler

Secara umum komponen seluler penyusun system imun dibedakan menjadi 2 jenis berdasarkan perannya dalam penyelenggaraan respon imun yaitu sel utama dan sel pendukung. Limfosit B dan limfosit T ditambah fagosit disebut sebagai komponen seluler utama system imun. Sedangkan sel dendritik yang berperan sebagai APC disebut sebagai komponen seluler pendukung system imun.

(1). Sel NK (sel populasi ketiga)

Sel natural killer atau sel NK adalah kelompok sel mirip limfosit tetapi tidak memiliki antigen permukaan sebagaimana antigen permukaan yang dimiliki oleh sel T dan sel B. Oleh karena itu kelompok sel ini dahulu disebut sel null walaupun kemudian ternyata sel-sel ini mempunyai reseptor untuk komplemen C3 dan reseptor untuk Fc. Sel-sel ini bersifat non-fagositik, non-adheren dan secara fenotip berbeda dengan sd T maupun B, yaitu tidak memiliki CD3/TCR maupun slg. Untuk membedakannya dengan sel T maupun sel B, sel ini memiliki penanda permukaan CD16 (yang merupakan reseptor untuk Fc) dan CD56. Ciri permukaan CD16 dan atau CD56 tanpa CD3 (CD16/CD56CD3) saat ini digunakan untuk memastikan bahwa sel itu adalah sd NK. Jumlah sel NK bervariasi sesuai dengan usia.

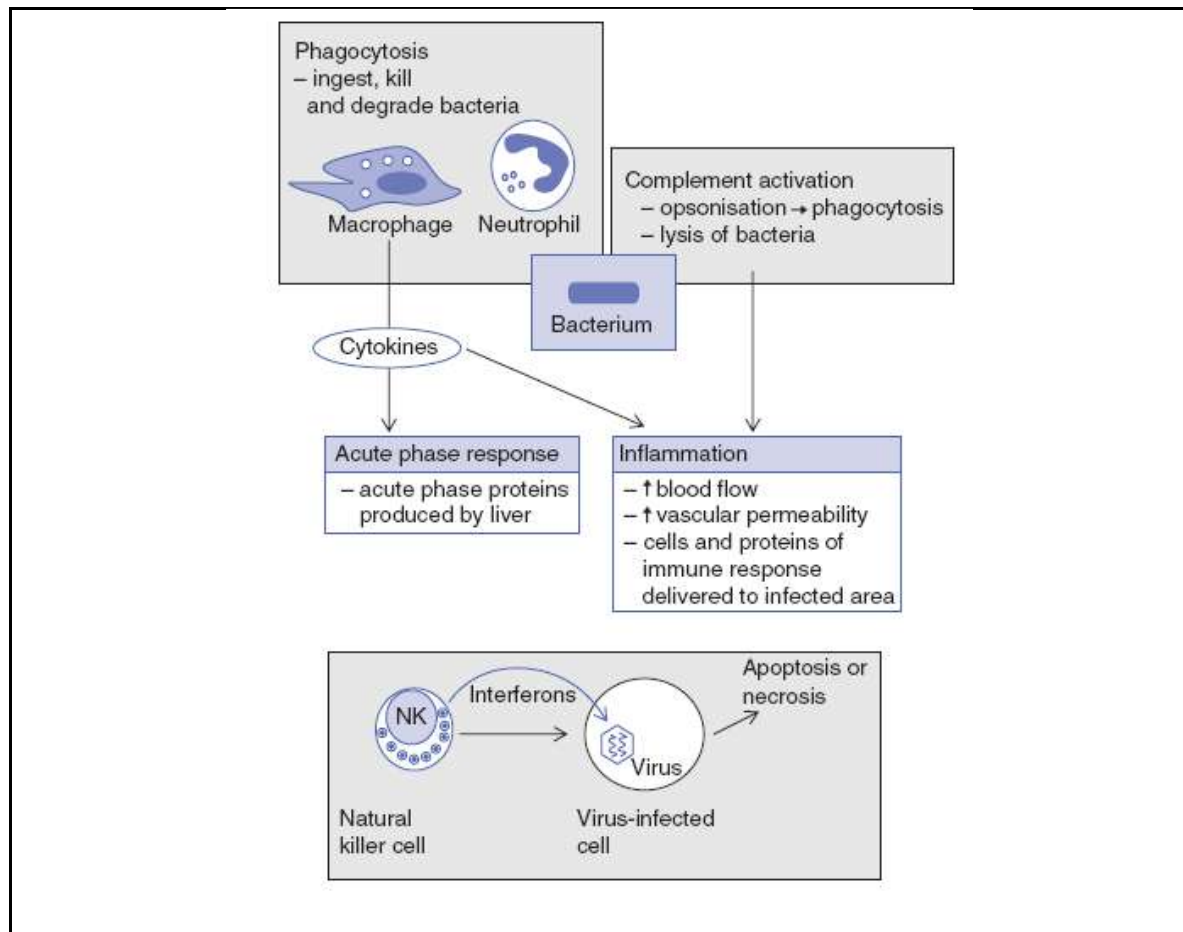
Karakteristik sel NK.

Sel NK memiliki karakteristik khusus yang membedakannya dari kelompok sel lainnya. Beberapa karakteristik sel NK tersebut adalah:

- (i) Jumlah sel NK pada bayi lebih sedikit dibanding pada orang dewasa; jumlahnya meningkat 2 kali pada usia tengah baya dibanding baru lahir.
- (ii) Populasi sel ini dapat membunuh sel sasaran secara spontan tanpa sensitisasi terlebih dahulu dan tanpa bergantung pada produk-produk MHC, karena itu disebut sel NK (natural killer).

(iii) Selain tidak dikendalikan oleh MHC, sel ini juga tidak berinteraksi dengan sel sasaran melalui reseptor T (TCR) seperti halnya sel T. Reseptor untuk MHC, akhir-akhir ini diidentifikasi sebagai c-type lectin like receptor yang spesifik untuk MHC kelas I; selain itu sel NK juga memiliki reseptor lain yaitu immunoglobulin like receptors yang dapat berfungsi sebagai penghambat pembunuhan sehingga disebut sebagai killer inhibitory receptor.

Sel NK memegang peran penting dalam pertahanan alamiah terhadap pertumbuhan sel kanker dan berbagai penyakit infeksi, khususnya infeksi virus. Sebagian besar sel NK (95%) dapat berfungsi sebagai sel pembunuh sel sasaran yang terinfeksi virus dan sel sasaran lain yang dilapisi dengan IgG sehingga sel NK berfungsi sebagai sel sitotoksik yang bergantung pada antibodi (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity* = ADCC).



Gambar 2.6. Ringkasan respon imun alamiah

Asal-usul sel NK

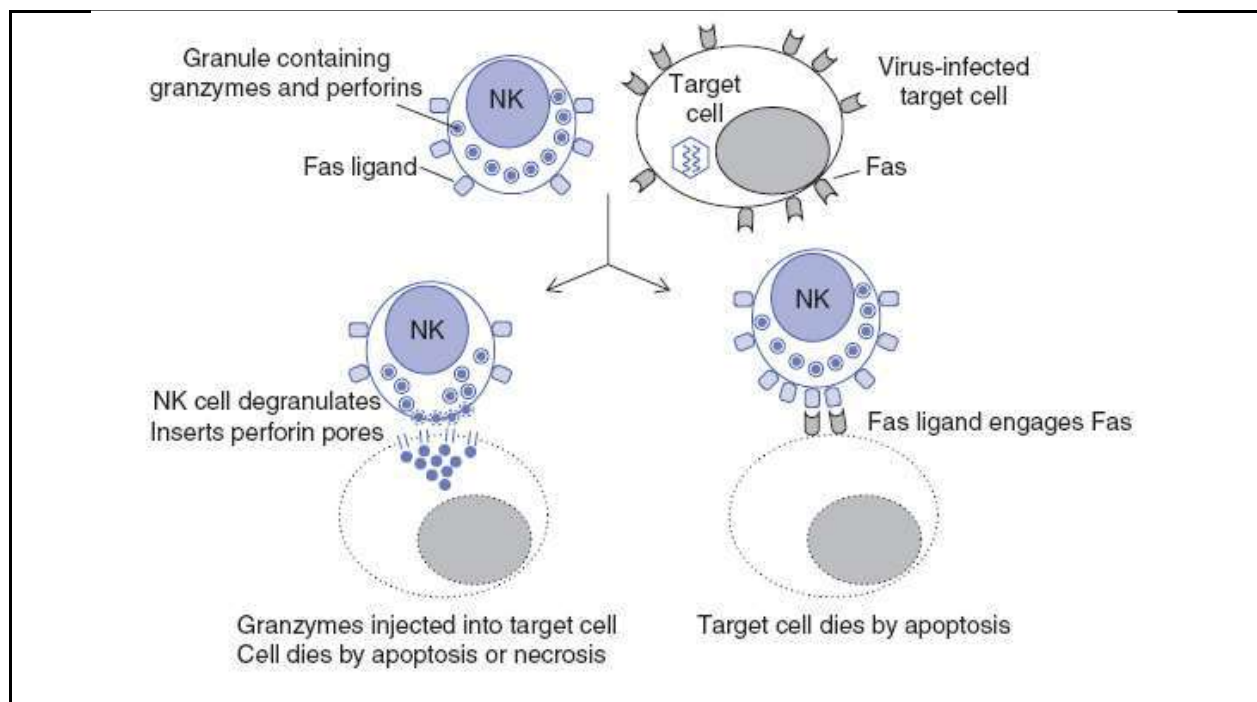
Asal-usul sel NK masih merupakan rahasia dan belum banyak diketahui. Hanya sedikit diketahui tentang asal-usul sel NK dan hubungannya dengan sel-sel lain. Diduga sel-sel ini berkembang dalam sumsum tulang, namun hingga saat ini belum ditemukan penanda permukaan bagi sel induknya. Ada dugaan bahwa sel NK dan sel T berasal dari sel induk yang sama (*common thymocyte precursor*). Apabila limfosit darah tepi atau yang berasal dari limpa dibiakkan dan diinkubasikan dengan IL-2, akan tumbuh populasi sel yang mampu membunuh semua sel sasaran, termasuk sel-sel yang resisten terhadap sel NK. Populasi sel ini yang dalam menjalankan fungsinya juga tidak dikendalikan oleh MHC disebut sel LAK

(*lymphokine activated killer*). Aktivitas sel LAK selektif untuk sel tumor atau sel yang mengekspresikan penanda permukaan yang abnormal, dan jarang sekali merusak sel normal. Sel NK juga dapat memproduksi IFN γ dan sitokin lain, misalnya IL-1 dan GM-CSF yang penting untuk hemopoiesis dan respons imun (Kresno, ; Murphy, 2012).

Mekanisme lisis sel NK

Lisis sel sasaran oleh sel NK dapat terjadi dalam waktu beberapa menit setelah paparan. Mekanisme sitolisis berlangsung dalam 4 tahap, mirip dengan sitolisis oleh sel efektor lain, yaitu:

1) Tahap pengikatan sel sasaran. Reseptor sel NK untuk pengikatan pada sel sasaran belum diketahui pasti, tetapi akhir-akhir ini ada bukti-bukti bahwa pengenalan sel sasaran terjadi melalui reseptor yang mengikat molekul semacam lektin, yang disebut NKR-PI. Ligand NKR-PI ini diekspresikan pada hampir semua jaringan normal, sehingga perlu ada mekanisme untuk mencegah lisis sel-sel normal ini oleh sel NK. Beberapa penelitian mengungkapkan peran MHC kelas I dalam melindungi sel agar tidak dilisis oleh sel NK. Molekul p58 merupakan reseptor penghambat untuk molekul HLA-C, dan NKB1 adalah reseptor penghambat untuk molekul HLA-B7.



Gambar 2.7. mekanisme lisis pada sel NK

(2) Tahap aktivasi sel efektor melalui sinyal dan transduksi sinyal dan (3) Tahap melancarkan lethal hit kepada sel sasaran. Setelah diaktivasi, terjadi polarisasi granula ke bagian sel NK di mana terjadi kontak erat dengan sel sasaran. Granula kemudian melepaskan berbagai substansi, yaitu proteinase, chondroitin sulphate, proteoglycan, dengan cara eksositosis. Sel NK juga mampu melisis sel dengan bantuan sitokin, misalnya IL-2. Di satu pihak IL-2 merupakan faktor induksi yang potent untuk produksi sitokin oleh

sd NK tetapi di lain fihak IL-2 juga merupakan faktor pertumbuhan bagi sd NK dan berfungsi meningkatkan sitotoksitas dan migrasi sd NK. Sitokin lain yang berperan meningkatkan aktivitas sel NK adalah IFN- α . Akhir-akhir ini diketahui bahwa salah satu anggota keluarga TNF, yaitu Fas, mempunyai peran penting dalam melancarkan sinyal lethal terhadap sel sasaran yang berakibat apoptosis.

(4) Tahap pelepasan sel NK dari sel sasaran dan kemudian menjalani siklus ulang apabila ada pathogen baru.

Saat ini dikenal beberapa factor yang dapat meghambat aktifitas sel NK. Di samping faktor-faktor yang dapat mengaktivasi sel NK, ada juga faktor-faktor yang menghambat lisis sel sasaran oleh sel NK antara lain prostaglandin. Prostaglandin menghambat lisis oleh sel NK dengan meningkatkan kadar cAMP. Fungsi lisis bisa juga dihambat oleh zat-zat yang menyebabkan rusaknya granula sel **NK**.

(2). Sel fagosit mononuklear

Sel fagosit mononuclear dibedakan menjadi dua jenis. Dua jenis fagosit mononuclear itu adalah monosit yang merupakan fagosit mononuclear yang bebas beredar dalam pembuluh darah dan berbagai jenis makrofag yang tinggal dalam berbagai jaringan sebagai penjaga keamanan terutama untuk jaringan dan organ vital.

Sumsum tulang menghasilkan sel induk mieloid yang kemudian berkembang menjadi sel fagosit mononuklear dan sel polimorfonuklear. Sel-sel fagosit mononuklear merupakan populasi terbanyak kedua dalam sistem imun. Sel fagosit mononuklear mempunyai 2 fungsi, yaitu pertama sebagai fagosit profesional dengan fungsi utama menghancurkan antigen dan kedua sebagai antigen presenting cells (APC) yang fungsinya menyajikan antigen kepada limfosit. Sebagai fagosit profesional sel itu menghancurkan antigen dalam fagolisosom, tetapi di lain fihak sel ini juga dapat melepaskan berbagai enzim dan isi granula ke luar sel, yang bersama-sama dengan sitokin seperti tumor necrosis factor (TNF) dapat menyebabkan kerusakan sitotoksik pada berbagai sel sasaran.

(i) Makrofag sebagai fagosit mononuklear

Makrofag merupakan fagosit profesional yang terpenting. Sebagai fagosit professional makrofag memiliki peran ganda dalam penyelenggaraan respon imun. Sel ini diproduksi di sumsum tulang dan sel induk mieloid melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna mi kemudian masuk ke dalam aliran darah sebagai monosit dan apabila sel itu meninggalkan sirkulasi dan sampai di jaringan ia mengalami berbagai perubahan tambahan dan menjadi sel matang kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag. Sel-sel ini antara lain terdapat di paru-paru sebagai makrofag alveolar, di hati sebagai sel Kupfer, melapisi sinusoid limpa dan kelenjar limfe, sebagai sel mesangial dalam glomerulus, sel mikrogliia di otak dan sel osteoklast dalam tulang.

Tabel 2.5. Jenis makrofag di berbagai jaringan

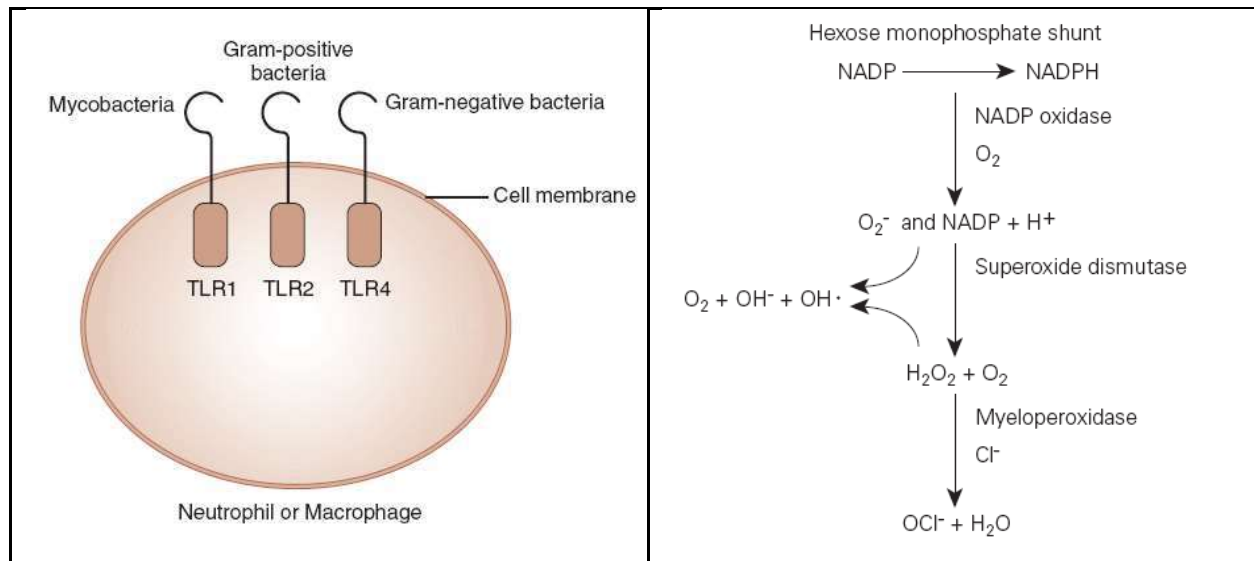
Nama	Tipe Jaringan
Makrofag alveolar	Paru
Sel kupfer	Hati

Histiosit	Jaringan ikat
Sel mikroglial	Otak
Osteoklast	Tulang
Sel mesangial	ginjal

Beberapa di antaranya berdiferensiasi menjadi sel lain misalnya sel dendritik. Masa hidup makrofag dapat mencapai beberapa bulan bahkan tahun, jadi umurnya jauh lebih panjang dibandingkan sel-sel polimorfonuklear (P) yang hanya hidup selama 2-3 hari. Di samping itu fungsinya dalam sistem imun juga berbeda.

Makrofag mempunyai peran penting dalam respons imun. Fungsi utama makrofag dalam imunitas bawaan adalah: 1). Makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme, makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang mengalami kerusakan atau mati, misalnya eritrosit yang sudah tidak viable. 2). Pengenalan makrofag terhadap substansi asing dimungkinkan oleh adanya reseptor untuk fosfolipid sedangkan fungsi sebagai sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan benda-benda asing dimungkinkan karena sel ini antara lain mempunyai sejumlah lisosom di dalam sitoplasma yang mengandung hidrolase maupun peroksidase yang merupakan enzim perusak. Selain itu makrofag juga mempunyai reseptor terhadap fragmen Fc IgG1 dan IgG3 serta IgE, dan reseptor terhadap komplemen. Adanya reseptor itu meningkatkan kemampuan sel ini untuk menghancurkan benda asing yang dilapisi oleh antibodi atau komplemen. Dengan demikian makrofag merupakan "*scavenger cells*" utama dalam tubuh.

Makrofag juga mengekspresikan MHC kelas II pada permukaannya, dan ekspresi MHC II meningkat bila makrofag diaktivasi. Hal ini penting karena di samping sebagai sel efektor, makrofag juga berfungsi menyajikan antigen kepada sel T yang dilakukannya bersama ekspresi MHC kelas II. Di samping mempunyai reseptor untuk berbagai jenis limfokin misalnya reseptor untuk migration inhibitory factor (MIF) dan IFN- γ , makrofag juga memproduksi sejumlah sitokin yang merekrut sel-sel inflamasi lain, khususnya neutrofil, dan bertanggung jawab atas berbagai dampak sistemik inflamasi misalnya demam. Di antara sitokin yang dihasilkan adalah interleukin- 1 (IL-1) yang diperlukan untuk memacu proliferasi sel T dan B, faktor pertumbuhan fibroblast dan endotel vaskular yang diperlukan untuk perbaikan jaringan yang rusak.



Gambar 2.7. Toll-like reseptor pada membran sel darah putih.

Sel fagosit memiliki reseptor untuk imunoglobulin dan untuk komponen komplemen, yang membantu dalam kontak dan dalam memulai proses pencernaan. Reseptor itu disebut toll like receptor (TLR). Toll like reseptor ada sejumlah 11 macam. Masing-masing dari 11 Toll-like reseptor yang berbeda mengenali berbagai produk patogen yang berbeda. Beberapa contoh yang ditampilkan di sini. TLR1 mengenali lipoprotein yang ditemukan di mycobacteria, TLR2 mengikat peptidoglikan yang terdapat pada bakteri gram-positif, TLR4 mengidentifikasi lipopolisakarida yang terdapat pada bakteri gram negatif. Ikatan TLR dengan antigen ditingkatkan dengan adanya opsonins, istilah yang berasal dari kata Yunani yang berarti "untuk mempersiapkan makan." Opsonins adalah protein serum yang melekat pada zat asing dan membantu mempersiapkan fagositosis. Protein C-reaktif, komponen komplemen, dan antibodi semua opsonins penting. Opsonins dapat bertindak dengan menetralkan muatan permukaan pada partikel asing, sehingga lebih mudah bagi sel untuk mendekati satu sama lain.

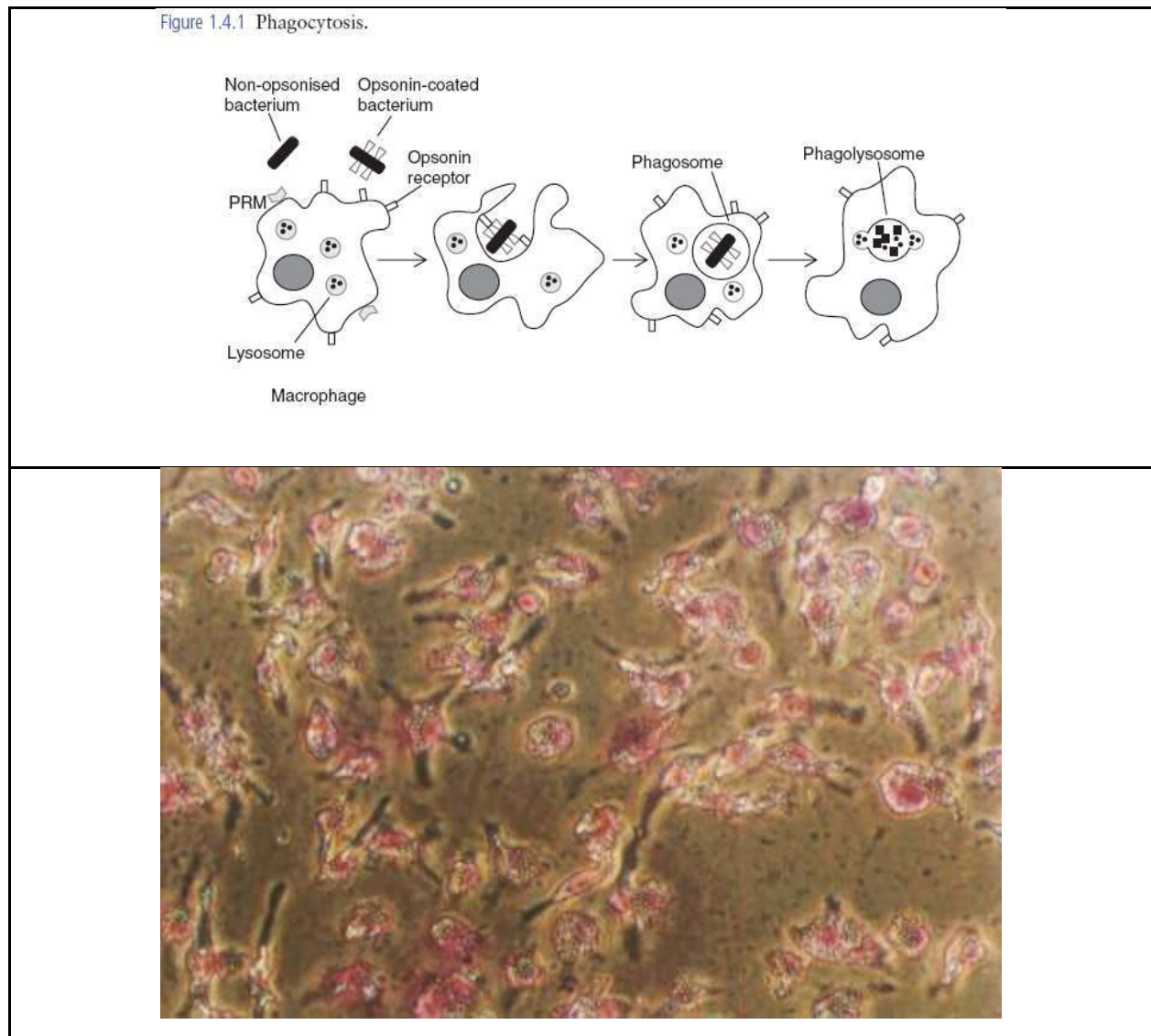
(ii). Monosit sebagai fagosit mononuclear

Monosit merupakan "wondering" fagosit mononuclear yang senantiasa beredar dalam aliran darah. Karakteristik, sel induk dan aktifitas biologis serta mekanisme killing monosit tidak berbeda dengan makrofag.

Mekanisme killing oleh fagosit mononuclear

Setelah terjadi lekatan antara makrofag/monosit dengan partikel antigen, sitoplasma sel mengalir di sekitar partikel dan terjadi pencaplokan. Peningkatan konsumsi oksigen, yang dikenal sebagai "oxidative burst" atau ledakan oksidasi, terjadi di dalam sel bersamaan dengan aktifitas pseudopodia menyelimuti partikel antigen masuk dalam vakuola. Struktur yang terbentuk dikenal sebagai phagosome. Phagosome secara bertahap bergerak menuju pusat sel. Selanjutnya, terjadi kontak antara fagosom dengan granula sitoplasma, dan berakhir dengan terjadinya fusi antara granula sitoplasma dengan phagosome sehingga terbentuk phagolysosome. Granul sitoplasma kemudian melepaskan isinya, dan proses pencernaan terjadi. Setiap material tercerna dikeluarkan dari sel dengan eksositosis. Proses "pembunuhan" atau killing mikroorganisme sebenarnya sangat tergantung pada oksigen. Sel yang

beristirahat memperoleh energi dari glikolisis anaerob, namun ketika fagositosis dipicu, ledakan oksidasi menghasilkan energi yang lebih besar melalui metabolisme oksidatif.



Gambar 2.8. Mekanisme fagositosis makrofag dan contoh makrofag dengan partikel lateks yang difagositosis

(iii). Sel-sel polimorfonuklear (PMN)

Sel-sel polimorfonuklear (PMN) berasal dari sel induk mieloid, dan merupakan 60-70% dan jumlah leukosit dalam sirkulasi darah, walaupun sel-sel itu dapat juga dijumpai ekstrasvaskular. Sel PMN mempunyai inti yang terbagi atas beberapa lobul, dan dalam sitoplasma terdapat 3 macam granula yaitu granula primer, sekunder dan tertier. Granula primer merupakan granula azurofilik yang mengandung mieloperoksidase, lisozim dan sejumlah protein bermuatan positif(kationic). Granula sekunder mengandung laktoferin, lisozim dan protein pengikat B-12, sedangkan granula tertier mengandung lisozom dan hidrolase asam. Granula mi penting sekali dalam proses pembunuhan bakteri dan reaksi imunologik yang lain.²⁸ Bersama-

sama dengan makrofag, PMN merupakan garis pertahanan terdepan dan melindungi tubuh dengan menyingkirkan mikroorganisme yang masuk. Sel-sel ini sering disebut sel-sel inflamasi karena ia berperan penting pada proses inflamasi. Sel PMN dapat melekat dan menembus sel endotel yang melapisi pembuluh darah. Termasuk dalam golongan PMN adalah neutrofil, eosinofil dan basofil.

Tabel 2.7. Komponen seluler sistem imun alami

Table 1.10 Cells of natural immunity

	Function	Structure characteristics	Membrane marker
Neutrophils	Phagocytosis, intracellular killing, inflammation and tissue damage	Characteristic nucleus and cytoplasm	CD67
Macrophages	Phagocytosis, intracellular and extracellular killing, tissue repair, antigen presentation for specific immune response	Characteristic nucleus	CD14
Natural killer (NK) cells	Kill infected cells and malignant cells; LAK cells kill transformed cells and malignant cells	Also known as large granular lymphocytes (LGL); activated by IL-2 and IFN to become LAK cells	CD56, CD16
K cells	Recognize antibody-coated targets	Morphologically undefined	Could be NK cells (IgG), macrophages (IgG), eosinophils (IgE) or other cells (IgG)

Neutrofil

Hampir 90% dan granulosit dalam sirkulasi terdiri atas neutrofil. Masa hidupnya dalam aliran darah adalah sekitar 4-8 jam tetapi dalam jaringan sel itu dapat hidup lebih lama. Neutrofil bereaksi cepat terhadap rangsangan, dapat bergerak menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang antara lain dilepaskan oleh komplemen atau limfosit teraktivasi. Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respons imun nonspesifik dengan melakukan fagositosis serta membunuh atau menyingkirkan mikroorganisme yang masuk. Fungsi ini didukung dan ditingkatkan oleh komplemen atau antibodi, dan untuk mengikat komplemen dan antibodi neutrofil mempunyai reseptor untuk Fc-IgG maupun reseptor untuk C3b dan C3d. Neutrofil mempunyai granula yang berisi enzim-enzim perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat menyulut reaksi inflamasi bila dilepaskan.'

(d). Granulosit

(i) Eosinofil

Dalam darah perifer orang normal terdapat eosinofil dalam jumlah 2-5% dan jumlah leukosit. Sel ini dapat dibedakan dari sel lain karena mempunyai granula berwarna merah jingga yang berisi protein basa dan enzim perusak. Eosinofil terutama efektif dalam menyingkirkan antigen yang merangsang pembentukan IgE. Sel ini mempunyai reseptor untuk IgE dan dapat melekat erat pada partikel yang dilapisi IgG. Eosinofil juga terdapat dalam jumlah banyak pada tempat-tempat reaksi alergi; dalam konteks ini eosinofil turut bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan inflamasi. Pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil dirangsang oleh sitokin yang diproduksi oleh sel T, yaitu IL-5, dan aktivasi sel T menyebabkan akumulasi eosinofil di tempat-tempat infestasi parasit dan reaksi alergi.

Eosinofil bergerak ke arah sel sasaran karena rangsangan mediator yang diproduksi oleh sel T, mastosit dan basofil, yang disebut *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECF-A). Sebagian eosinofil mempunyai reseptor untuk Fc dan C3b yang memungkinkan sel tersebut melekat pada sel sasaran, misalnya parasit atau cacing, yang dilapisi antibodi atau komplemen. Aktivasi eosinofil melalui reseptor-reseptor ini menghasilkan *respiratory burst* dan pelepasan *major basic protein* (MBP) serta protein bermuatan positif (kation) yang dapat merusak membran sel sasaran berukuran besar yang tidak dapat dihancurkan dengan cara fagositosis. Di lain pihak, kalau mendapat rangsangan yang sesuai eosinofil menjadi aktif melepaskan berbagai enzim yang dapat menghancurkan berbagai mediator yang dilepaskan oleh basofil atau mastosit, antara lain histaminase yang dapat merusak histamin, dan aryl sulphatase yang dapat menghancurkan leukotrien LTC₄, LTD₄ serta LTE₄ (leukotrien dahulu dikenal dengan nama slow reacting substance of anaphylaxis = SRS-A). Karena itu eosinofil, selain merusak sel sasaran, juga diduga berfungsi mengendalikan atau mengurangi reaksi hipersensitivitas.

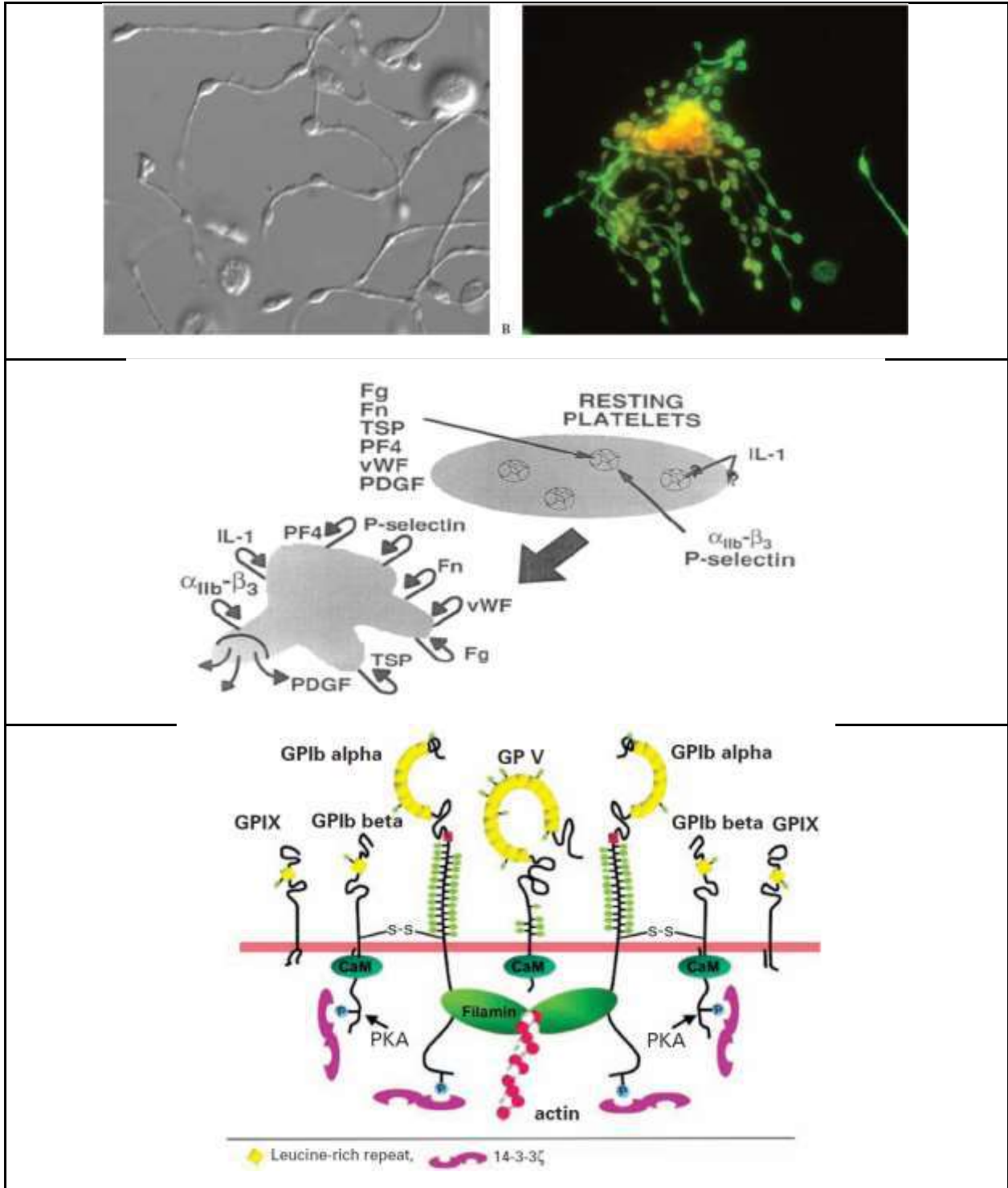
(ii). Basofil dan mastosit

Jumlah basofil dalam sirkulasi hanya sedikit, yaitu 0,2% dan jumlah leukosit. Sel ini ditandai oleh inti dengan 2 lobus dan mempunyai granula intrasitoplasmik berwarna ungu yang berisi heparin, SRS-A dan ECF-A. Dibandingkan dengan basofil, mastosit yang umumnya terdapat dalam jaringan dan epitel mukosa, mempunyai inti berlobus tunggal dan granula basofil yang berjumlah lebih banyak dan berukuran lebih kecil. Kedua jenis sel mempunyai fungsi yang sama walaupun diduga berasal dan cikal bakal yang berbeda. Kedua jenis sel memiliki reseptor untuk fragmen Fc, IgG dan IgE, tetapi di samping itu mastosit juga mempunyai reseptor untuk C3b. Atas rangsangan alergen yang bereaksi dengan IgE yang melekat pada sel melalui reseptor untuk Fc, sel-sel itu dapat melepaskan berbagai mediator dan mengakibatkan reaksi anafilaktik.

e. Trombosit

Trombosit merupakan komponen sel darah yang bertanggung jawab pada hemostasis. Sebagaimana komponen seluler lain dalam darah, trombosit juga berasal dari sel induk mieloid. Trombosit terutama berfungsi dalam proses pembekuan darah tetapi selain itu ia juga terlibat dalam reaksi inflamasi. Trombosit mempunyai reseptor untuk Fc IgG serta reseptor untuk MHC kelas I. Sel-sel ini dapat melekat dan menggumpal pada permukaan endotel yang rusak sambil melepaskan mediator yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan mengaktifkan komplemen. Akibatnya adalah dilepaskannya faktor kemotaktik yang menarik leukosit ke tempat tersebut.

Secara morfologis trombosit memiliki ukuran paling kecil diantara sel darah lainnya. Pada permukaan trombosit terdapat reseptor khusus untuk benang-benang kolagen endotel dinding pembuluh yang disebut dengan **glycoprotein Ia/IIa surface receptors**. Reseptor ini akan segera berikatan dengan benang kolagen vaskuler apabila ada endotel vaskuler yang mengalami kerusakan. Adesi trombosit dengan benang kolagen vaskuler diperkuat oleh adanya **von Willebrand factor** (vWF) yang biasa dikeluarkan oleh endotel atau platelet apabila aktif. Faktor von Willebrand membentuk ikatan tambahan yang menghubungkan antara glycoprotein Ib/IX/V platelet dengan benang kolagen endotel vaskuler.

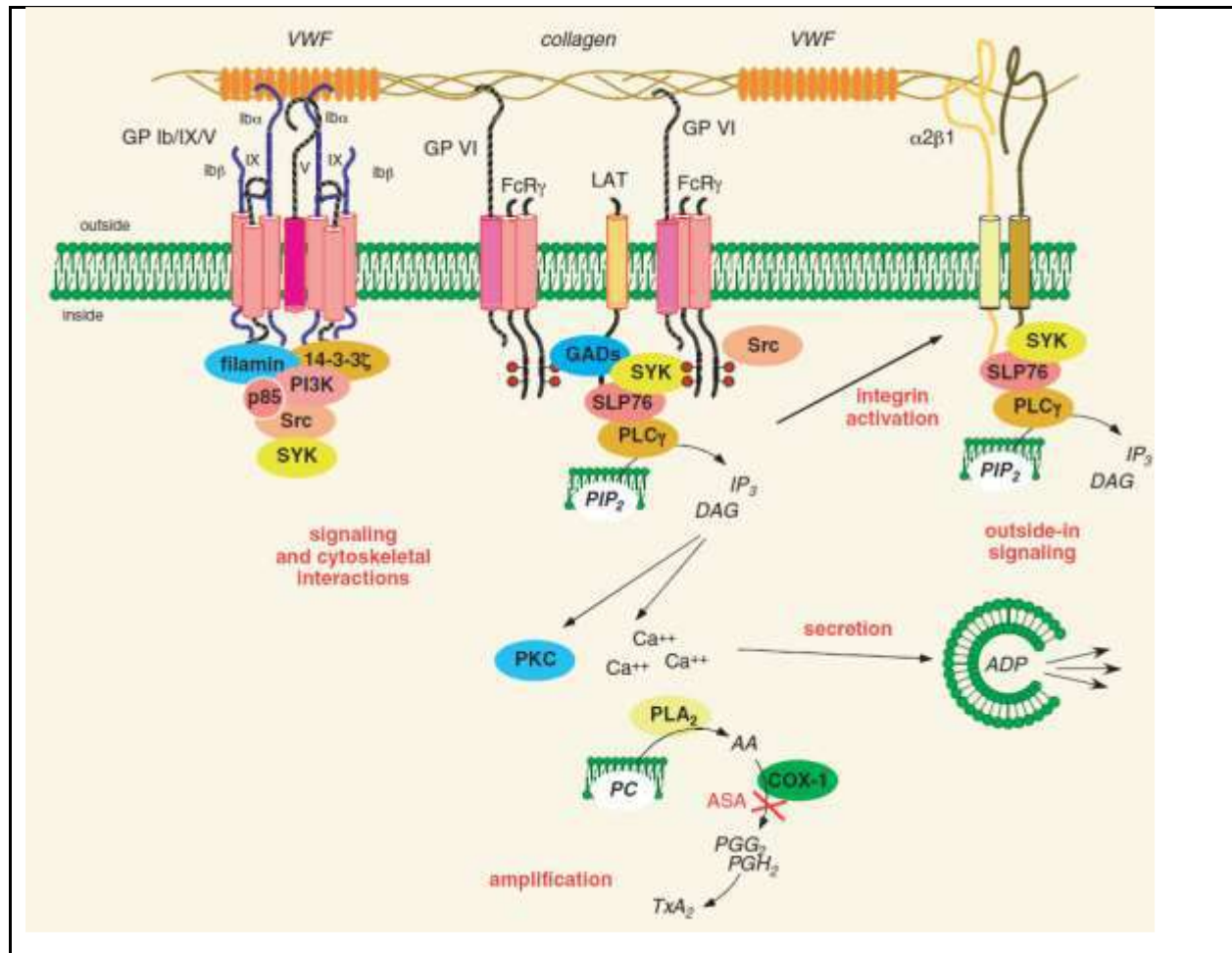


Gambar 2.9. Morfologi, petanda permukaan serta glikoprotein yang merupakan reseptor permukaan utama pada platelet.

Platelet aktif akan melepaskan granula yang dikandungnya ke dalam plasma darah. Platelet memiliki kandungan granula antara lain adenosine diphosphat ([ADP](#)), [serotonin](#), [platelet-activating factor](#) (PAF), [vWF](#), [platelet factor 4](#), dan [thromboxane A₂](#) (TXA₂), yang mampu mengaktifkan platelet

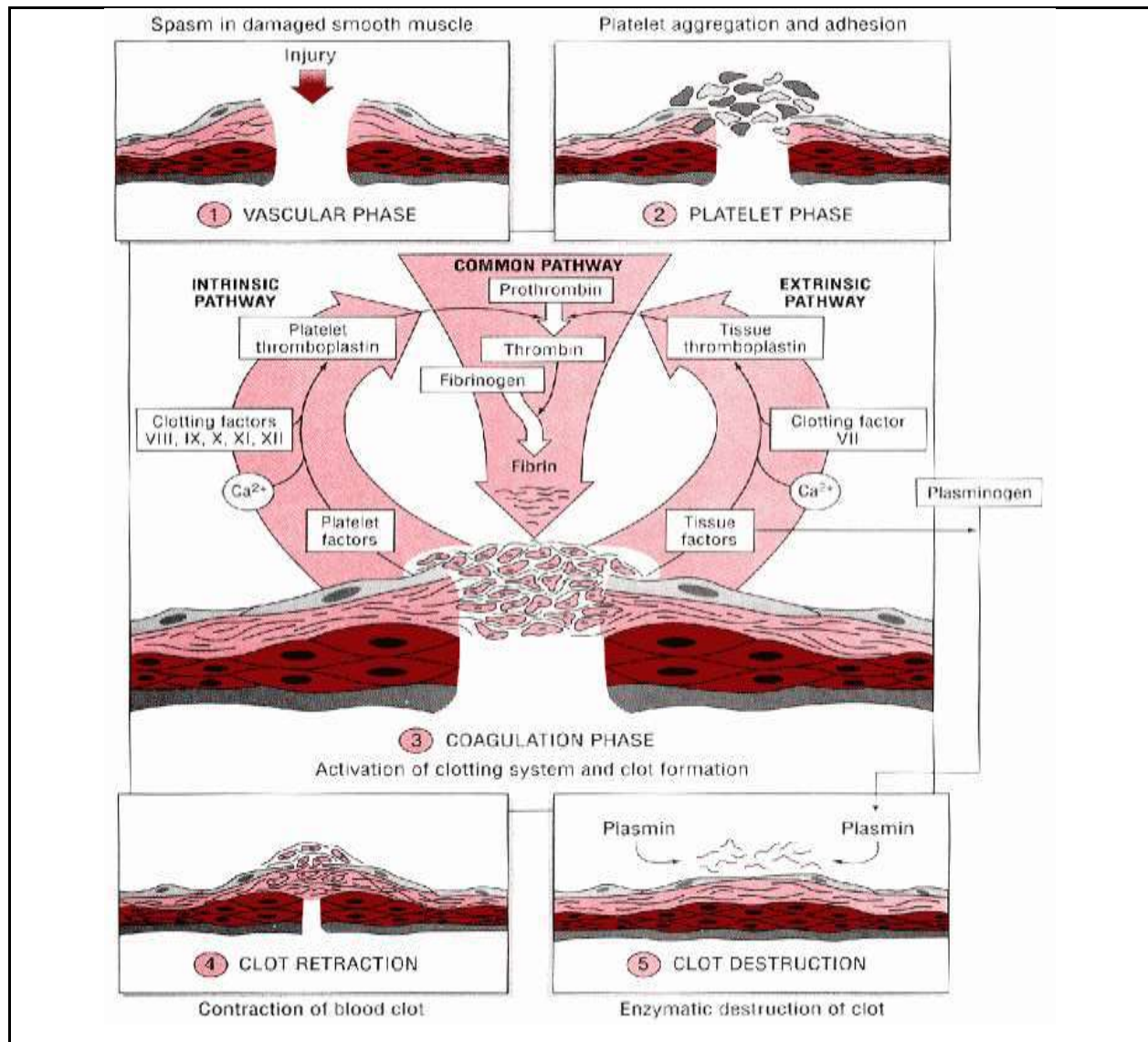
lainnya. Isi granula berinteraksi dengan kompleks reseptor protein G dan mengaktifkan **G_q-linked protein receptor cascade**, akhirnya terjadi peningkatan konsentrasi calcium di dalam sitosol platelet. Kalsium kemudian mengaktifkan **protein kinase C** (PKC), dimana apabila PKC aktif kemudian akan mengaktifkan **phospholipase A₂** (PLA₂). PLA₂ kemudian memodifikasi **integrin membrane glycoprotein IIb/IIIa**, meningkatkan afinitas integrin glikoprotein IIb/IIIa membrane terhadap **fibrinogen**.

Platelet yang aktif disamping mencurahkan granula juga mengalami perubahan bentuk dari yang semula berbentuk spherical menjadi stellate, dan terjadi cross-link antara fibrinogen dengan glycoprotein IIb/IIIa yang menghasilkan agregasi antar platelet.



Gambar 2.10. Jalur aktivasi platelet

Sebagai salah satu komponen seluler system imun, trombosit mempunyai reseptor untuk Fc IgG serta reseptor untuk MHC kelas I yang bermanfaat pada respon imun alami, aktivasi inflamasi dan aktivasi system komplemen. Platelet menghasilkan beberapa sitokin untuk menunjang fungsinya.



Gambar 2.11. Tahapan penutupan luka oleh platelet.

Sel-sel trombosit dapat melekat dan menggumpal pada permukaan endotel yang rusak sambil melepaskan mediator yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan mengaktifasi komplemen. Akibatnya adalah dilepaskannya faktor kemotaktik yang menarik leukosit ke tempat tersebut.

BAB II

PERAN SISTEM IMUN ALAMI DAN INISIASI RESPON IMUN ADAPTIF

A. Fagosit antara Fagositosis dan Antigen presenting cells (APC)

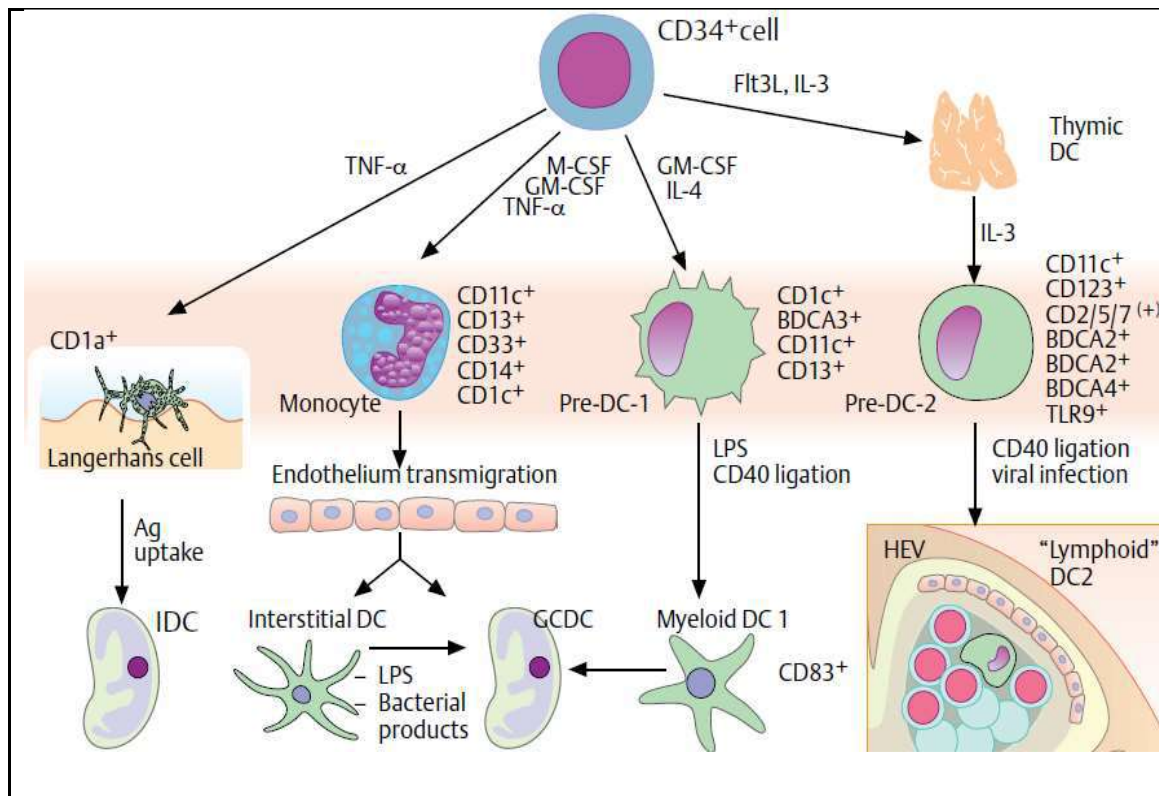
Sel-sel ini berfungsi menyajikan antigen kepada sel limfoid yang tersensitisasi. Agar supaya antigen dapat dikenal oleh sel limfoid, penyajian antigen yang telah diproses dilakukan bersama atau melalui ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel.

1. Makrofag/monosit sebagai APC

Makrofag, di samping berfungsi sebagai fagosit profesional seperti disebut di atas, merupakan APC yang pertama diketahui. Monosit atau makrofag kedua-duanya dapat dijumpai dalam sirkulasi maupun dalam jaringan, dan bersama-sama dengan sel polimorfonuklear (PMN) (netrofil, basofil, eosinofil) melawan zat-zat asing yang patogen. Makrofag mampu menelan antigen yang berbentuk partikel maupun yang larut, kemudian memprosesnya dengan cara degradasi, denaturasi atau modifikasi, dan selanjutnya menyajikan fragmen-fragmen antigen tersebut kepada sel T.

2. Sel dendritik (SD) sebagai APC





Selain makrofag masih ada beberapa sel lain yang dapat bertindak sebagai APC sebagaimana disajikan pada Gambar 24.



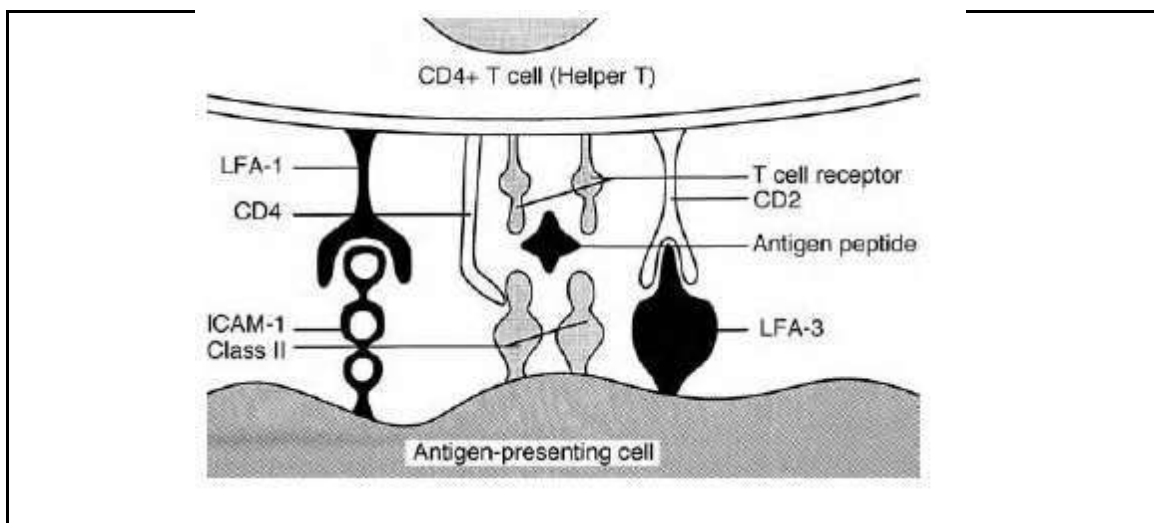
Gambar 2.12. Perkembangan makrofag dan diferensiasi menjadi sel dendritik sebagai APC

Dalam garis besar semua sel yang mengekspresikan MHC kelas II dapat bertindak sebagai APC, misalnya sel-sel dendritik, Kupfer, Langerhans, endotel, fibroblast dan sd B. Di antara sel-sel di atas, sel dendritik, makrofag dan sel B merupakan APC yang terpenting bahkan sel dendritik folikular mampu menyajikan antigen natif dalam bentuk kompleks imun tanpa memprosesnya terlebih dahulu. Diduga sel-sel itu bertindak sebagai tempat menampung antigen natif atau kompleks antigen antibodi. Antigen atau kompleks antigen-antibodi melekat pada permukaan sel dendritik folikular tanpa diproses lebih lanjut. Jenis sel dendritik dan karakteristiknya masing-masing disajikan pada Tabel 2.9.

Tabel 2.8. Jenis dan karakteristik sel dendritik

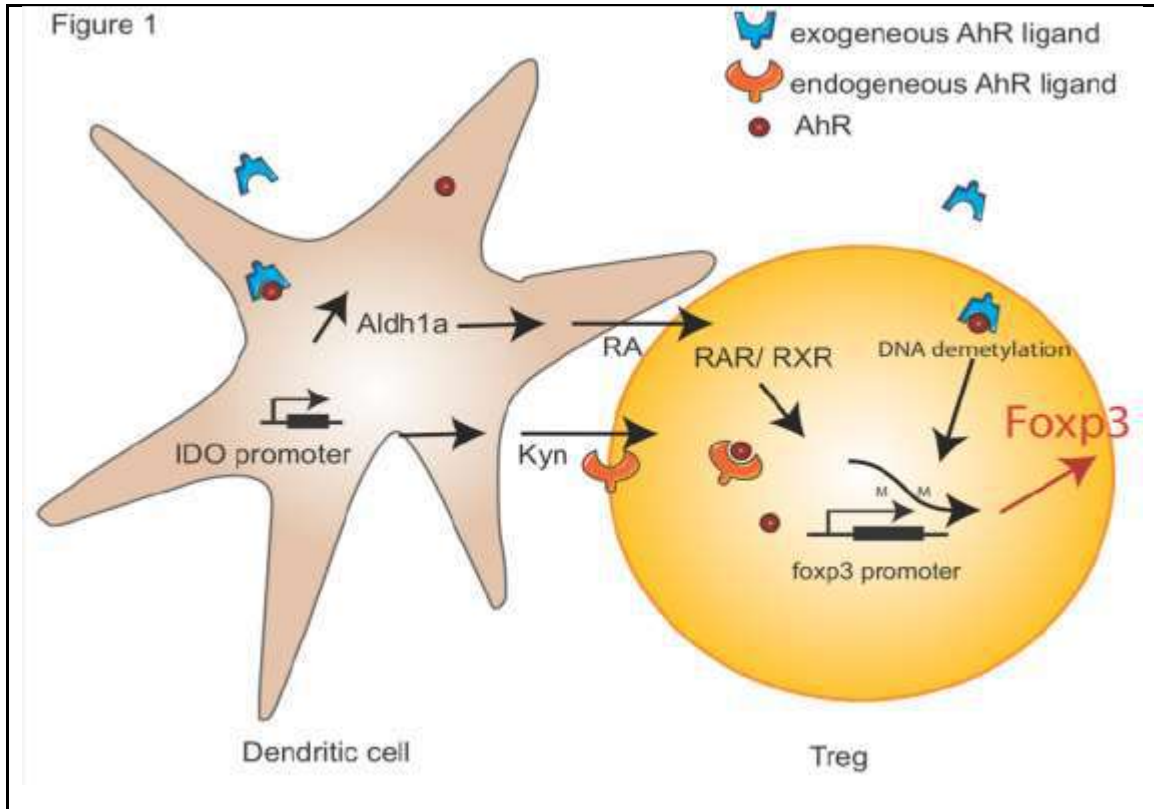
				Costimulatory molecules	Fc/3 receptors	MHC class II	Present to:
Interdigitating dendritic cells		Paracortex of lymph node	Mobile	++	+	++	T cells
Langerhans' cells		Skin	Mobile	-	+	++	T cells
Veiled cells		Lymph	Mobile	-	+	++	T cells
Follicular dendritic cells		Lymph node follicles	Static	-	+	-	B cells
Macrophages		Lymph node medulla	Mobile	-*	+	++	T and B cells
		Liver (Kupffer cells)	Static	-*	+	++	
		Brain (astrocytes)	Static	-*?	+	++	
B cell (especially if activated)		Lymphoid tissue	Mobile	-*	Surface immunoglobulin	+	T cells

* Appears on activation



Gambar 2.12. Interaksi APC dengan sel T dalam menyajikan antigen

Beberapa hasil penelitian *in vitro* membuktikan bahwa sel dendritik merupakan APC pertama yang mengaktivasi sel T pada hewan percobaan yang belum pernah tersensitisasi, dan bahwa makrofag dan sel B hanya menyajikan antigen kepada sel T yang teraktivasi atau sel T memory.



Gambar 2.13. Perubahan karakteristik oleh pengaruh dendritik (AhR ligand eksogen dan endogen) dalam mengarahkan perkembangan kearah Treg

Kemampuan sel menyajikan antigen bergantung pada banyak faktor, termasuk di antaranya bagaimana sel itu menangkap (*take up*) antigen dan memprosesnya dan selanjutnya mengekspresikan antigen yang telah diproses pada permukaan sel bersama-sama dengan MHC kelas II. Produksi sitokin oleh APC dan sel-sel yang berada di dekatnya maupun ekspresi molekul adhesi mempunyai peran penting. Selain itu, saat (*momentum*) sinyal rangsangan dilancarkan juga penting untuk menentukan apakah yang terjadi adalah aktivasi atau toleransi.

BAB III

SISTEM KOMPLEMEN

Tujuan :

Dapat menjelaskan pengertian, fungsi dan kedudukan system komplemen.

Dapat menjelaskan karakteristik dan mekanisme aktivasi komplemen jalur klasik

Dapat menjelaskan karakteristik dan mekanisme aktivasi komplemen jalur alternative

Dapat menjelaskan bentuk-bentuk kelainan imunologis akibat gangguan fungsi system komplemen

Dapat menjelaskan peran dan perkembangan terkini system komplemen dalam bidang pengobatan dan kesehatan

PENDAHULUAN

Sistem komplemen ditemukan pada akhir abad ke-19 sebagai suatu sistem humoral yang nonspesifik dalam serum yang dapat menyebabkan kematian mikroorganisme. Pada saat ditemukan, orang belum mengetahui dengan pasti identitas antibody dalam serum, apalagi tentang adanya sistem komplemen secara rinci. Diketahui adanya sistem komplemen di samping sistem imunitas humoral yang bersifat spesifik yaitu antibody setelah orang membandingkan efek serum normal dan serum imun terhadap serum yang dipanaskan sebagai 56°C atau lebih.

Apabila serum normal dipanaskan lebih dari 56°C maka akan kehilangan sama sekali efek penghancuran terhadap bakteri. Demikianlah pula serum imun yang semula telah mempunyai pengaruh lebih efektif terhadap bakteri apabila dipanasi dengan suhu yang sama, maka efeknya akan menurun. Oleh Bordet yang melihat fenomena ini disimpulkan bahwa dalam serum terdapat 2 komponen yang masing-masing bersifat termostabil dan termolabil. Komponen termostabil yang diperoleh melalui imunisasi ia namakan amboseptor, yang tidak lain menurut konsep sekarang adalah antibody. Sedangkan komponen lain yang bersifat termolabil karena dianggap sebagai "pelengkap" ia namakan komplemen.

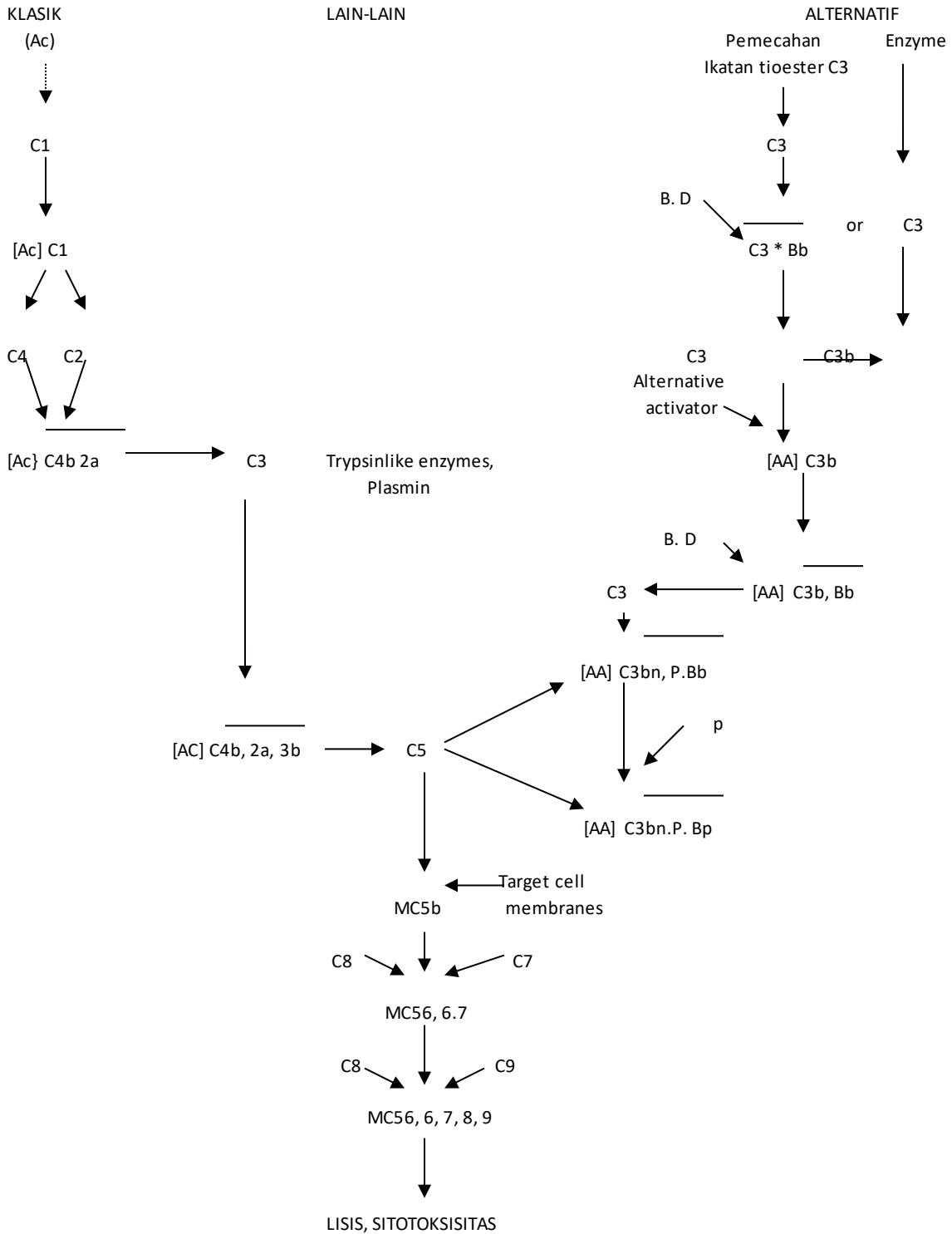
Komplemen sebenarnya merupakan sistem enzimatis yang berbentuk sebagai protein dalam serum yang akan mempunyai efek apabila telah mengalami aktivasi. Hal ini agaknya berbeda dengan proses efektor dari antibody yang tidak memerlukan aktivasi sebelumnya.

Sejak awal tahun 1950 telah ditemukan adanya 2 mekanisme atau lintasan reaksi yang berjalan sejajar namun berdiri sendiri pada mekanisme aktivasinya. Mekanisme aktivasi ini dinamakan sebagai lintasan klasik (ditemukan lebih dahulu) dan lintasan alternatif atau lintasan properdin.

LINTASAN KLASIK

Lintasan klasik melibatkan komponen yang terdiri atas molekul polipeptida yang masing-masing diberi nama dengan lambang huruf C dengan tambahan angka 1 sampai 9 sesuai dengan urutan penemuan komponen bersangkutan, misalnya C1, C2, C3, sampai C9.

Oleh pengaruh enzimatis dari komponen yang menjadi akhir aktif, maka komponen yang berfungsi sebagai substrat akan pecah menjadi 2 atau lebih molekul yang tidak sama besarnya. Biasanya pecahan molekul yang lebih kecil diberi tambahan huruf a dan pecahan yang lebih besar diberi tambahan b, kecuali untuk komponen C2a lebih besar dari C2b. Namun akhir-akhir ini banyak penulis yang menggunakan lambang C2b untuk pecahan molekul C2 yang lebih besar, walaupun hal ini belum mendapat pengesahan dari WHO. Pada buku ini masih digunakan cara penulisan lama. Untuk membedakan komponen yang telah menjadi aktif, maka pada bagian atas lambangnya diberi garis, misalnya C3b atau C5b diartikan bahwa komponen tersebut berbentuk sebagai enzim aktif. Komponen atau pecehannya dapat bergabung menjadi molekul baru, misalnya C4b2a yang berarti kompleks molekul yang berasal dari C4b dan C2a.



Gambar 3-1. Bagan lintasan klasik (kiri), alternative (kanan) dan lain-lain (tengah) dari system komplemen. P = properdin.

Mekanisme aktivasi

Aktivasi system komplemen bukanlah merupakan peristiwa tunggal, melainkan suatu proses dinamis yang memungkinkan protein-protein komponennannya mengadakan interaksi sehingga menghasilkan system yang terpadu.

Aktivasi lintasan klasik dapat bersifat imunologik karena aktivatornya berupa kompleks imun atau agregat immunoglobulin. Immunoglobulin yang dapat bertindak sebagai activator adalah IgG₁, IgG₂, IgG₃ dan IgM. Sedangkan activator yang bersifat nonimunologik dapat berbentuk sejumlah zat termasuk DNA, protein C-reaktif, membrane sel tertentu misalnya lipopolisakarida (LPS) dan enzim yang mirip tripsin. Seperti juga pada proses respons imun, lintasan reaksi komplemen dibedakan dalam lengan aferen dan lengan eferen. Aktivator akan mulai pada lengan aferen.

Tabel 3-1. Aktivator system komplemen

Aktivator	Klasik	Alternatif
Imunologik	IgG ₁ , IgG ₂ , IgG ₃ dan IgM bentuk agregat atau komp. imun	IgA dan IgG
Nonimunologik	Tripsin DNA, Prot. A stafilokokus Prot. C reaktif	Tripsin, LPS Polisakarida tumbuhan dan hewan

Aktivasi lengan aferen melibatkan komponen C1, C2, C3 dan C4. Proses pada lengan aferen diawali dengan aktivasi komponen C1 setelah terjadi ikatan dengan activator.

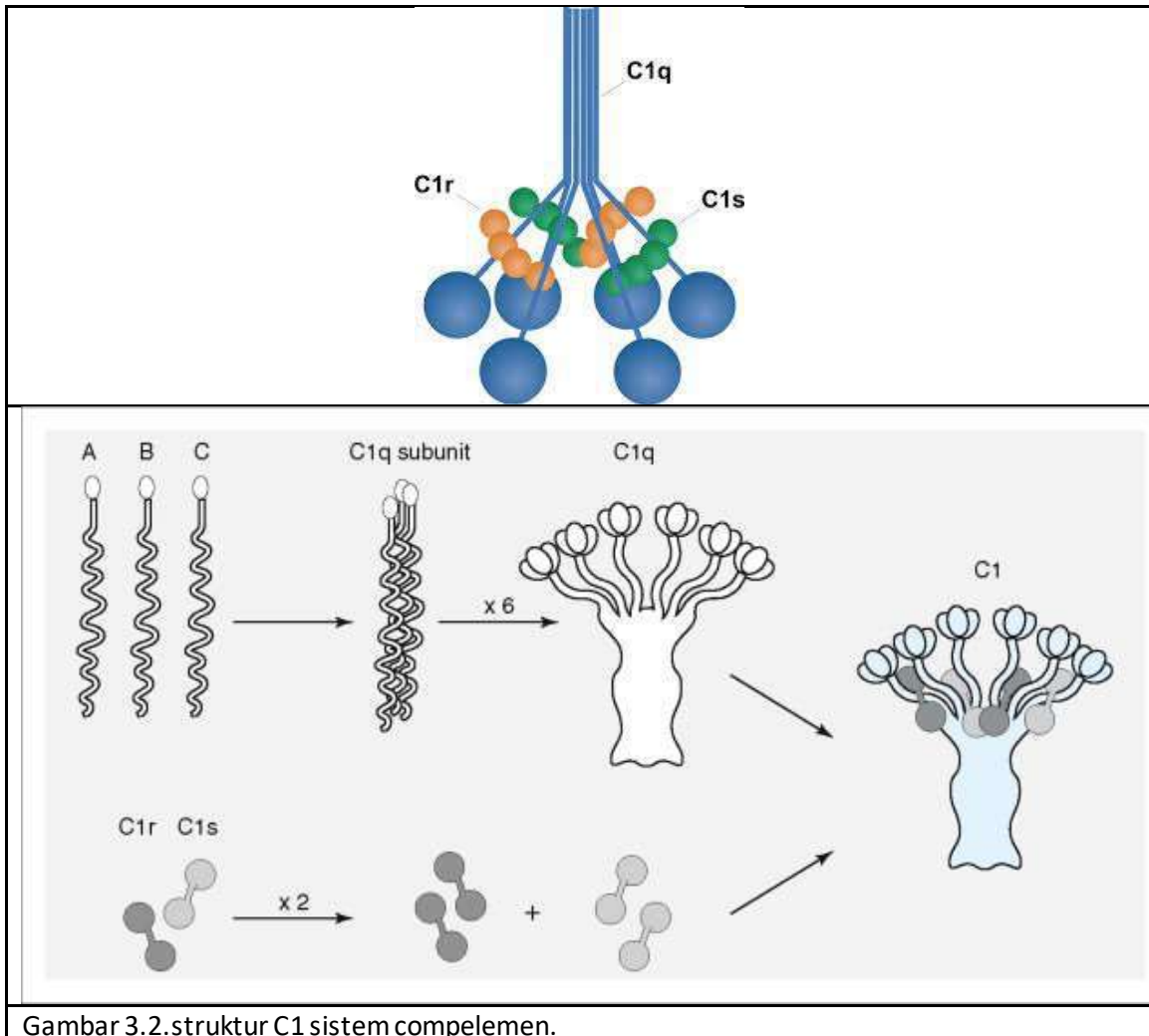
C1 :

Komponen C1 terdiri atas 3 gugus protein yang masing-masing dinamakan C1q, C1r dan C1s yang ikatannya sangat erat apabila terdapat ion C1⁺⁺. Untuk melepaskan ikatannya cukup dengan menghilangkan ion Ca⁺⁺ dari lingkungannya. Seluruh susunan C1 sebenarnya terdiri atas sebuah molekul C1q, 1 buah molekul C1r dan 4 buah molekul C1s (Gambar 11-2).

Molekul C1q mempunyai BM 400 kd dengan struktur mirip serabut kolagen. Secara lebih rinci, molekul C1q terdiri atas 18 rantai polipeptida yang masing-masing dibedakan dalam 3 bagian struktur. Di bagian perifer ke-18 rantai polipeptida tersebut bergabung dalam 6 berkas struktur globulin pada ujungnya, sedang 6 berkas fibriler menuju pusat dan bergabung dalam struktur sentral yang berbentuk batang. Enam buah struktur globulin tersebut mampu mengikat molekul Fc dari molekul IgG atau IgM.

Molekul C1r merupakan β-globulin dengan BM 190 kd. Pada saat terjadi ikatan antara activator dan C1 melalui C1q terbentuklah kompleks [Ac]C1 yang menimbulkan kemampuan

aktivitas enzimatik dari C1r sehingga C1s menjadi aktif pula. Integritas makromolekul dan ion Ca^{++} masih dibutuhkan untuk pengikatan tersebut.



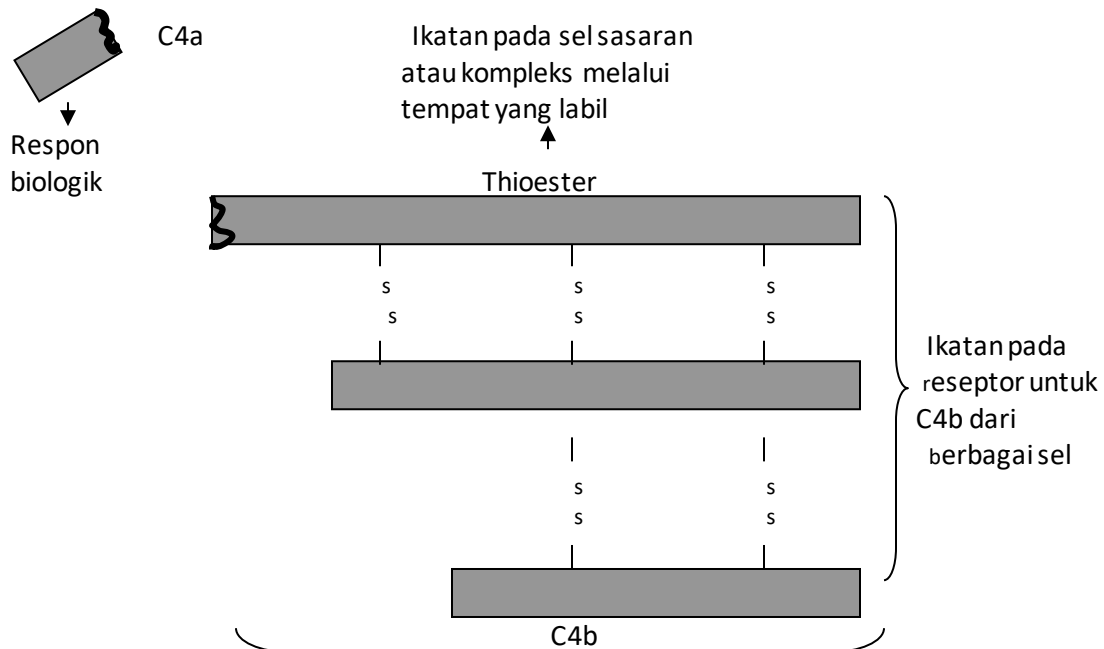
Gambar 3.2.struktur C1 sistem complemen.

C1s merupakan α -globulin dengan BM 97 kd. Aktivitas enzimatik C1s timbul apabila ikatan peptide tunggal dalam molekul C1s terlepas oleh C1r. Dengan terbentuknya enzim C1s, maka berakhir fase inisial lintasan klasik dari system komplemen. Selanjutnya zat-zat seperti activator, C1q dan C1r tidak diperlukan lagi untuk berlangsungnya proses berikutnya, yaitu pembentukan enzim [Ac] C4b2a pada permukaan activator. [Ac] C4b2a terbentuk dari kedua fragmen besar pecah C2 dan C4.

C4 :

Komponen C4 merupakan molekul β -globulin dengan BM 206 kd. Pembentukan kompleks bimolekuler C4b2a terjadi setelah masing-masing molekul C4 dan C2 pecah. C1 membelah molekul

C4 yang terdiri atas 3 rantai, menjadi molekul C4a yang jauh lebih kecil dari C4b. C4a yang berasal dari rantai α memiliki aktivitas biologik sebagai anafilaktoksin (Gambar 11-3).



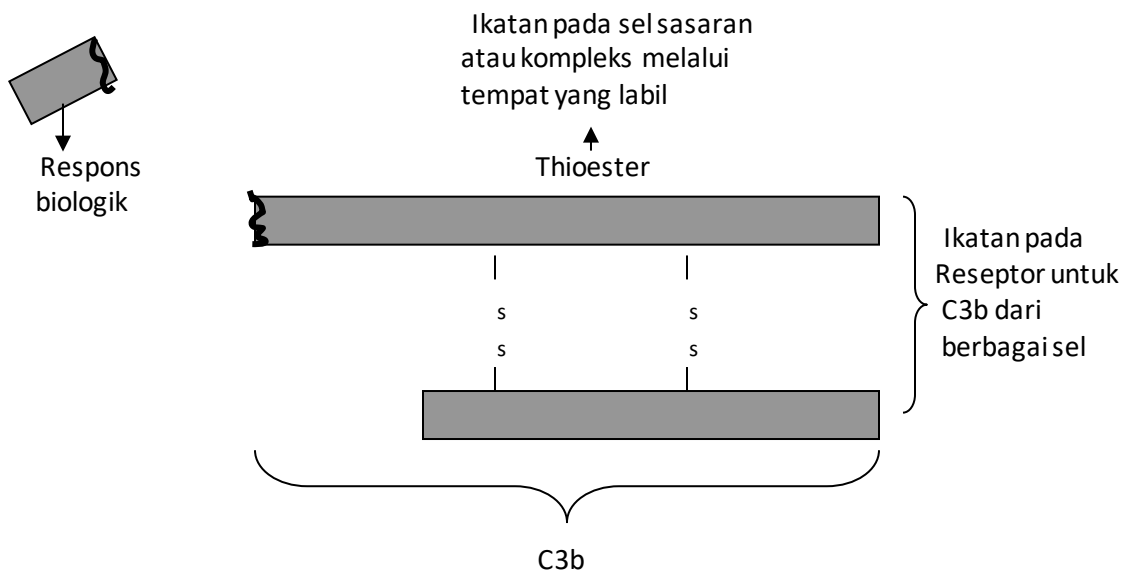
Gambar 3.2. Bagan struktur komponen C4 yang terpecah menjadi C4a (kiri atas) dan C4b.

C2 :

Komponen C2 merupakan molekul dengan BM 117 kd yang dapat dipecah oleh C1 menjadi molekul C2a dan C2b. C2a yang lebih besar mempunyai kemampuan mengikat C4b menjadi kompleks C42a apabila terdapat ion Mg^{++} . Berat molekul kompleks C4b2a adalah 288 kd. Sebagian besar dari molekul C4 dan C2 yang terlibat dalam reaksi tersebut akan kehilangan bagian pengikatnya sebelum mereka berhasil menempel satu sama lain pada permukaan membrane sel atau bakteri. C4b2a merupakan enzim proteolitik yang akan melanjutkan proses berikutnya dalam aktivasi system komplemen, tanpa terlibatnya komponen-komponen sebelumnya. Enzim tersebut dinamakan pula sebagai enzim konvertase C3, oleh karena substratnya adalah komponen C3. Sedang bagian yang aktif dari enzim tersebut terdapat pada molekul C2a.

C3 :

Komponen C3 merupakan molekul yang berfungsi sebagai substrat enzim C4b2a, berbentuk sebagai β 2-globulin dengan BM 185 kd (Gambar 11-4). Pada pemecahan C3 oleh enzim konvertase akan terlepaslah ikatan pada ujung rantai α menjadi molekul C3a dan C3b yang lebih besar. C3a mempunyai potensi biologik sendiri (Gambar 11-8), sedang molekul C3b mempunyai kemampuan melekat pada membrane sekitar perlekatan activator pada awal reaksi. Gen C3 terletak pada khromosom 17.



Gambar 3.3. Bagan struktur komponen C3 yang menjadi C3a (kiri atas) dan C3b.

Sebagian besar dari pecahan C3 gagal untuk berikatan dengan C4b2a. penempelan C3b pada membrane di sekitar molekul C4b2a menyebabkan terbentuknya enzim C4b2a3b yang akan bekerja pada molekul C5 sebagai substratnya. C3b sebagai hasil pemecahan C3 tidak saja diperoleh melalui lintasan klasik seperti diuraikan di atas, namun juga dapat diperoleh melalui lintasan alternative yang akan dibahas kemudian (Gambar 11-1). Karena C3b memiliki fungsi cukup penting, maka kehadirannya diperlukan dalam jumlah cukup banyak dalam plasma darah. Penyediaan C3b ini diperbesar dalam lintasan alternative yang sekaligus merupakan system amplifikasi.

Mekanisme kerusakan membrane

Mekanisme penyerangan membrane yang mengakibatkan lisisnya struktur membrane merupakan lanjutan lintasan klasik yang melibatkan komponen C5 sampai C9 sebagai lengan eferen. Lintasan eferen ini juga dimanfaatkan oleh lintasan alternative dan lintasan lainnya.

Apabila terjadi aktivasi lintasan C5 – C9, maka komponen-komponen tersebut akan menempel pada membrane sel atau bakteri. Mungkin juga komponen-komponen tersebut dapat menempel pada membrane yang tidak ada hubungannya dengan aktivasi sebelumnya. Kejadian terakhir ini termasuk kategori mekanisme lisis membrane oleh pengaruh aktivasi di dekatnya.

Mekanisme penyerangan diawali dengan pemecahan molekul komponen C5 oleh enzim-enzim : C4b2a3b, C3b_nBb atau enzim lain seperti plasmin (Gambar 3-1).

C5 :

C5 mempunyai BM 180 kd yang akan pecah menjadi peptide aktif C5a dengan 17 kd dan C5b dengan BM 163 kd. C5b mempunyai kemampuan mengikat molekul C6 dan C7 membentuk kompleks C5b67 yang menempel pada membrane dalam waktu sekejap sebagai MC5b67. Perlekatan pada membrane dihambat oleh protein S yang terdapat dalam plasma darah yang terikat sebagai SCb67 yang tidak dapat menempel pada membrane sel. Setiap molekul MCb67 yang melekat pada membrane mempunyai tempat perlekatan untuk molekul C8 yang berbentuk γ 1-globulin dengan BM 53 kd membentuk kompleks C5b678. Pada saat inilah telah dimulai terjadinya kebocoran pada membrane sel. Proses sitolitik akan dipercepat dengan terikatnya molekul C9 yang merupakan molekul α -globulin dengan BM 72 kd membentuk kompleks C5b6789.

Lubang yang terbentuk pada membrane sel sebesar 8-12 nm merupakan tempat terjadinya lisis membrane. Terdapat 2 teori yang menjelaskan mekanisme kerusakan membrane oleh kompleks C5b6789 : (1) terbentuk saluran yang berbatasan protein kompleks C5b-9 menembus lapisan lipid. Teori ini dinamakan teori donat (Gambar 3-5), (2) kompleks C5b-9 menyebabkan reorganisasi lipid dan fosfolipid dalam membrane sehingga saluran tersebut dibatasi oleh molekul lipid. Namun penelitian-penelitian tingkat molekuler, rupanya lebih mendukung teori pertama.

Ternyata komponen-komponen C5b sampai C9 yang bersifat hidrofilik mengalami perubahan amfifilik melalui mekanisme non-enzimatik dan menyusun siri membentuk kesatuan penyerang membrane (MAC = membrane attack complex) yang berperangai seperti protein integral dari membrane sehingga dapat merobek integritas lapisan lipid. Setelah terbentuk C5b-8 akan mengikat C9 dan bertindak sebagai katalisator untuk polimerisasi C9 seperti yang telah diamati pada kerusakan membrane sel. MAC mempunyai susunan C5b, C6, C7, C8, C9_n (n = 1 sampai 18) sehingga BM MAC berkisar dari 660 kd – 1850 kd. Pada kadar C9 yang rendah terhadap C5b-8 tidak terbentuk MAC namun hanya berbentuk sebagai agregat protein. Walaupun demikian terjadi kerusakan membrane juga. Pada percobaan ternyata C9 mempunyai kemampuan berpolimerisasi secara spontan, namun tanpa kehadiran kompleks C5b-8, tidak dapat merusak membrane sel.

Polimerisasi spontan C9 pada beberapa aspek mirip dengan polimerisasi perforin, yang dihasilkan oleh T sitotoksik dan sel NK, dengan induksi Ca⁺⁺. Perforin polimer akan merusak membrane sel sasaran sari kedua jenis sel tersebut. Kalau perforin murni dengan Ca⁺⁺ dapat menghancurkan sel tumor atau eritrosit, maka C9 membutuhkan keberadaan C5b-8 sebelum polimerisasi untuk merusak membrane sel.

Dengan terbentuknya saluran pada membrane sel, maka ion-ion akan masuk ke dalam sel dengan diikuti oleh H₂O. Goldberg dan Green menunjukkan bahwa sel yang terkena efek komplemen pada mulanya membengkak yang kemudian diikuti pecahnya membrane sehingga isi sel keluar. Mereka menunjukkan pula bahwa komplemen mampu menyebabkan kerusakan yang bersifat litik pada berbagai macam sel diantaranya : eritrosit, keeping darah, limfosit, bakteri dan virus yang berselubung lipoprotein. Pembengkakan tersebut merupakan fenomena fisikokimia yang dikenal dengan nama efek Donan.

Kerusakan membrane sel oleh efek komplemen diperkirakan ada dua kemungkinan mekanismenya. Apabila kerusakan sel disebabkan oleh adanya beberapa lubang pada membrane, maka cara tersebut menunjukkan pola "pukulan ganda", tetapi apabila disebabkan oleh hanya satu lubang menunjukkan pola "pukulan tunggal". Untuk menentukan mekanisme mana yang berlangsung Mayer mengadakan percobaan dengan berbagai sel dengan jumlah kerusakan membrane yang berbeda. Hasil percobaan Mayer mendukung teori pukulan tunggal.

Kadang-kadang terdapat kegagalan sitolisis oleh komplemen. Salah satu sebab diduga bahwa pada membrane Namun pada umumnya kegagalan tergantung pada sifat dan struktur membrane, seperti misalnya kemampuan membrane untuk segera memperbaiki kerusakan membrannya.

LINTASAN ALTERNATIF

Lintasan alternative atau lintasan properdin diungkapkan oleh Pillemer dalam tahun 1950. Lintasan ini diaktifkan secara imunologik oleh IgA dan IgG manusia dan secara nonimunologik oleh beberapa kompleks seperti polisakarida, lipopolisakarida (LPS) dan enzim serupa tripsin. Oleh karena dalam lintasan ini terlibat molekul properdin, maka komplemen ini dinamakan system properdin pula.

Sistem properdin yang tidak memerlukan antibody ditemukan terlibat dalam perusakan bakteri tertentu, netralisasi beberapa jenis virus dan lisis sel-sel darah merah dari penderita "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria".

Beberapa faktor yang terlibat dalam system properdin telah diidentifikasi dan diisolasi, diantaranya : properdin, faktor A, faktor B dan faktor D.

Mekanisme aktivasi lintasan alternative

Aktivasi lintasan alternative berlangsung agak berbeda dari lintasan klasik. Syarat utama untuk mengawali aktivasi yaitu adanya C3. C3b selalu terbentuk dalam jumlah terbatas dalam plasma darah. Agaknya pemecahan C3 ini dibangkitkan oleh molekul air pada ikatan thioester menjadi C3* yang akan bereaksi dengan faktor B dan D membentuk molekul enzim dalam fase cair yang mampu memecah C3 menjadi C3a dan C3b.

Mungkin juga C3 dalam peredaran dipecah oleh ikatan longgar kompleks C3b atau oleh enzim lain, misalnya dari system koagulasi, system fibrinolitik atau enzim jaringan. Sebagian besar C3b tetap berbentuk cairan yang larut dan sebagian kecil menempel pada permukaan membrane sel. C3b dengan cepat menjadi inaktif karena pengaruh faktor I dan H yang memecahnya. Faktor H bertindak sebagai kofaktor dalam pemecahan C3b dan C3(H₂O) oleh faktor I menjadi C3b. Selanjutnya oleh enzim serupa tripsin, iC3b dipecah menjadi C3c dan C3d. Perubahan-perubahan mengenai C3 dan pecahnya C3b secara tetap berlangsung terus, tetapi mudah dipengaruhi oleh aktivator lintasan alternative (A_A) seperti misalnya polisakarida yang tidak larut dan beberapa jenis sel tertentu. Beberapa bagian dari C3b yang baru dibentuk akan diletakkan pada permukaan activator dan akan terlindungi dari pengaruh perusakan faktor H dan

I tadi. Selanjutnya C3b yang terlindungi ini akan bereaksi dengan faktor B dan faktor D, membentuk enzim C3bBb.

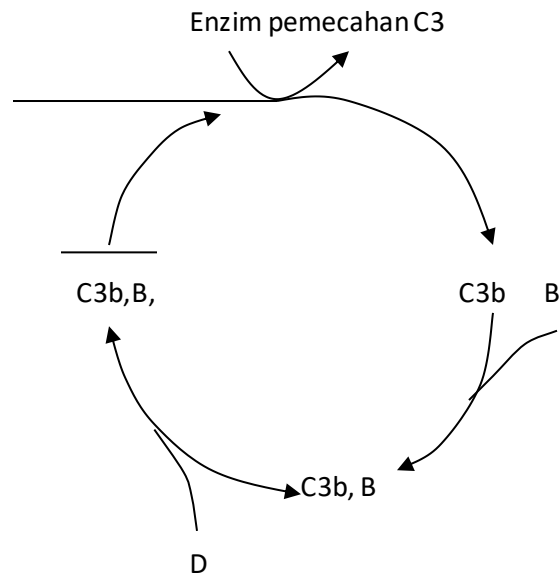
Enzim C3bBb yang terikat membrane tersebut mampu memecah C3 menjadi C3a dalam jumlah banyak. Hasil C3b yang baru terbentuk selanjutnya juga akan menempel pada membrane dan bereaksi dengan faktor B dan D akan menambah jumlah molekul C3bBb. Pada tingkat ini terdapat mekanisme umpan balik positif yang akan memperbesar pacuan awal sehingga terjadi pemecahan C3 terus-menerus (Gambar 11-7).

Enzim C3bBb akan berfungsi lebih efisien apabila faktor Properdin terikat pula sehingga molekulnya lebih stabil dan kerusakan Bb dapat dihambat. Proses amplifikasi C3b merupakan tahap yang paling penting dan kritis dalam aktivasi lintasan alternative.

Banyak molekul C3b yang berasal dari pemecahan C3 oleh enzim C3bBb atau C3bBb mengikat permukaan activator yang berdekatan dengan enzimnya sendiri. Hasilnya akan terbentuk berbagai jenis enzim dengan susunan molekul : C3b_nBb atau C3b_nPBb (n > 1) yang mampu memecah molekul C5 sebagai awal tahap penyerangan membrane. Bagian yang aktif dari enzim tersebut yaitu molekul B. Lintasan alternative dapat juga diaktifkan oleh sejenis protein yang berasal dari racun kobra.

Protein tersebut rupanya berfungsi sebagai molekul C3b, sehingga banyak dipakai untuk mempelajari fungsi biologik system komplemen secara in vivo. Cobra venom factor tersebut membentuk kompleks dengan faktor B bersama ion Mg⁺⁺.

Mekanisme Amplifikasi



Gambar 11-7.

Komponen lintasan aferen alternative

Properdin : terdapat beredar dalam darah dalam bentuk dimmer, trimer, tetramer dan polimer besar sehingga BM dapat berkisar dari 56 sampai 224 kd. Molekul ini sangat penting untuk stabilisasi konvertase C3/C5 yang terdiri dari C3b dan Bb.

Faktor A dalam lintasan alternative ternyata adalah C3 dari lintasan klasik.

Faktor B tempat pembentukan utama yaitu dalam sel hati dan dalam makrofag khususnya pada keadaan radang. Faktor B yang merupakan β 2-globulin mempunyai BM sebesar 95 kd. Oleh faktor D dipecah menjadi Ba dan Bb yang aktif sebagai enzim protease serin. **Faktor B** mempunyai fungsi homolog dengan C2 pada lintasan klasik.

Faktor D : berbentuk sebagai α -globulin dengan BM 25 kd dan merupakan komponen yang paling kecil dan satu-satunya yang tidak memiliki gugus karbohidrat dalam molekulnya.

MEKANISME PENGETURAN SISTEM KOMPLEMEN

Pengaturan proses aktivasi system komplemen pada umumnya dilaksanakan melalui 2 jalan : (1) kerusakan / labilitas dari setiap komponen yang terlibat dalam tahap-tahap tertentu, dan (2) faktor-faktor tertentu yang dapat mempengaruhi jalannya reaksi.

(1) Pada umumnya terjadi kerusakan dari kompleks yang aktif seperti C3bBb, C4b2a dan C4b2a3b, sehingga akan terjadi hambatan aktivasi system dalam tahap bersangkutan. Selain itu terdapat suatu faktor yang disebut DAF (decay acceleration factor) yang terdapat sebagai glikoprotein integral membrane sel. Penyebaran DAF sangat luas, tetapi paling utama terdapat pada membrane trombosit, eritrosit dan lekosit. Bentuk larutan terdapat sangat rendah dalam plasma darah, air ludah dan urine. DAF mempercepat kerusakan konvertase C3 dari kedua lintasan. Mungkin sekali perannya lebih menghambat penyatuan komponen-komponen konvertase daripada bekerja menguraikan molekul yang sudah terbentuk. Adanya daf dalam membrane tersebut akan mencegah aktivasi komplemen sehingga tidak terjadi lisis sel tadi.

(2) Substansi pengatur :

- C1 esterase inhibitor terdapat dalam serum dengan BM 105 kd dengan berbagai fungsi. Selain berfungsi menghambat aktivasi C1r dan C1s, juga dapat menghambat aktivasi enzim dalam system biologis lain seperti plasmin, kalikrein dan faktor Hageman. Maka apabila terjadi aktivasi system-system tersebut akan menyebabkan juga makin aktifnya system komplemen klasik. Hal ini disebabkan C1 inhibitor dipakai oleh system-system tersebut akan menyebabkan juga makin aktifnya system komplemen klasik. Hal ini disebabkan C1 inhibitor dipakai oleh system-system tersebut akan menyebabkan juga makin aktifnya system komplemen klasik. Hal ini disebabkan C1 inhibitor dipakai oleh system-system tersebut.

- Faktor I terlibat dalam pengaturan konvertase C3/C5 pada kedua lintasan. Faktor I merupakan enzim yang khusus memecah C4b dan C3b setelah dibantu kofaktor yang cocok. Dengan adanya faktor I fungsi konvertase bersangkutan sangat dihambat. Penderita-penderita tersebut hanya memiliki sedikit C3 dalam darahnya oleh karena pembentukan C3bBb yang tidak terkendalkan akan memecah C3 terus. Penderita tidak mengalami gangguan dalam menghadapi infeksi bakteri sehingga bertambah jelaslah peran system komplemen dalam tubuh.

-Faktor H merupakan rantai tunggal glikoprotein dengan BM 150 kd yang mampu mengikat C3b sehingga berperan mengatur melalui fungsi-fungsi yang berkaitan dengan C3b. Berikatannya Faktor H dengan C3b akan mempercepat kerusakan C3bBb dan C3bBbP dalam plasma. Faktor H yang terdapat pada membrane akan bertindak sebagai reseptor C3b pada sel limfosit dan makrofag tertentu. Agaknya Faktor H juga mengatur konvertase C5 karena berkompetensi antara ikatan C3b dan C5. Faktor H bertindak sebagai kofaktor dalam pemecahan c3b dan C3(H₂O) oleh Faktor I. C3b dipecah menjadi iC3b yang selanjutnya dipecah menjadi C3c dan C3d oleh enzim.

- C4b – binding protein (C4bp)

C4bp mengatur konvertase C3 (C4b2a) dari lintasan klasik melalui ikatan dengan afinitas yang tinggi terhadap C4b fase cair atau fase terikat membrane. Selain menghambat pembentukan konvertase C3, apabila faktor I terikat oleh C4bp, C4bp bertindak sebagai kofaktor untuk faktor I dalam memecah C4b menjadi C4c dan C4d, sehingga mempercepat kerusakan C4b. C4bp merupakan komonen komplemen yang terbesar dengan BM 570 kd. Struktur C4bp manusia terdiri atas 7 rantai identik yang masing-masing mempunyai BM 71 kd. Ketujuh rantai tersebut bersatu pada satu pusat sehingga dengan mikroskop electron nampak sebagai laba-laba. Ketujuh ujung – NH₂ dari C4bp tersebut dapat mengikat masing-masing sebuah molekul C4b. Telah diketahui bahwa C4bp diatur oleh gena pada khromosom 1. Belum pernah dilaporkan adanya kelainan defisiensi C4bp.

- Protein S ikut mengatur system komplemen dengan mengikat kompleks C5b67 sehingga mengubah kemampuannya untuk menempel pada membrane. Akibatnya tidak terjadi kerusakan membrane.

Protein Pengatur pada Membran

Di antara substansi pengatur system komplemen terdapat beberapa protein yang dikategorikan dalam satu kelompok oleh karena protein tersebut merupakan protein integral dari membrane sel-sel tertentu.

1. Reseptor komplemen Tipe 1 (CR1)

CR1 merupakan glikoprotein yang terdapat pada berbagai jenis sel seperti : eritrosit, monosit, makrofag, netrofil, limfosit B dan limfosit T tertentu dan podosit pada ginjal. CR1 menunjukkan aktivasi pengikatan dalam pengaturan C4b dan C3b, tetapi peran utamanya dianggap terletak pada kemampuan pembersihan kompleks imun. Setelah kompleks imun

terbungkus oleh C3b selama terjadinya aktivasi komplemen, selanjutnya akan terikat melalui CR1 pada eritrosit yang pada gilirannya dibersihkan melalui hati dan limpa. C3b yang telah terpakai akan dipecah dan dibersihkan oleh faktor H dan I. Maka kekurangan CR1 pada permukaan eritrosit akan mengganggu pembersihan kompleks imun. Keadaan ini dijumpai pada penderita SLE.

2. Reseptor komplemen Tipe 2 (CR2)

CR2 juga merupakan molekul glikoprotein sebagai molekul integral pada membrane, tetapi baru ditemukan pada limfosit B dan sel-sel dendritik dalam limpa. CR2 mungkin berperan dalam aktivasi limfosit B. CR2 dan CR1 diatur oleh gena yang sama pada pita 1q32 pada khromosom 1.

3. Membrane cofactor Protein (MCP)

MCP terdapat pada membrane monosit, trombosit dan limfosit T, tetapi tidak dijumpai pada membrane eritrosit. Peran utama MCP diduga mengawasi kerusakan C3 pada permukaan sel dengan bertindak sebagai kofaktor dalam pemecahan C3b oleh faktor I.

4. Faktor percepatan kehancuran

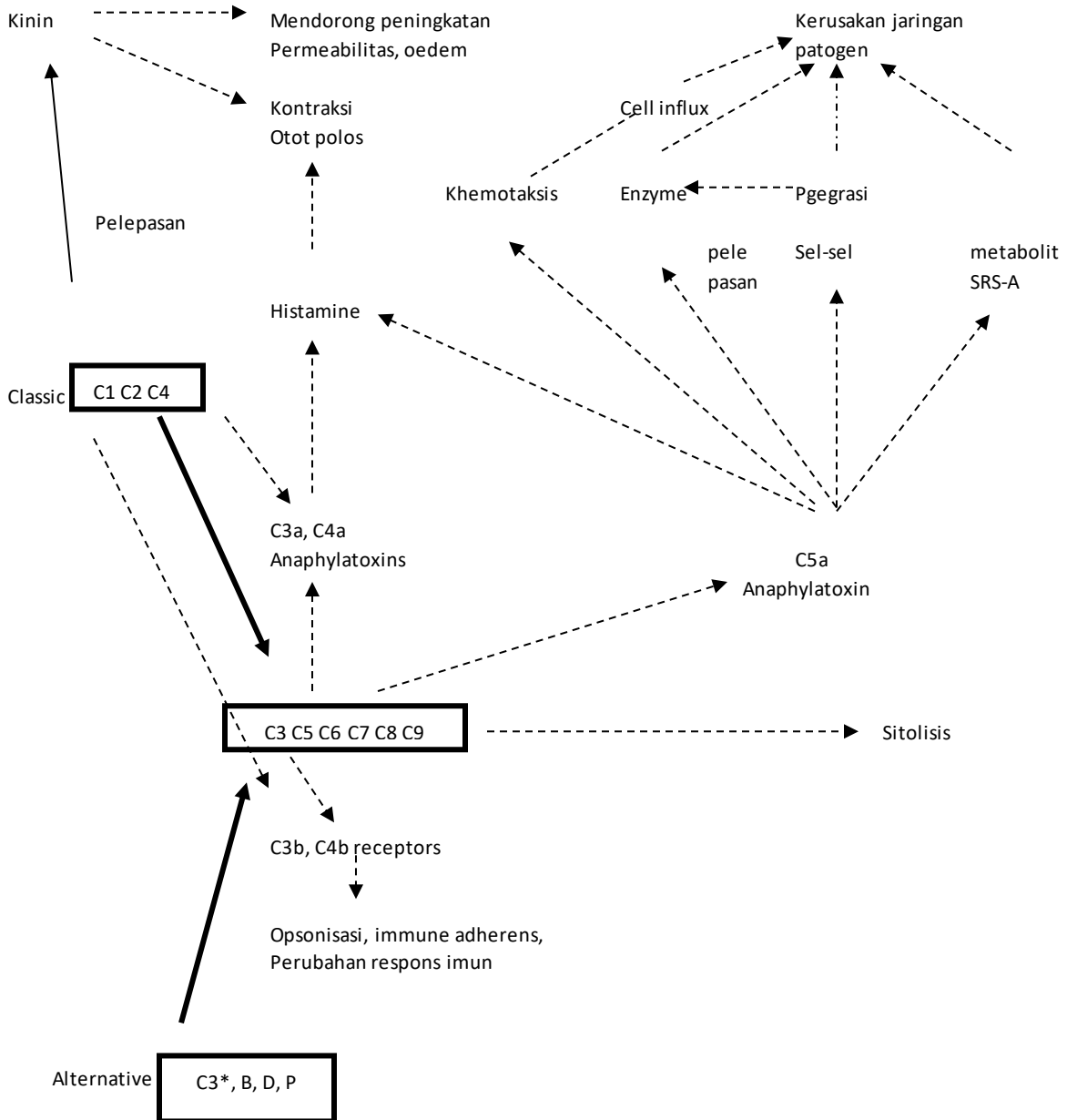
DAF atau Decay acceleration factor telah dibahas cara kerjanya termasuk pula dalam golongan substansi yang terdapat pada permukaan sel.

AKTIVITAS BIOLOGIK PEMECAHAN KOMPONEN KOMPLEMEN

Molekul-molekul ringan C3a, C4a dan C5a yang berasal dari C3, C4 dan C5 dinamakan pula sebagai anaphylatoxin. Peptida tersebut mirip hormone dan dapat menyebabkan kontraksi otot polos, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, melepaskan zat vasoaktif amin (histamine) dari mastosit dan memacu penganlepasan enzim dari granulosit. Selain itu C5a mempunyai kemampuan lain, yaitu bersifat khemotaktik untuk lekosit, sehingga dapat mengumpulkan sel-sel tersebut di daerah aktivasi komplemen. C5a juga mempunyai kemampuan menyebabkan agregasi lekosit dan pelepasan metabolisme dan SRS-A.

Kemungkinan pula hasil pemecahan C2 dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan kontraksi otot polos melalui pembentukan kinin. Pembentukan kinin tidak melalui histamine yang dilepaskan oleh mastosit. Dengan demikian aktivasi komplemen dapat mempengaruhi aktivasi system biologik lainnya.

IMUNOBIOLOGI



Gambar 11-8. Akibat biologik karena adanya aktivasi komplemen

KOMPLEMEN DAN MHC KELAS III

Komponen C4, C2 dan faktor B digolongkan dalam system MHC kelas III dan merupakan hasil dari gena yang berada berdampingan dengan lokus untuk MHC I dan II pada khromosom ke-6 manusia atau ke-17 pada mencit. Seperti juga MHC kelas lain, MHC kelas III ini bersifat polimorfik, walaupun struktur molekulnya tidak ada kemiripannya. Struktur molekul C2 dan faktor B mirip satu sama lain yaitu sebagai enzim jenis serine-esterase. Sebaliknya struktur C4 sangat berbeda dengan C2 dan faktor B, namun malahan menunjukkan homologi struktur dengan C3, C5 dan inhibitor protease α 2-makroglobulin. Meskipun demikian 3 molekul tersebut diproduksi oleh gena yang tidak ada hubungannya dengan gena MHC.

C4 sangat polimorfik dan merupakan hasil dari paling sedikit gena pada 2 lokus yang terpisah sekitar 10 kb pada khromosom ke-6 sebagai C4A dan C4B. Sampai saat ini telah diketahui paling sedikit ada 35 alotipe (Carroll), tetapi diduga jumlah ini masih akan meningkat. Selain C4A berbeda dalam reaktivitas kimiawi dengan C4B, juga berbeda dalam antigenitas. Biasanya alele C4A berkaitan dengan golongan darah Rodgers sedang C4B dengan golongan darah Chido.

Umum diketemukan (10-15%) adanya defisiensi C4A atau C4B dan disebut sebagai alele nul (QO). Pada penderita SLE diketemukan 3 kali lebih banyak adanya C4AQO dari pada orang normal. Pada penyakit myasthenia gravis dan diabetes mellitus tergantung insulin diketemukan juga keterkaitan dengan temuan C4AQO. Ketiga jenis penyakit tersebut sangat menonjol hubungannya dengan haplotipe : HLA-A1, -B8, -DR3, -BfS, -C2C, -C4AQO, -B1 (Hauptman). Namun belum diketahui peran dari QO pada penderita ketiga jenis penyakit tersebut. Ada dugaan bahwa tidak adanya C4A pada penderita SLE pada penderita SLE menyebabkan gangguan pelarutan kompleks imun, oleh karena pada kenyatannya C4A lebih efisien dalam menghambat pengendapan kompleks imun daripada C4B.

Walaupun struktur molekul C2 dan faktor B mempunyai kemiripan satu sama lain, namun mereka berbeda dalam ukuran genanya. Karena banyaknya urutan intron pada gena C2, maka panjang gena C2 lebih panjang (18 kb) daripada gena faktor B (6 kb). Faktor B merupakan gena komplemen pertama yang diketahui seluruh urutannya. Dari pemetaan khromosom 6 manusia dikatakan bahwa gena-gena C2 dan faktor B sangat berdekatan letaknya (421 bp). Sel hati merupakan tempat utama penghasil faktor B, tetapi pembentukan oleh sel makrofag berperan besar dalam pertahanan setempat. Produksi faktor B tersebut akan meningkat pada rangsangan interleukin 1, γ -interferon dan LPS.

Defisiensi C2 terdapat paling sering (1 dalam 10000) diantara gangguan genetik komplemen pada orang-orang Eropah, sedang defisiensi sempurna C4 selain sangat jarang juga terdapat pada berbagai latar belakang HLA. Defisiensi C2 lebih sering diwariskan melalui otosom secara dominant dalam kaitannya dengan haplotipe -A10, -B18, -DR2, -BfS, -C4A 4B2 dan C2QO. Hampir seperuh dari penderita defisiensi C2 yang bersifat homozygote disertai gejala yang mirip SLE atau penyakit otoimun lain, bahkan penderita heterozygote berkecenderungan mempunyai gangguan dalam efisiensi pengelolaan kompleks imun. Baik faktor B dan C2 bersifat polimorfik dengan frekuensi dalam populasi : C2C = 97%, C2A < 1%, C2B = 2%, BF = 28% (F^a = 11% dan F^b = 17%) dan BS = 70%.

Dari uraian di atas jelaslah bahwa system HLA baik kelas I dan II, maupun kelas III yang termasuk dalam system komplemen, berperan besar dalam system imun.

KEGUNAAN SISTEM KOMPLEMEN

Reaksi-reaksi biologis yang telah diutarakan di depan merupakan aspek individual dalam satu kesatuan system yang mampu menghasilkan reaksi radang dan mempermudah pencegahan penyebaran kuman patogen.

Kepentingan system komplemen dalam system pertahanan tubuh ditunjukkan pada percobaan-percobaan hewan, pengalaman penyakit imunologik dan penyakit defisiensi komplemen pada manusia. Apalagi adanya gangguan system pengaturan system komplemen akan lebih mengukuhkan betapa pentingnya system komplemen tersebut. Misalnya adanya defisiensi congenital C1 inactivator menyebabkan tidak terkawalnya aktivasi lintasan klasik sehingga dapat mengakibatkan timbulnya gejala patologik yang disebut angioedema heriditer.

Beberapa individu yang menderita defisiensi –C5, C6, C7 dan C8 mengalami gangguan infeksi berulang dengan bekteria Neisseria (gonokokus dan meningokokus).

DAFTAR PUSTAKA

1. Carrol, MC ; and Alper, CA. Polymorphism and molecular genetics of human C4. Br. Med. Bul 43 : 50., 1987.
2. Cooper, Neil R : The complement system. Dalam ; Basic and Clinical immunology 6th ed. Daniel P. Stites et al (eds) Appleton and Lange, California, 1987, pp 114-127.
3. Hauptmann, G., Goetz, J., Uring-Lambert, B. and Grosshans, E Component denencies. 2. The fourth component. Progr. Allergy, 39 : 323., 1986.
4. Male, David., Champion, B and Cooke, (eds) dalam : Advanced immunology. J.B Lippincott Comp. Philadelphia 1987 (v)
5. Reid, Kenneth BM. The complement system. Dalam : Molecular Immunology Hames and Glover (eds), IRI Press. 1988, 189.

Referensi

- Abbas. A.K., Litchman, A.H., 2014. *Basic Immunology: Function and disorder and the immune system*, Scnd edition, Elsevier, Shang hai
- Baratawidjaja, K.G. 2020. *Imunologi Dasar*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Bogdan, C., 2021. 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., 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., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting, *Immunity.* 21: 137–148,
- Dunn, G.P., Koebel, C.M., Schreiber, R.D., 2006. Interferons, immunity and Cancer immunoediting, *Nature Reviews Immunology.* 6: 836-48
- 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.
- 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

Soal latihan Bab II

Jelaskan dengan singkat istilah berikut:

1. Protein fase akut
2. Inflamasi
3. Pirogen
4. Toll like receptor
5. Pattern recognition receptor
6. Barrier fisik
7. Mediator inflamasi
8. Udem
9. Kemotaksis
10. Fagositosis
11. Diapedesis
12. Molekul Adesi
13. Protein reaktif C
14. Fagositosis
15. Fagosit polimorfonuklear
16. Endotelin
17. Musin
18. Kaderin
19. Kemokin
20. Limfokin

Jawablah pertanyaan berikut dengan singkat dan jelas:

1. Apa saja cirri utama inflamasi? Jelaskan mekanismenya
2. Apakah peranan system komplemen pada reaksi inflamasi? Sebutkan
3. Apakah perbedaan dan persamaan sitokin, monokin dan limfokin?
4. Apa sajakah reseptor pada system imun alami seluler? Sebutkan
5. Apa perbedaan dan persamaan makrofag dengan sel NK?
6. Apakah perbedaan dan persamaan antara makrofag dengan sel dendritik?
7. Apakah peranan sel dendritik pada system imun alami?

8. Apakah persamaan dan perbedaan antara eosinofil, basofil dan mastosit?
9. Apakah persamaan dan perbedaan antara neutrofil dengan makrofag?
10. Apakah persamaan dan perbedaan integrin dengan selektin?

Soal pilihan ganda

1. Enhancement of phagocytosis by coating of foreign particles with serum proteins is called

- a. opsonization.
- b. agglutination.
- c. solubilization.
- d. chemotaxis.

2. Jenner's work with cowpox, which provided immunity against smallpox, demonstrates which phenomenon?

- a. Natural immunity
- b. Attenuation of vaccines
- c. Phagocytosis
- d. Cross-immunity

3. Which of the following can be attributed to Pasteur?

- a. Discovery of opsonins
- b. Research on haptens
- c. First attenuated vaccines
- d. Discovery of the ABO blood groups

4. Which of the following peripheral blood cells plays a key role in killing of parasites?

- a. Neutrophils
- b. Monocytes
- c. Lymphocytes
- d. Eosinophils

5. Which of the following plays an important role as an external defense mechanism?

- a. Phagocytosis
- b. C-reactive protein
- c. Lysozyme

d. Complement

6. The process of inflammation is characterized by all of the following except

- a. increased blood supply to the area.
- b. migration of white blood cells.
- c. decreased capillary permeability.
- d. appearance of acute-phase reactants.

7. Skin, lactic acid secretions, stomach acidity, and the motion of cilia represent which type of immunity?

- a. Natural
- b. Acquired
- c. Adaptive
- d. Auto

8. The structure formed by the fusion of engulfed material and enzymatic granules within the phagocytic cell is called a

- a. phagosome.
- b. lysosome.
- c. vacuole.
- d. phagolysosome.

9. Which of the following white blood cells is capable of further differentiation in the tissues?

- a. Neutrophil
- b. Eosinophil
- c. Basophil
- d. Monocyte

10. The presence of normal flora acts as a defense mechanism by which of the following means?

- a. Maintaining an acid environment
- b. Competing with pathogens for nutrients
- c. Keeping phagocytes in the area

d. Coating mucosal surfaces

11. Measurement of CRP levels can be used for all of the following except

- a. monitoring drug therapy with anti-inflammatory agents.
- b. tracking the normal progress of surgery.
- c. diagnosis of a specific bacterial infection.
- d. determining active phases of rheumatoid arthritis.

12. Which of the following are characteristics of acute phase reactants?

- a. Rapid increase following infection
- b. Enhancement of phagocytosis
- c. Nonspecific indicators of inflammation
- d. All of the above

13. A latex agglutination test for CRP is run on a 12-year-old girl who has been ill for the past 5 days with an undiagnosed disease. The results obtained are as follows: weakly reactive with the undiluted serum and negative for both the positive and negative controls. What should the technologist do next?

- a. Repeat the entire test
- b. Report the results as indeterminate
- c. Report the result as positive
- d. Obtain a new sample

14. Which is the most significant agent formed in the phagolysosome for the killing of microorganisms?

- a. Proteolytic enzymes
- b. Hydroxyl radicals
- c. Hydrogen peroxide
- d. Superoxides

15. The action of CRP can be distinguished from that of an antibody in which of the following ways?

- a. CRP acts before the antibody appears.
- b. Only the antibody triggers the complement cascade.
- c. Binding of the antibody is calcium-dependent.

d. Only CRP acts as an opsonin.

BAB IV

INFLAMASI DAN RESPON IMUN SEGERA

Tujuan :

Dapat menjelaskan pengertian, manfaat dan fungsi inflamasi.

Dapat menjelaskan mekanisme inflamasi akut, kronik dan granulomatosa

Dapat menjelaskan sel yang terlibat pada reaksi inflamasi

Dapat menjelaskan jenis sitokin dan mediator yang terlibat pada reaksi inflamasi

A. PENGANTAR

Inflamasi adalah reaksi dari jaringan hidup terhadap trauma atau infeksi, bias dalam kondisi akut maupun kondisi kronik. Inflamasi akut bias diikuti dengan pemulihan segera atau jika stimulus menetap dapat berkembang menjadi kronik. Secara klinik inflamasi akut dicirikan dengan hangat/panas, kemerahan, bengkak, nyeri dan berkurang atau gangguan fungsi.

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) Menjamn peningkatan persediaan nutrisi sel; (vi) Meningkatkan inisiasi respon imune dan (vii) Menginisiasi proses penyembuhan. Fungsi inflamasi antara lain :

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

Inflamasi akut dapat memberikan efek yang tidak menguntungkan. Udema atau pembengkakan akibat reaksi inflamasi akan memberikan efek mekanik, misalnya pada epiglottitis akut, udema yang terjadi pada epiglottis dapat menyumbat saluran nafas dan penderita mengalami hipoksia. Udema 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 kranium. Udema akibat trauma dan reaksi inflamasi di cranium menyebabkan kenaikan intracranial dan menghambat aliran darah ke jaringan otak menyebabkan serangkaian reaksi yang berdampak pada kerusakan sel otak. 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.

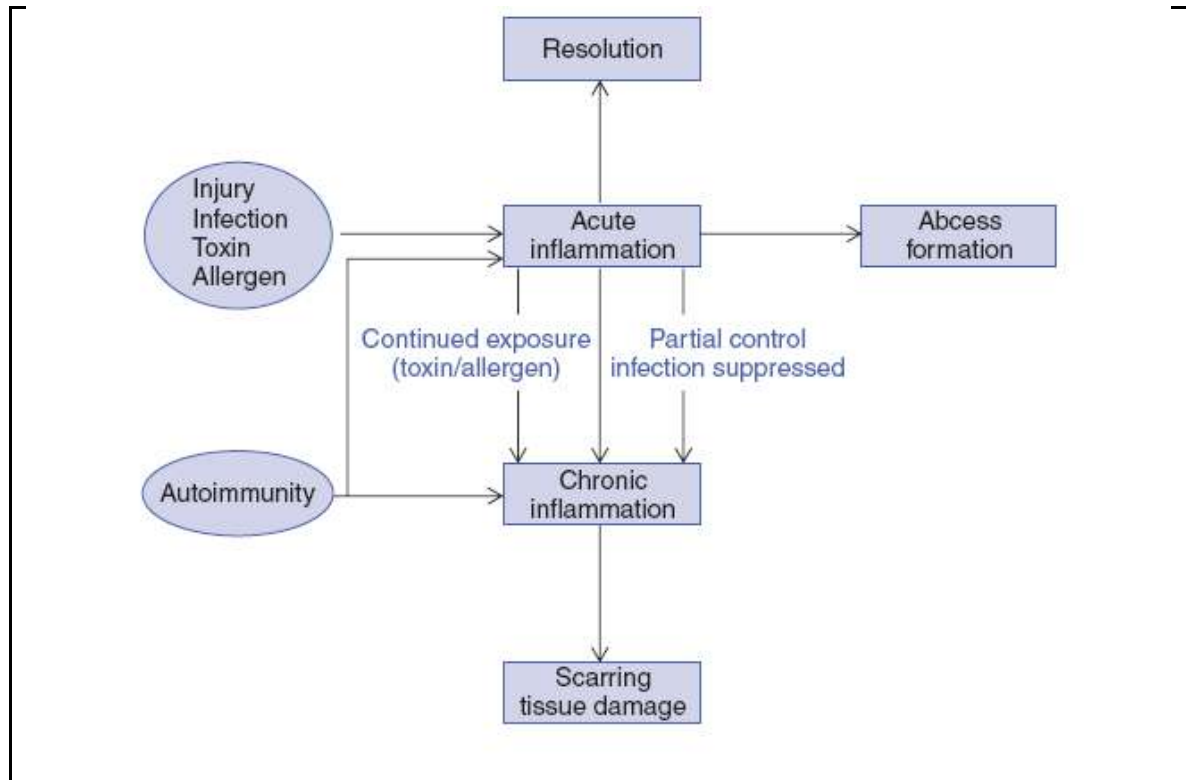
Beberapa istilah penting mengenai reaksi inflamasi atau radang:

- 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

B. Respon Inflamasi

1. Inisiasi inflamasi

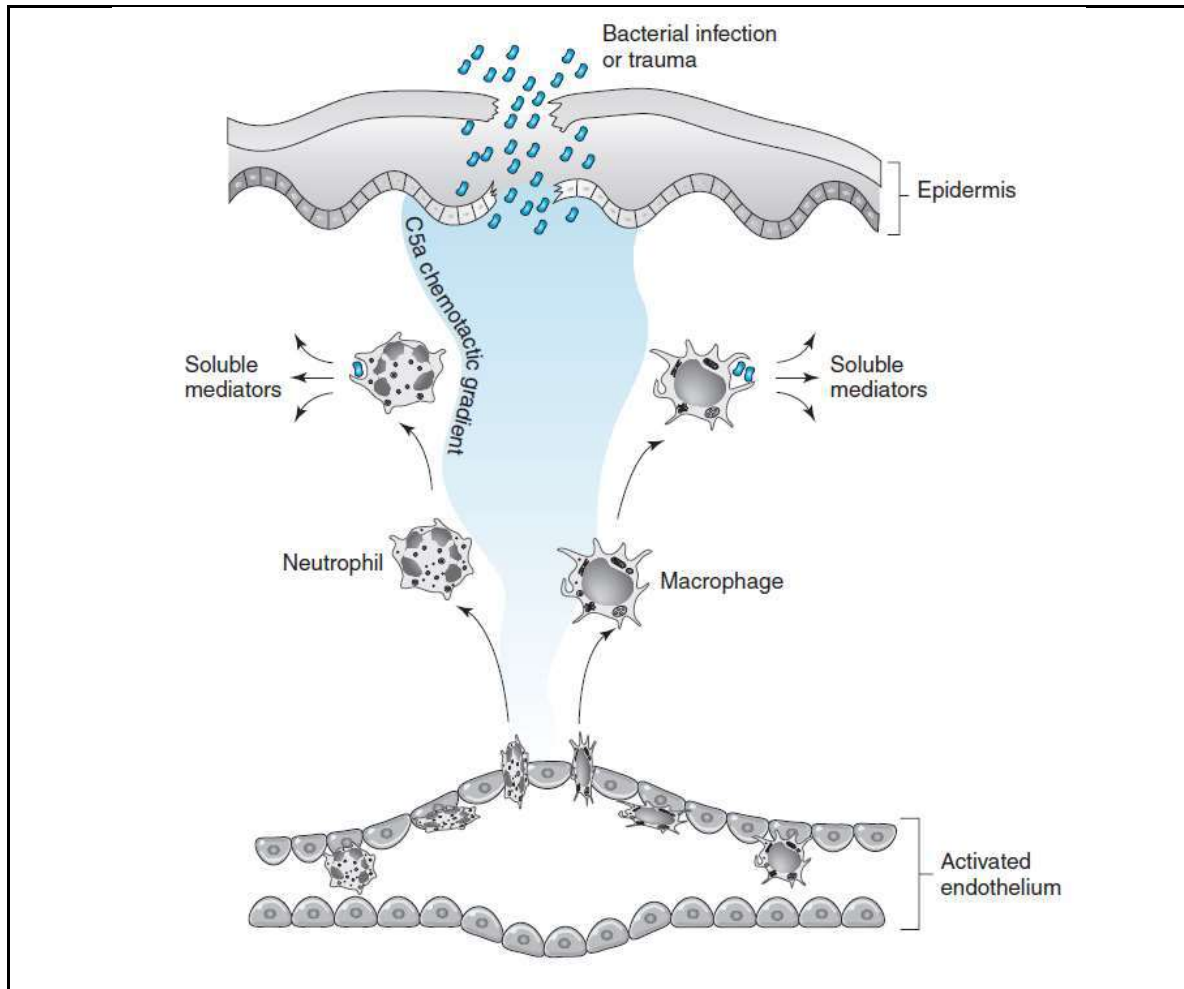
Inflammation merupakan akibat dari berbagai kondisi antara lain infeksi, trauma fisik atau injuri, luka bakar, keracunan, alergi dan hipersensitifitas, serta penyakit autoimun yang berujung dengan dikeluarkannya mediator proinflamasi. Sifat alami mediator proinflamasi adalah menimbulkan serangkaian reaksi yang disebut dengan respon inflamasi. Jenis dan derajat kerusakan serta factor genetic perorangan mempengaruhi reaksi inflamasi. Gambaran kaitan antara berbagai kondisi yang membangkitkan reaksi inflamasi dan akibatnya, disajikan pada gambar.



Gambar 7.1. Mekanisme reaksi inflamasi factor terkait dan dampak yg ditimbulkannya

Komponen system imun alami dan adaptif saling dukung mendukung terlibat dalam penyelenggaraan respon inflamasi.

Inflamasi diawali oleh kompleks interaksi yang melibatkan mediator-mediator kimiawi.



Gambar 7.2. Mekanisme respon inflamasi pada infeksi

Beberapa 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 diketahui antara lain:

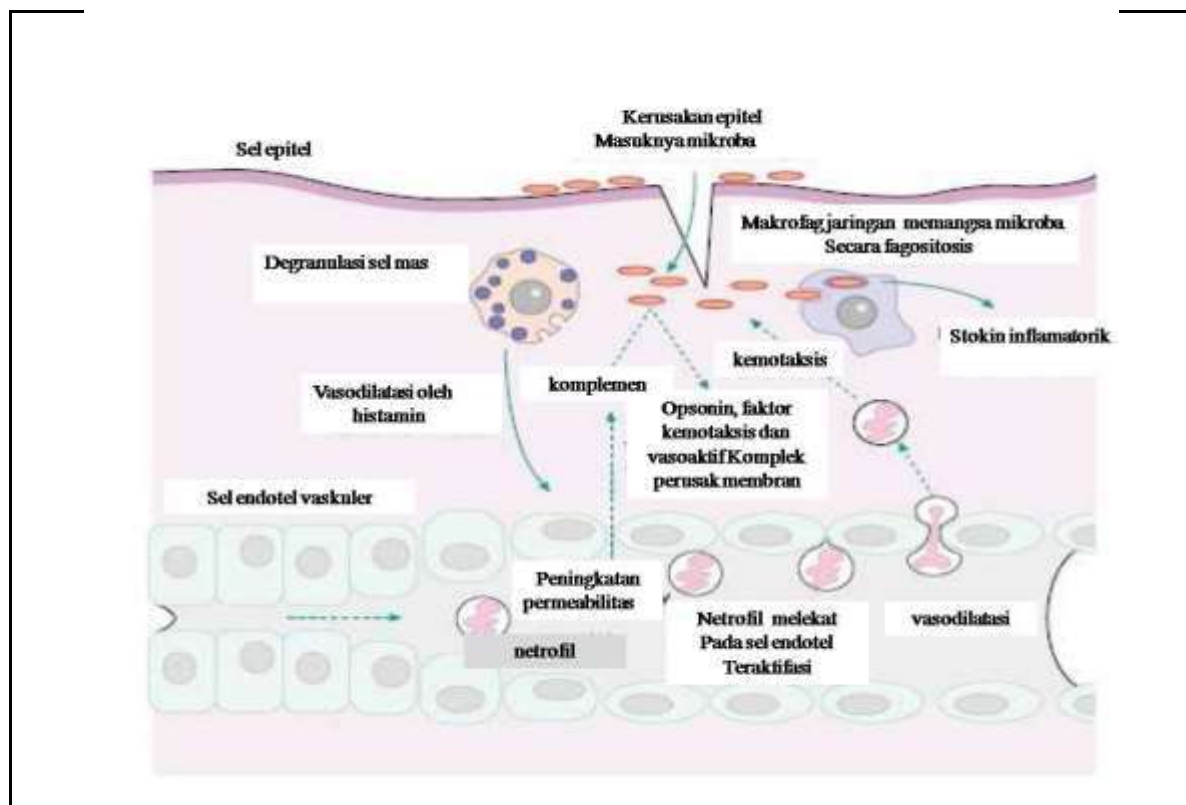
1. Histamin (dilepaskan oleh sel-sel setelah kerusakan jaringan dan merangsang vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler)
2. Lekotrin (dihasilkan dari membran sel dan meningkatkan kontraksi otot polos dan mendorong kemotaksis untuk netrofil)
3. Prostaglandin (dihasilkan dari membran sel dan 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 lekosit 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).

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

2. Reaksi pd Respon Inflamasi

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. Degranulasi sel mast dan aktivasi komplemen akibat trauma fisik menyebabkan dilepaskannya histamine. Makrofag jaringan yang menengesti partikel dan debris, menjadikannya aktif dan melepaskan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α . 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 and C5a) menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vascular. Kondisi Hiperpermeabilitas vaskuler meningkatkan extravasation cairan, termasuk macromolecules, dimana ekstravasasi makromolekul seperti ini pada kondisi vaskuler normal tidak mungkin terjadi.



Gambar 7.3. Mekanisme hipermeabilitas dan ekstravasasi pada reaksi inflamasi

Tabel 7.1. Kemokin yang terlibat pada inflamasi dan respon imun alami lainnya.

Chemokine	Source	Chemotactic for
C-C SUBGROUP		
Macrophage activating factor (MAF)	Monocytes, macrophages, fibroblasts	Monocytes, macrophages, T cells
Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)	Monocytes, macrophages, T cells	Monocytes
Macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)	Monocytes, macrophages, neutrophils, endothelium	Monocytes, macrophages, T cells, B cells, basophils, eosinophils
Macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β)	Monocytes, macrophages, neutrophils, endothelium	Monocytes, macrophages, naive Tc cells, B cells
RANTES	T cells, platelets	Monocytes, memory T cells, eosinophils, basophils
C-X-C SUBGROUP		
Interleukin-8 (IL-8)	Monocytes, macrophages, endothelium, fibroblasts, neutrophils	Neutrophils, basophils, T cells
Neutrophil-activating protein (NAP-2)	Platelets	Neutrophils, basophils
Platelet factor-4 (PF-4)	Platelets	Neutrophils, fibroblasts

Monokines juga merubah atau mempengaruhi endotel vascular lokal, membuat endotel lebih 'sticky' melalui 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.

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 laminer. 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 teraktifasi, 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.

Tabel 7.2. Mediator inflamasi utama

Mediator Type	Origin	Action
PLASMA ENZYME SYSTEMS		
Bradykinin, kallidin	Kinin system	Induces vasodilation, smooth muscle contraction, increased capillary permeability, pain
Fibrin peptides, heparin	Clotting system	Increases vascular permeability, neutrophil and macrophage chemotaxis
C3a	Complement system	Promotes mast cell degranulation, smooth muscle contraction
C5a	Complement system	Promotes mast cell degranulation, neutrophil and macrophage chemotaxis, neutrophil activation, smooth muscle contraction, increased capillary permeability
ACUTE-PHASE PROTEINS		
C-reactive protein Mannose-binding lectin	Hepatocytes	Induce complement fixation, opsonization
CYTOKINES		
IL-1	Mononuclear phagocytes	Activates inflammation and coagulation, stimulates liver to produce acute-phase proteins
IL-6	Mononuclear phagocytes, endothelial cells, monocytes, lymphocytes	Increases acute-phase proteins
IL-8	Mononuclear phagocytes, endothelial cells, monocytes, lymphocytes	Increases acute-phase proteins, neutrophil chemotaxis
TNF	Macrophages, T cells	Activates inflammation and coagulation, increases acute-phase proteins
LIPOXYGENASE PATHWAY		
Leukotrienes	Phospholipids derived from macrophage, monocyte, neutrophil, and mast cell membranes	Promotes neutrophil chemotaxis, increased vascular permeability, smooth muscle contraction
Prostaglandins	Phospholipids derived from macrophage, monocyte, neutrophil, and mast cell membranes	Promotes vasodilation, increased vascular permeability, neutrophil chemotaxis
LEUKOCYTE PRODUCTS		
Histamine	Mast cells, basophils	Increases vascular permeability, smooth muscle contraction, chemotaxis
5-Hydroxytryptamine	Platelets, mast cells (rodents)	Increases vascular permeability, smooth muscle contraction
Platelet-activating factor	Platelets, neutrophils, monocytes, macrophages, mast cells	Induces release of platelet mediators; increases vascular permeability, smooth muscle contraction, neutrophil activation

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.

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.

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.

Efek klinis	efek fisiologis	mediator
Heat	Increased blood flow Vasodilation	Histamine Prostaglandins (some)
Redness	Vasodilation	Anaphylotoxins (C3a, C5a)
Swelling	Vasodilation Extravasation of fluid	Histamine Bradykinin Anaphylotoxins Leukotrienes
Pain	Nerve stimulation Pressure on nerve endings	Prostaglandin E2 Bradykinin

Tahapan interaksi leukosit-endotel pada inflamasi

Gambar 7.4. Gambaran klinis, fisiologis dan tahapan interaksi leukosit dengan endotel pada inflamasi

Kejadian fisiologis utama selama 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, 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).

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.

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 (IL $_1$, IL $_6$), 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.

C. Tiga jenis inflamasi

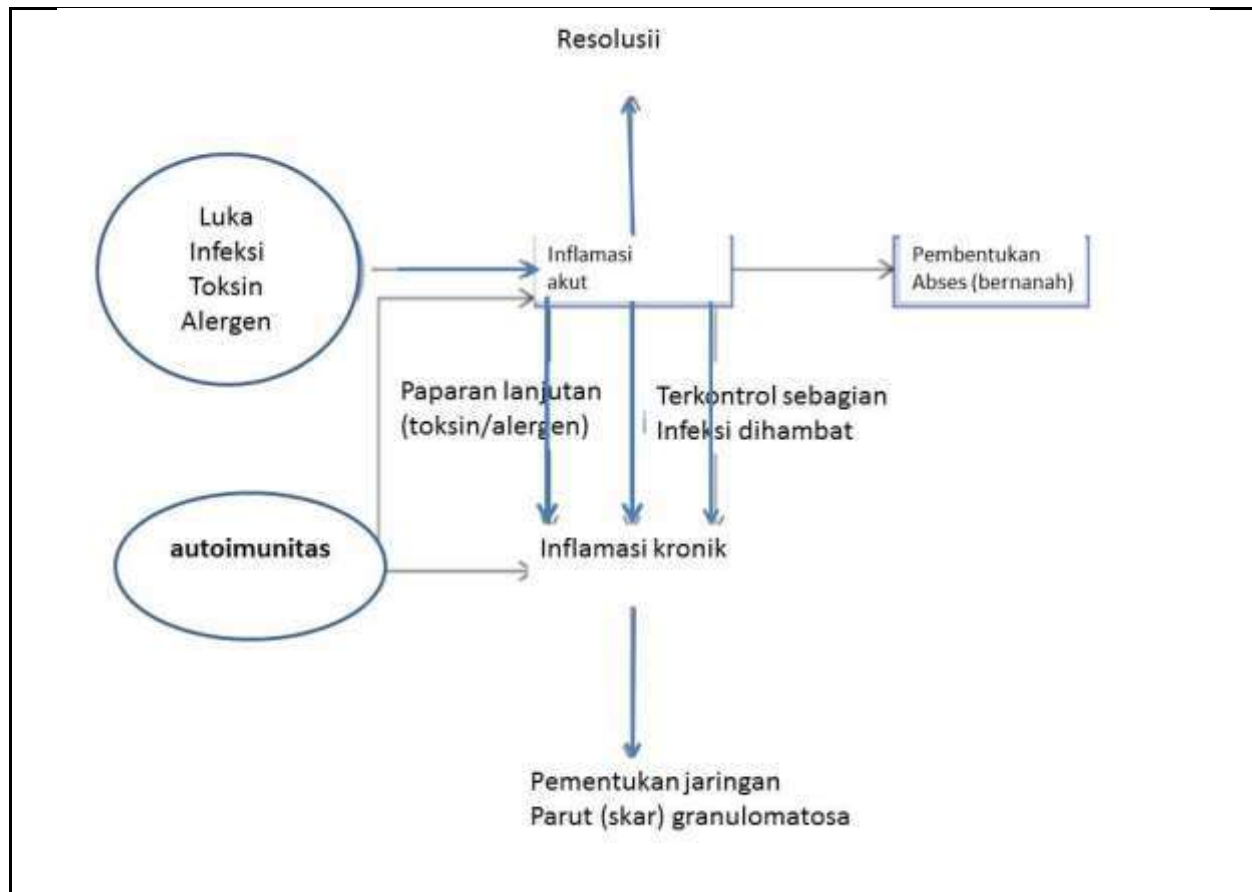
Inflamasi ada 3 macam yaitu akut, kronik dan granulomatosa. Inflamasi akut meningkatkan presentasi antigen kepada system imun, menyelenggarakan respon imun terhadap organism penginfeksi. APC termasuk sel dendritik dan makrofag yang terdapat di jaringan inflamasi kontak dengan antigen dan kemudian teraktivasi. 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 aktivasi 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.

Patogen penginfeksi yang menetap dalam jaringan akan merangsang reaksi inflamasi kronik. Inflamasi kronik dicirikan adanya pembentukan jaringan parut dari kolagen yang 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 bronkiolus, sistik fibrosis dengan cirri utama bergantinya jaringan normal pada berbagai organ dalam dengan jaringan fibrotic dan rematoid arthritis dengan deformasi pada persendian.

C. REAKSI PADA RESPON INFLAMASI

A. 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 alergen akan segera diikuti dengan reaksi inflamasi akut. Inflamasi akut meningkatkan presentasi antigen kepada system imun, menyelenggarakan respon imun terhadap organisma 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 hadimya 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.



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.

Inflamasi kronik. Patogen penginfeksi yang menetap dalam jaringan akan merangsang reaksi inflamasi kronik. Inflamasi kronik dicirikan adanya pembentukan jaringan parut dari kolagen yang 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 bronkiolus, sistik fibrosis dengan cirri 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 selulr	neutrofil	Monosit/makrofag	Makrofag, sel epiteloid, sel raksasa multinuklear
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	Terbentuk jaringan kolagen dari sel fibroblast; terbentuk jaringan parut	Terbentuk jaringan granuloma oleh makrofag bersama sel epiteloid dan limfosit

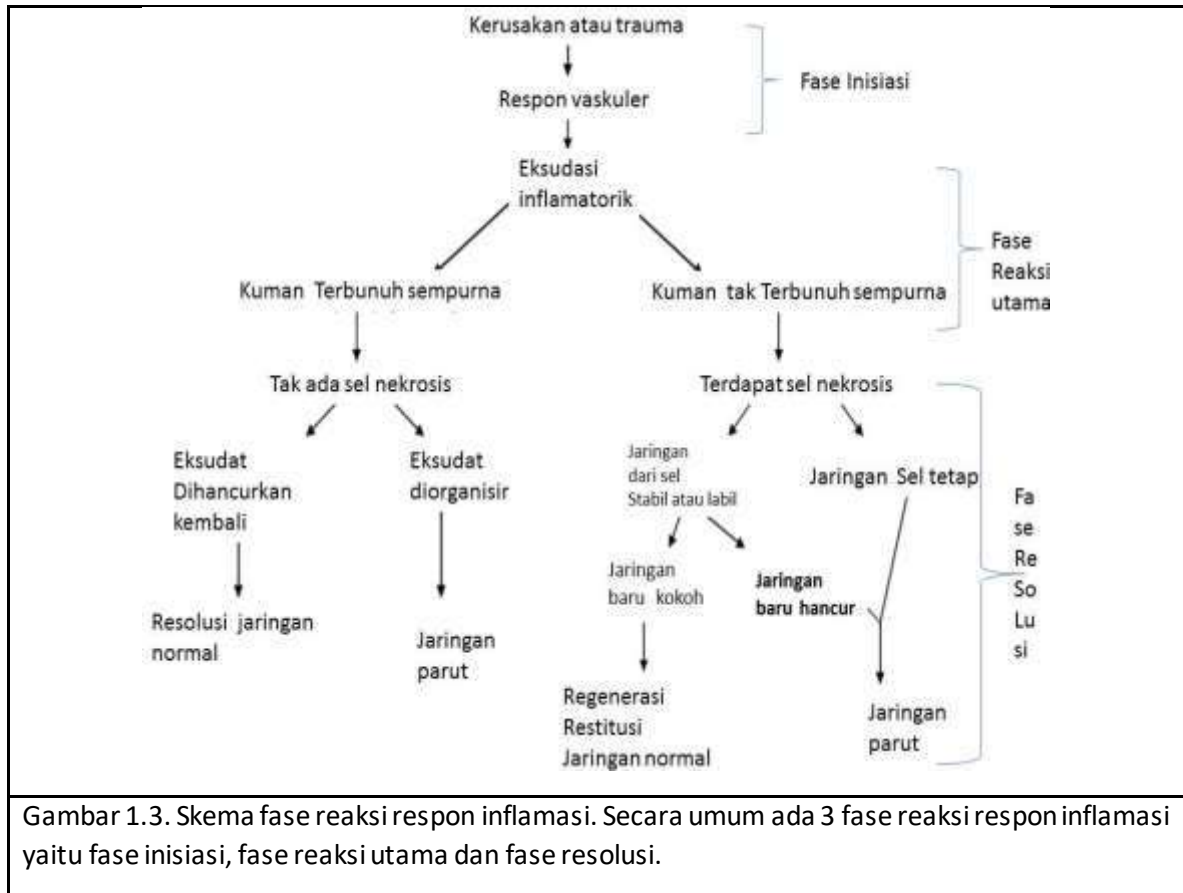
	membunuh kuman; Aktivasi makrofag dan limfosit,		
--	---	--	--

Inflamasi granulomatosa merupakan bentuk khusus reaksi inflamasi kronis. Inflamasi granulomatosa adalah bentuk khusus inflammation kronik yang dikaitkan dengan tingginya aktifitas makrofag, yang dikendalikan oleh $IFN\gamma$ yang diproduksi oleh sel Th. Macrophages berdiferensiasi menjadi sel epithelioid dengan dominasi fungsi sekretorik dan penurunan kapasitas fagositosis. Pada inflamasi granulomatosa makrofag berfusi menjadi sel raksasa bernukleus ganda. Bangunan yang tersusun atas kumpulan atau gabungan sel epithelioid, sel raksasa dan limfosit pada jaringan inflamasi disebut dengan granuloma. Inflamasi granulomatosa berhubungan dengan infeksi oleh *Mycobacteria*, *Treponema pallidum* (penyebab sifilis) dan jamur. Inflamasi granulomatosa juga terbentuk di sekeliling korpul atau benda asing dalam jaringan, kelainan autoimun dan kondisi idiopati seperti sarkoidosis.

Jenis reaksi pada respon inflamasi ada beberapa tahapan antara lain :

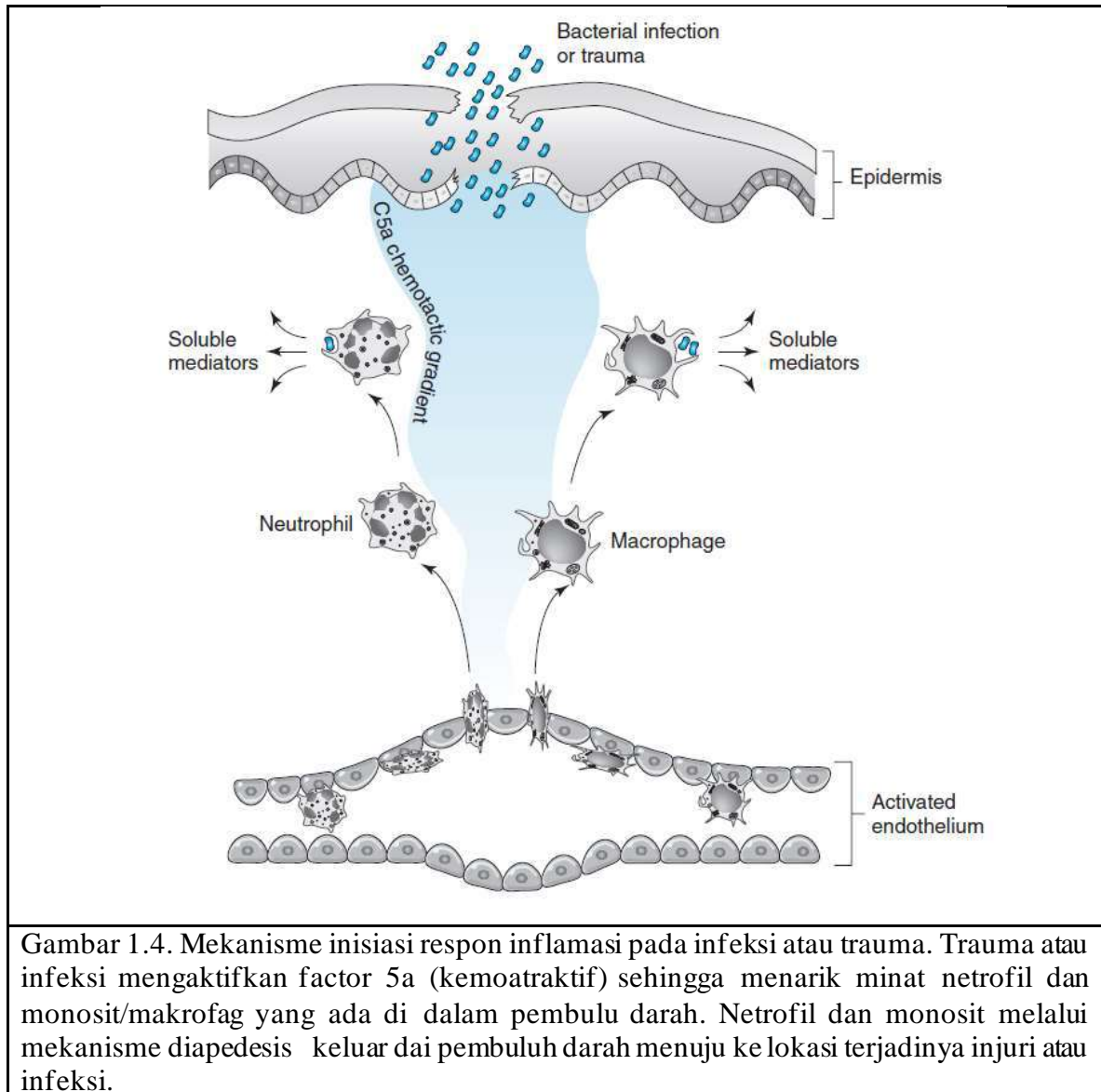
C.1. Reaksi inisiasi pada respon inflamasi

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



Reaksi pada tahap inisiasi inflamasi diawali dari adanya trauma (injuri), infeksi atau allergen atau toksin yang menghasilkan mediator inflamasi. Inflamasi 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 inisiasi respon inflamasi disahkan pada Gambar. Inflamasi diawali oleh kompleks interaksi yang melibatkan mediator-mediator kimiawi.

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 udem 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 meningesti partikel dan debris, menjadikannya aktif dan melepaskan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF-a.

Peristiwa yang terjadi pada tahap inisiasi ini adalah:

(i). aktivasi system komplemen oleh adanya mediator inflamasi. System komplemen yang berperan pada inisiasi resksi 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 ekstravasasi 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.

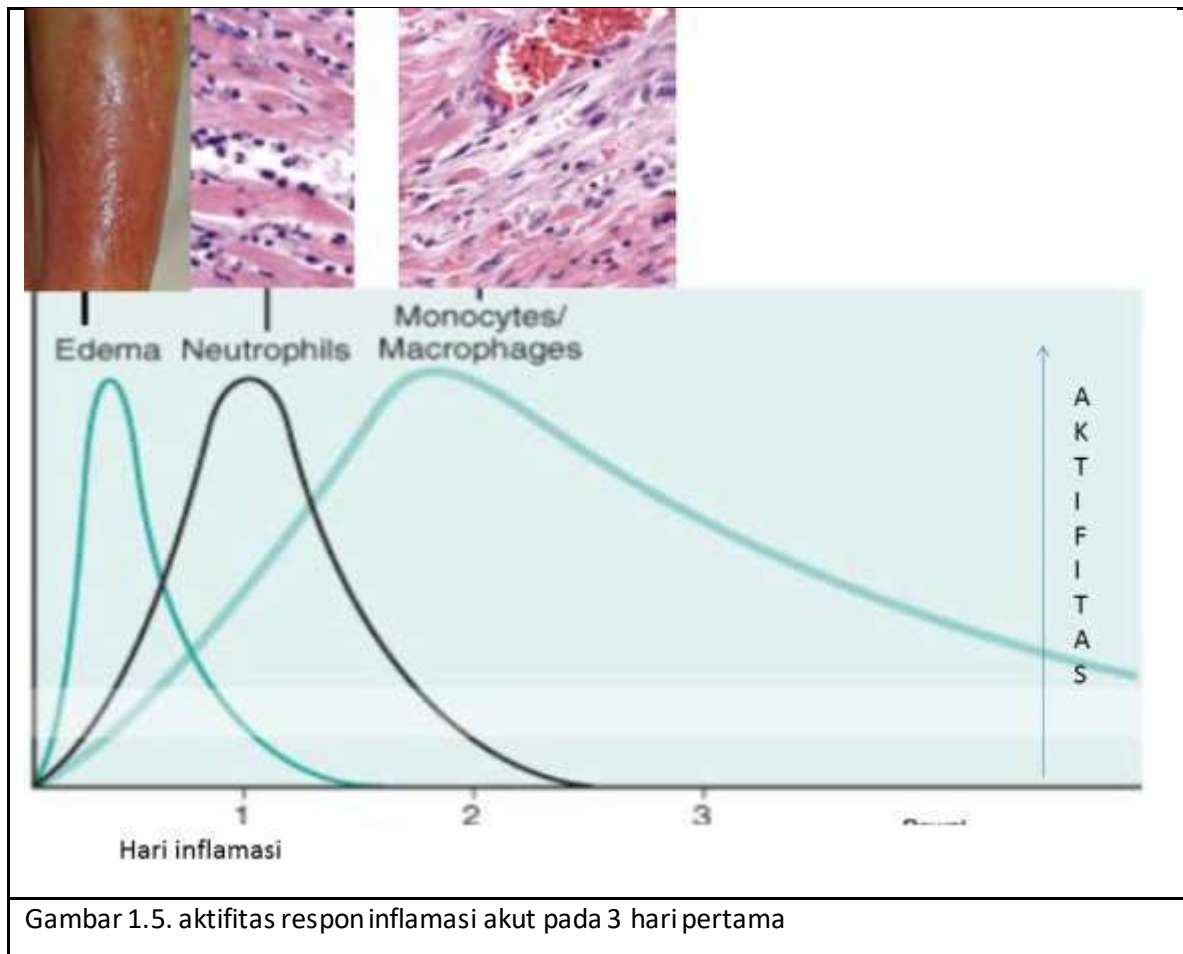
Proses migrasi komponen seluler darah merupakan peristiwa yang rumit dengan melibatkan 3 tahapan proses yaitu: marginasi dan rolling, aktivasi dan adesi dan transmigrasi.

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

- (i) ekstravasasi 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 darh 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 laminer. 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 inflamed yang mengekspresikan molekl adesi integrin teraktifasi, integrin memdiiasi 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. aktifitas respon 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.

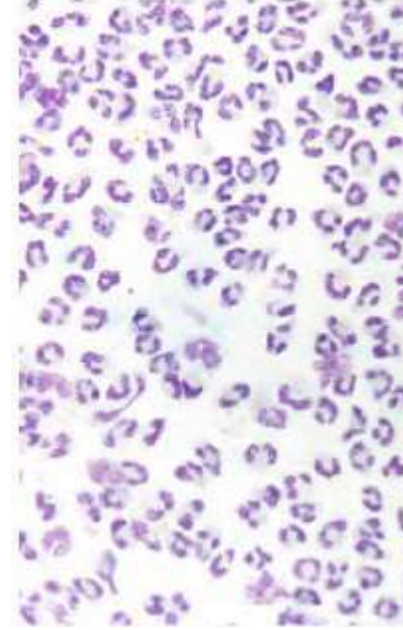
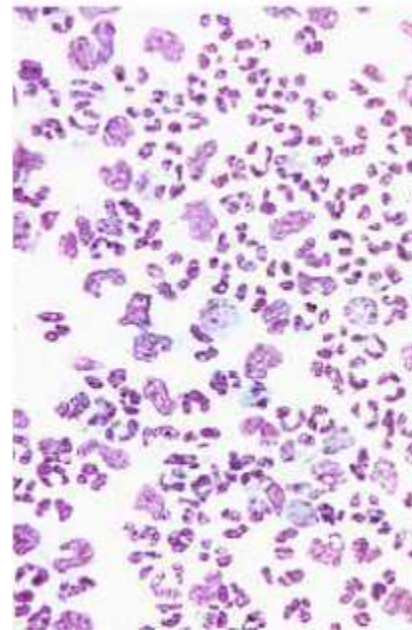
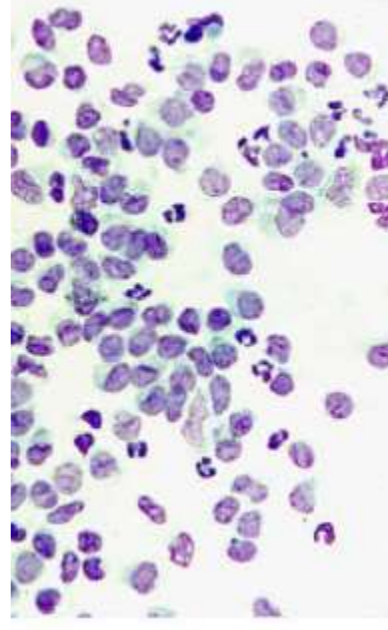
Tujuan akhir dari respon inflamasi baik respon inflamasi akut maupun kronik adalah untuk (i) menghilangkan penyebab awal kerusakan sel, (ii) menghilangkan sel dan jaringan yang rusak dan (iii) menginisiasi perbaikan sel.

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.

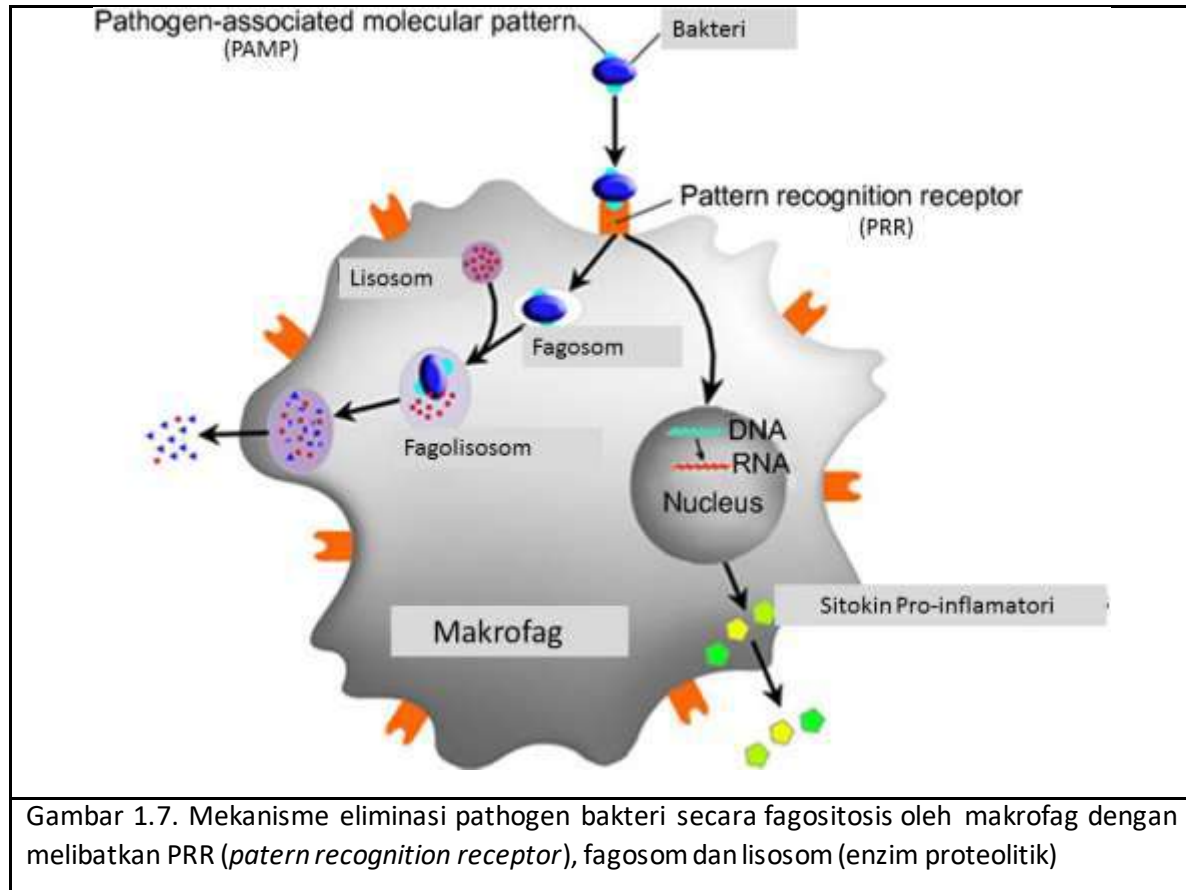
Pada fase inisiasi disamping terjadi proses perubahan pada vaskuler dan migrasi sel darah juga terjadi proses aktivasi fagosit, terutama netrofil, sehingga ketika netrofil bertemu dengan pathogen siap untuk melakukan fagositosis. Boleh jadi ketika netrofil melakukan kemotaksis juga mengalami proses aktivasi 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 hamper 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>
<p>Gambar 1.6. Perubahan komponen seluler darah di jaringan yang sedang mengalami respon inflamasi awal</p>		

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 mikroorganisme.



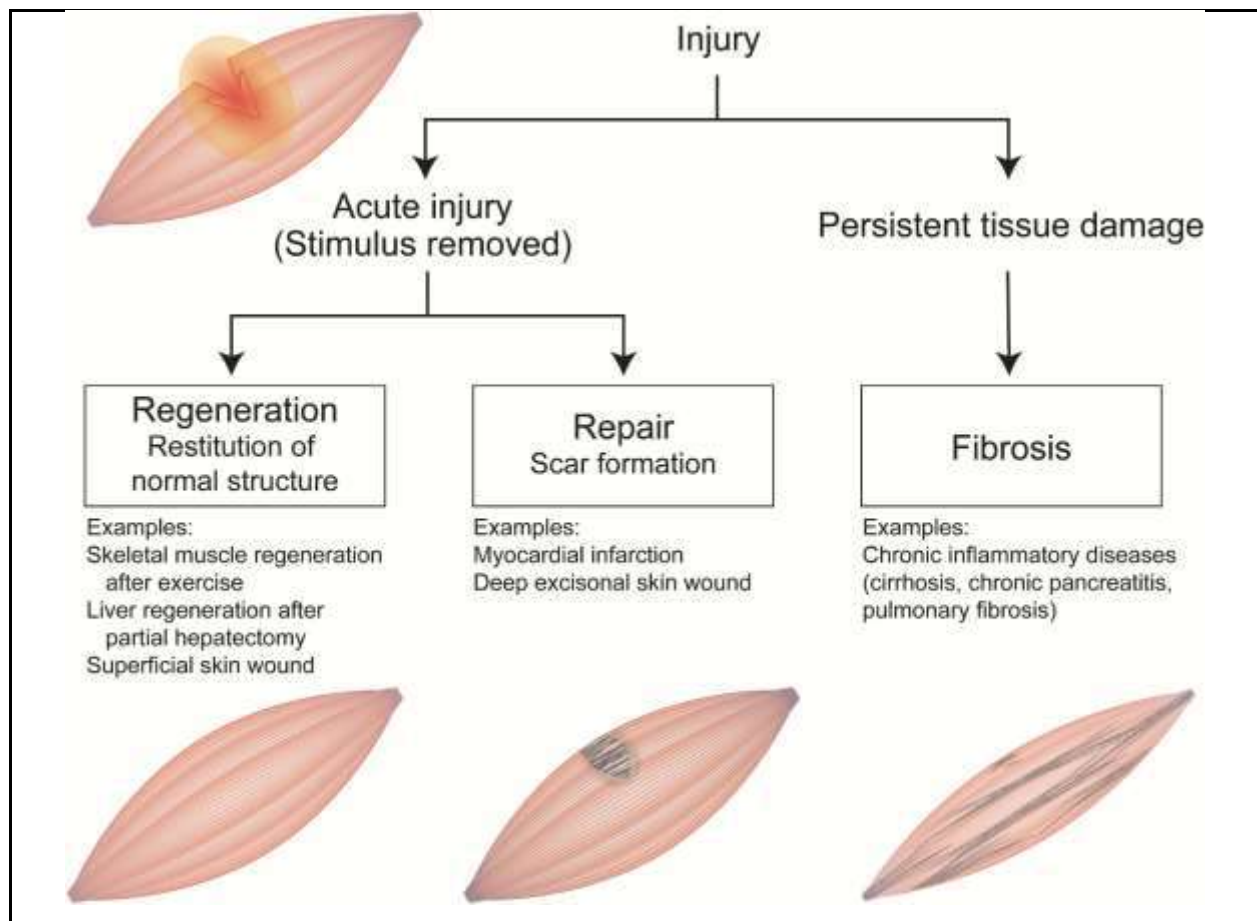
Gambar 1.7. Mekanisme eliminasi pathogen bakteri secara fagositosis oleh makrofag dengan melibatkan PRR (*patern recognition receptor*), fagosom dan lisosom (enzim proteolitik)

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

2.2. inflamasi dan reparasi sel/jaringan rusak

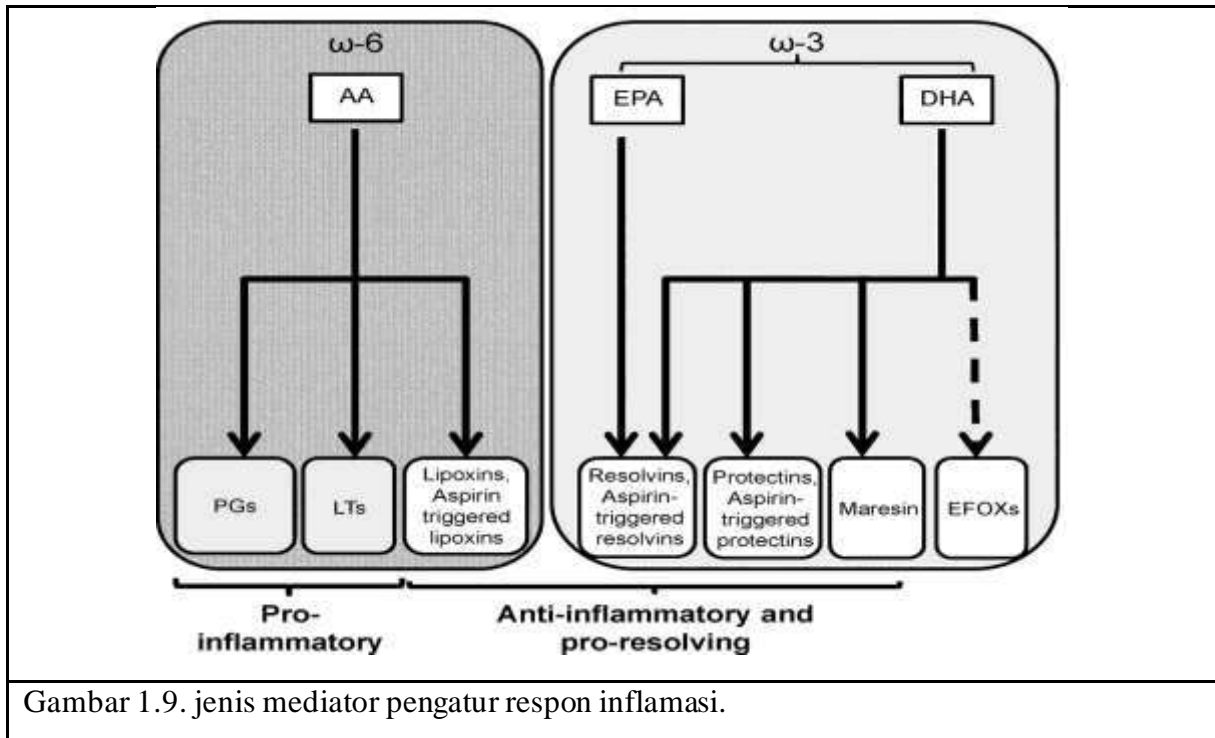
Proses penyembuhan setelah cedera jaringan dapat secara luas dibagi menjadi regenerasi dan perbaikan (Gbr. 1). Regenerasi mengacu pada proliferasi sel dan jaringan untuk menggantikan struktur yang rusak dan hilang. Melalui regenerasi total, jaringan yang hilang atau rusak sepenuhnya dibangun kembali. Sebaliknya, perbaikan dapat mengembalikan beberapa struktur asli, tetapi pemulihan tidak lengkap, dan perbaikan dapat menyebabkan kekacauan struktural (1). 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 (1). 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 (2). Bahkan dalam jaringan dengan kapasitas regeneratif tinggi, seperti kulit, di mana luka dangkal sembuh melalui regenerasi epitel, cedera parah sembuh melalui pembentukan bekas luka (1). 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 (3, 4). 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).



Gambar 1.8. Jenis jejas atau trauma

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 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. 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.

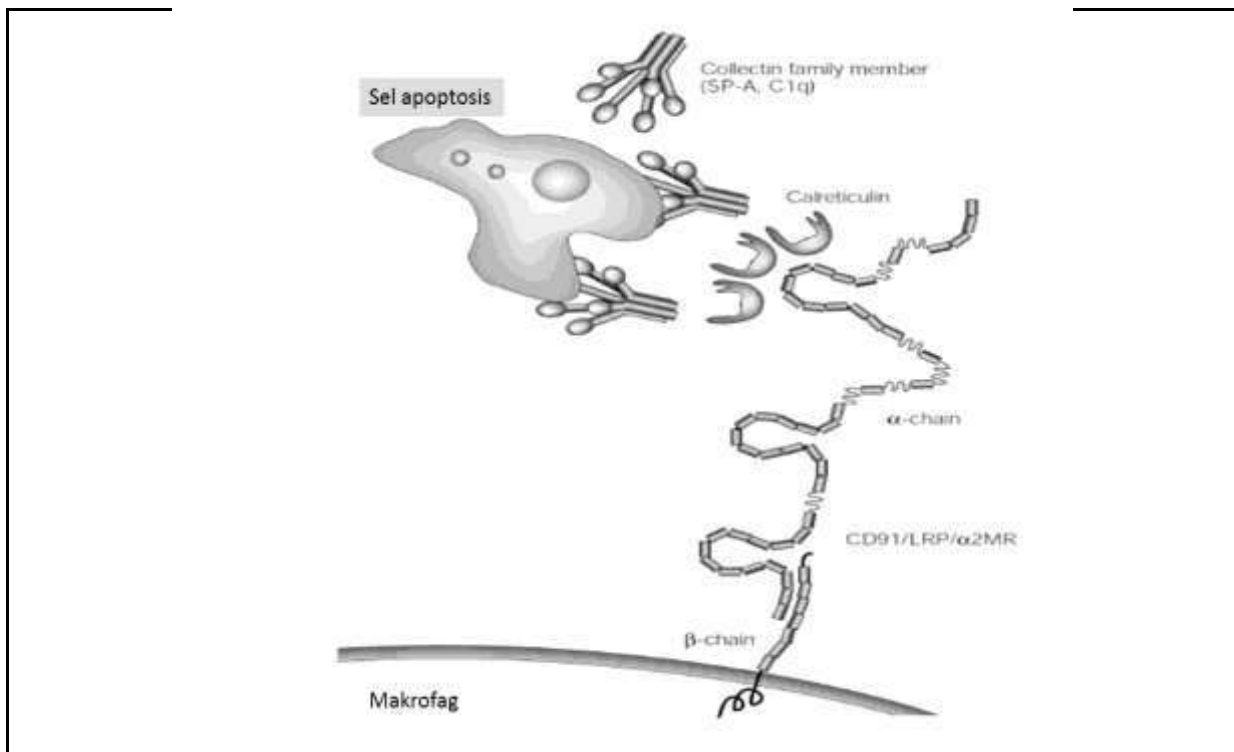
Peradangan adalah pertahanan penting tubuh terhadap jaringan yang rusak dan benda asing (6). Tujuan utama peradangan akut adalah untuk menghilangkan agen yang berbahaya, seperti mikroba atau sel mati. Setelah agen yang terluka dihilangkan, peradangan mereda. Meskipun proses inflamasi tampaknya memiliki 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.

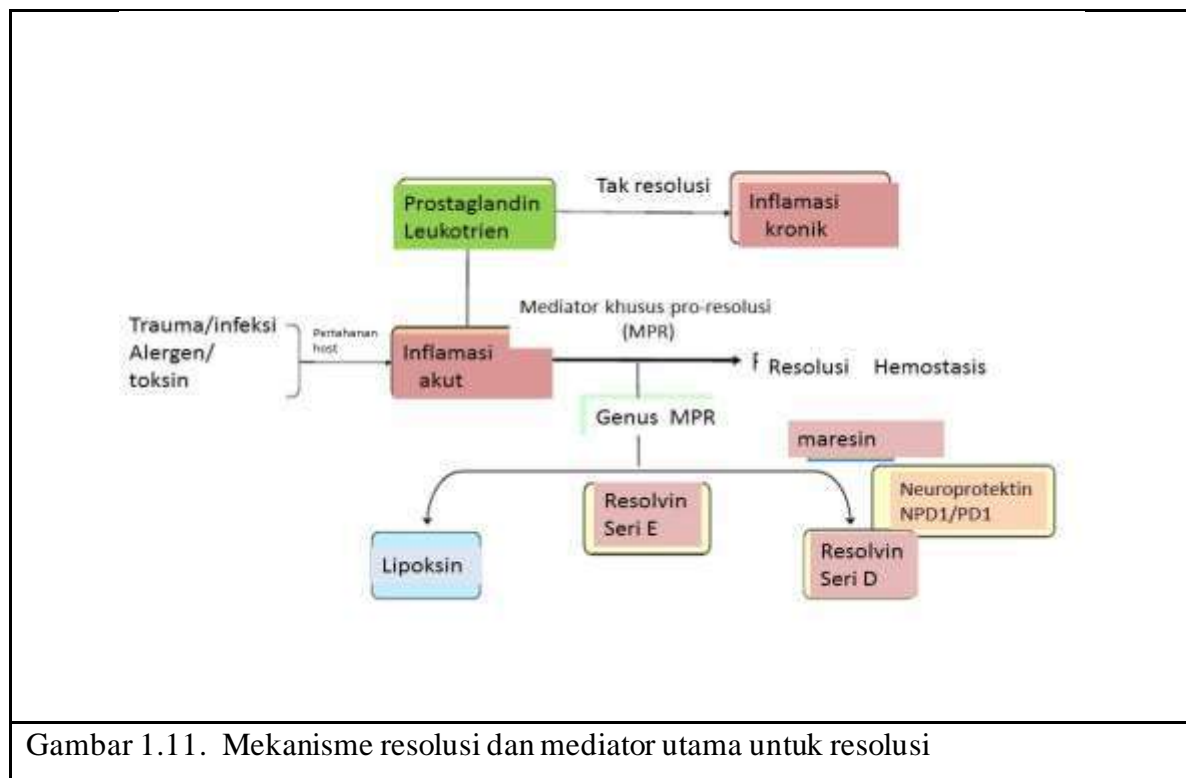
Memperlihatkan fenotipe yang sangat plastis dan keragaman yang besar, makrofag adalah sel efektor utama yang memediasi imunitas bawaan. Selain berfungsi dalam pertahanan inang, makrofag memainkan peran penting dalam pengembangan jaringan, pemeliharaan homeostasis jaringan dan regenerasi jaringan. Selama 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).



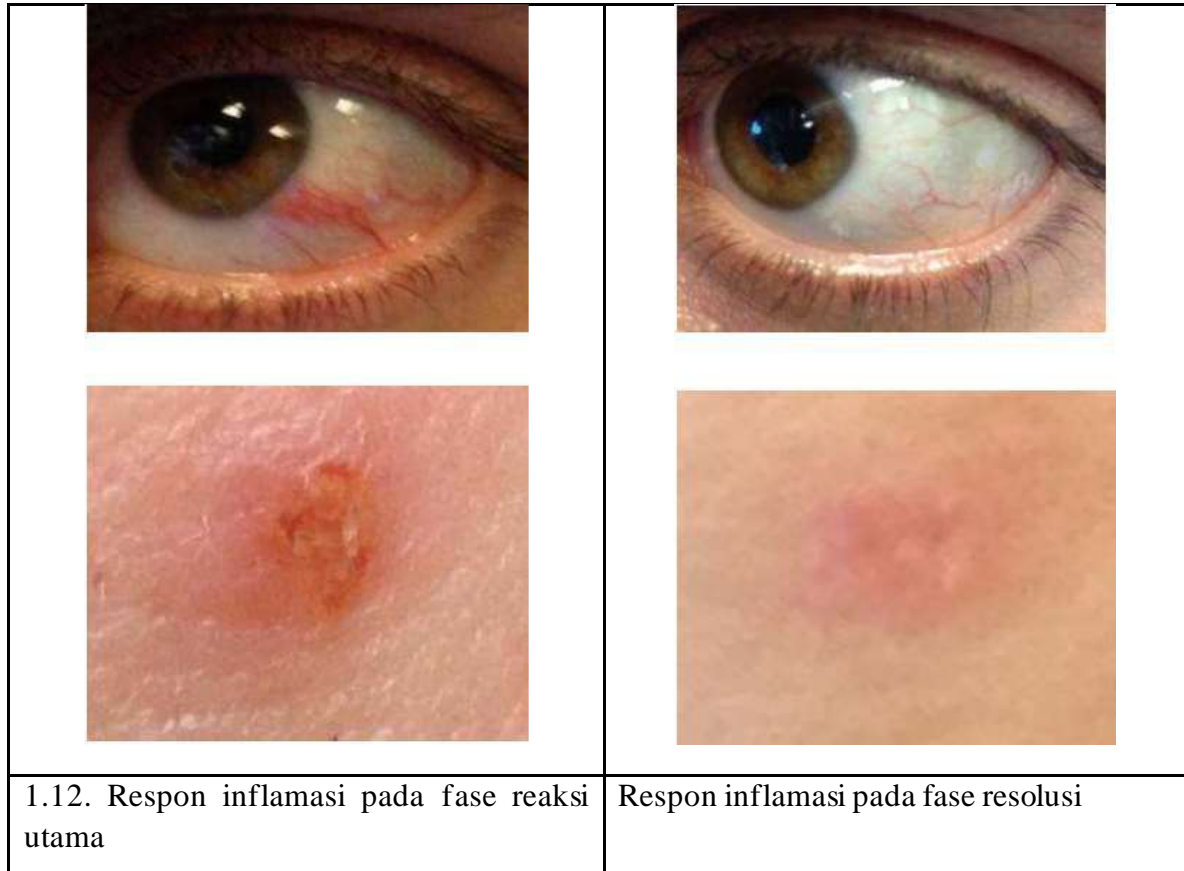
Gambar 1.10. Peran komplemen dalam pemusnahan sel apoptosis

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



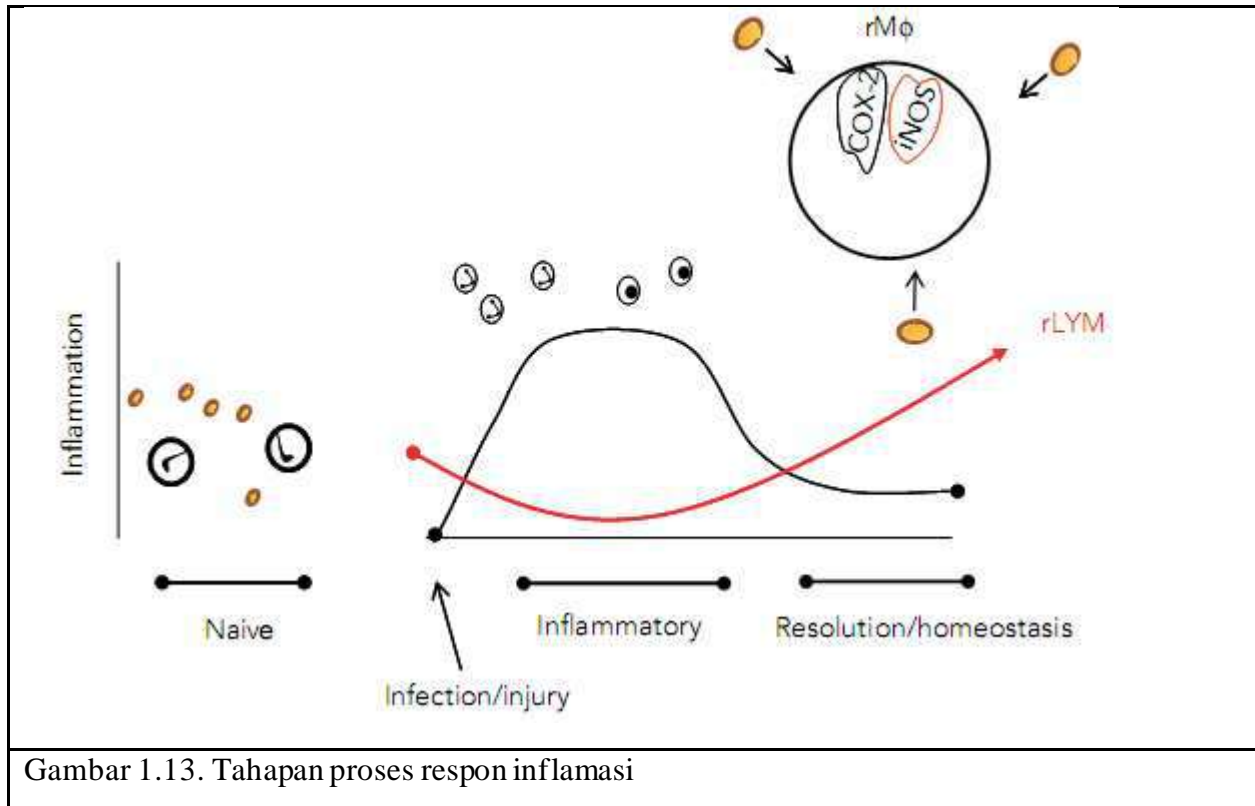
3.Reaksi pengakhiran atau resolusi pada respon inflamasi

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.



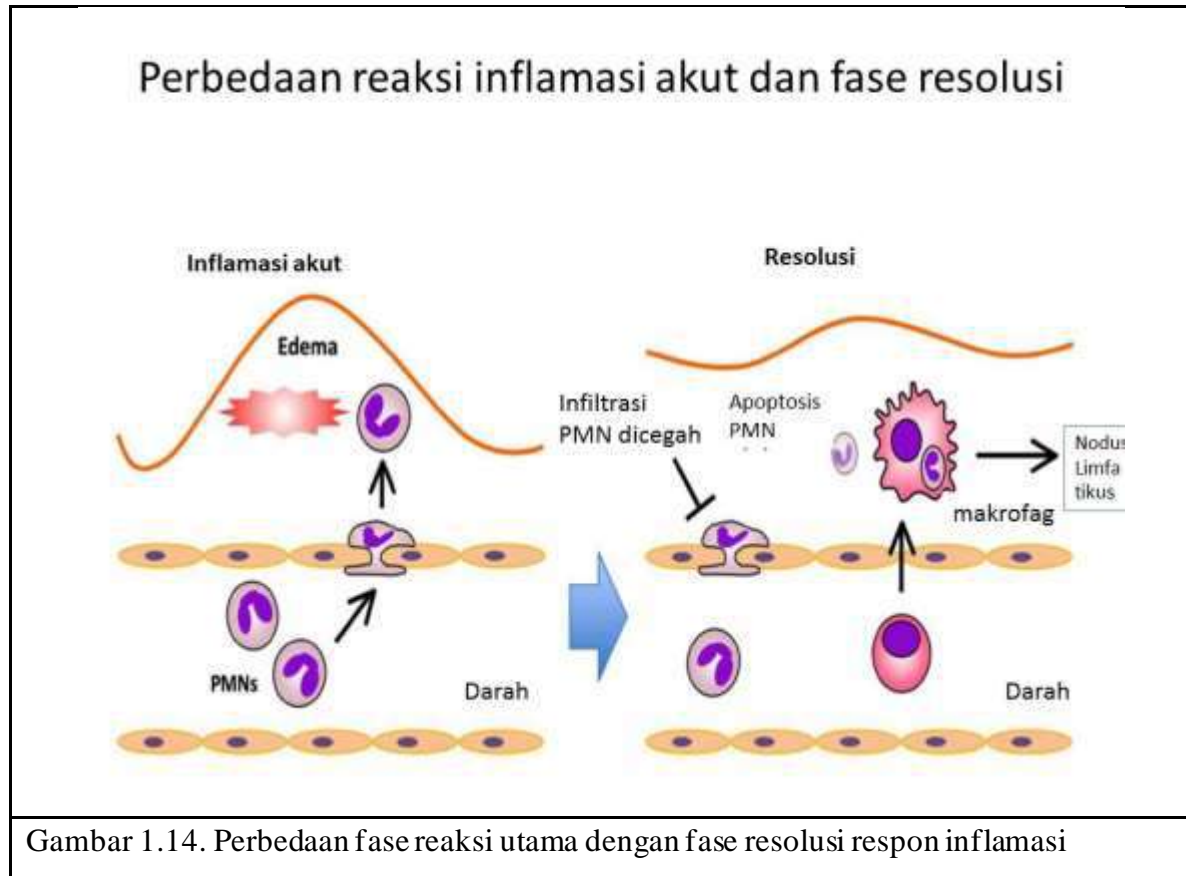
Pada fase resolusi respon inflamasi terjadi beberapa aktifitas, yaitu (i) pembersihan rangsang perusak; (ii) pembersihan mediator dan sel inflamasi akut; (iii) pemindahan sel yang rusak dan normalisasi fungsi. Pada fase resolusi mediator lipid, derivat asam arakhidonat memegang peran penting. Fase terakhir, 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.

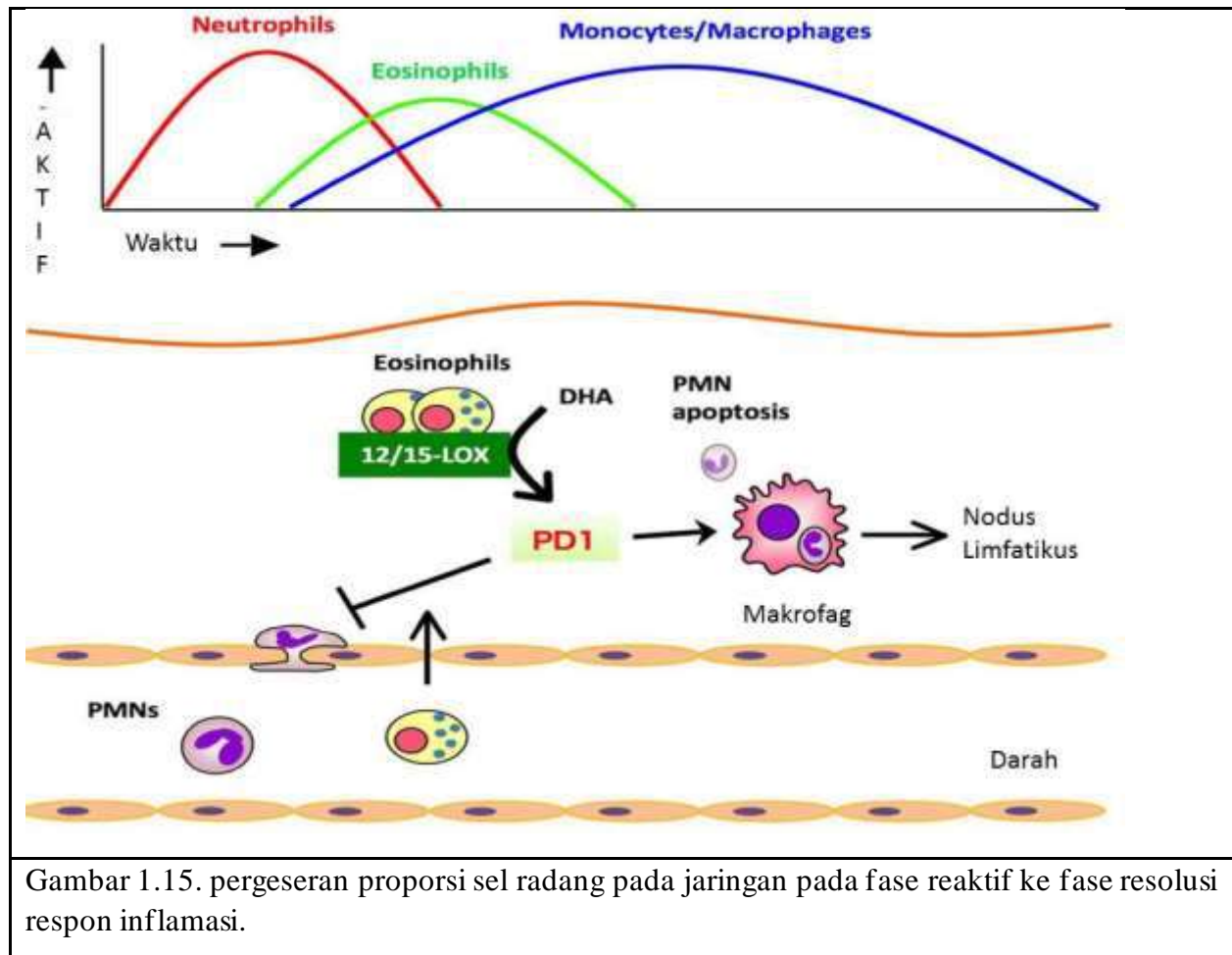


Gambar 1.13. Tahapan proses respon inflamasi

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 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.



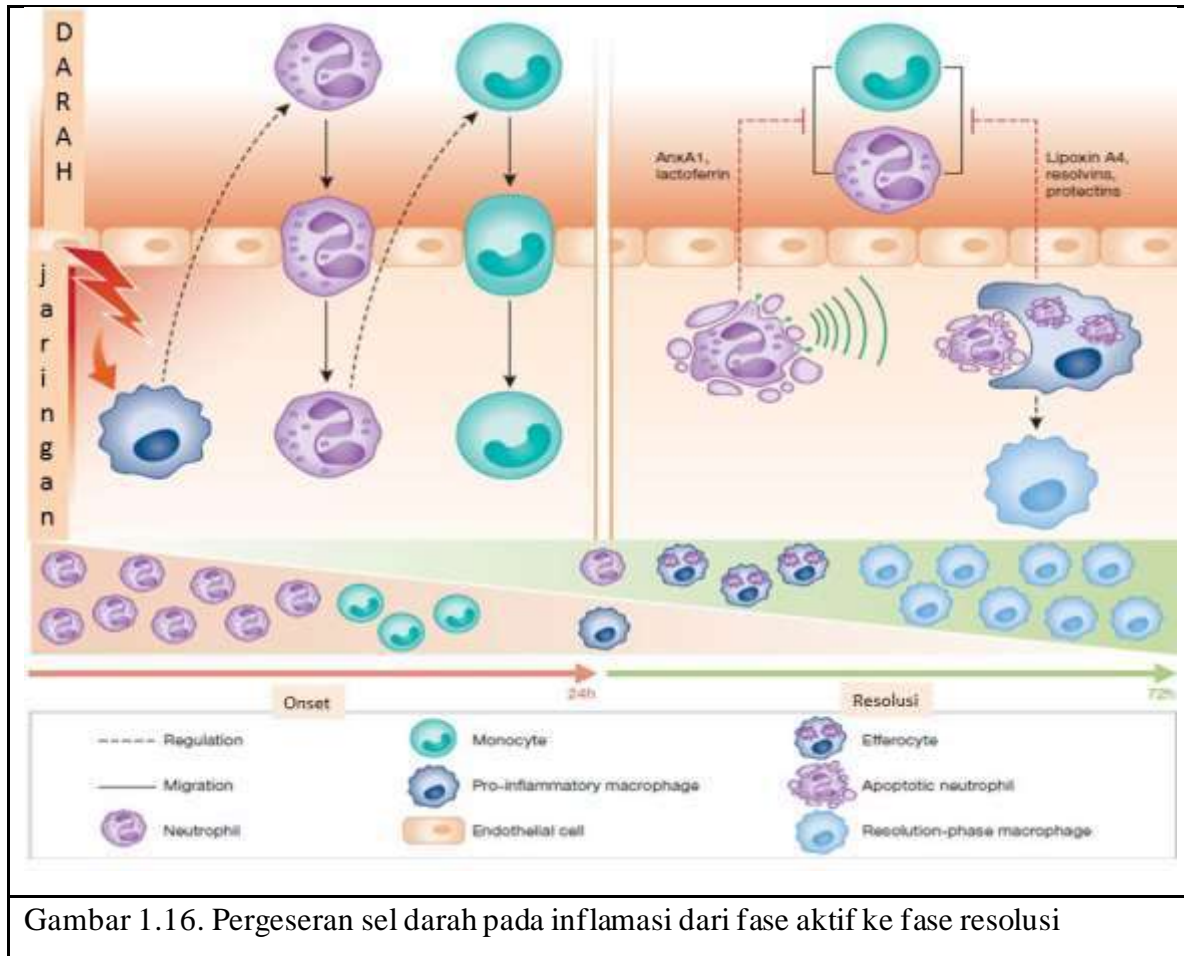
Lebih jelas lagi tentang pergeseran jumlah di jaringan yang mengalami fase resolusi respon inflamasi disajikan pada Gambar. Tahap akhir inflamasi adalah masuknya monosit dan limfosit yang dipikat oleh kemokin yang dikeluarkan oleh makrofag dan sel yang lain yang menginfiltrasi jaringan inflamasi. Apabila 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.



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 eosinofil pada fase resolusi untuk memproduksi neuroprotektin (PD-1) yang berfungsi untuk mengaktifkan proses resolusi.

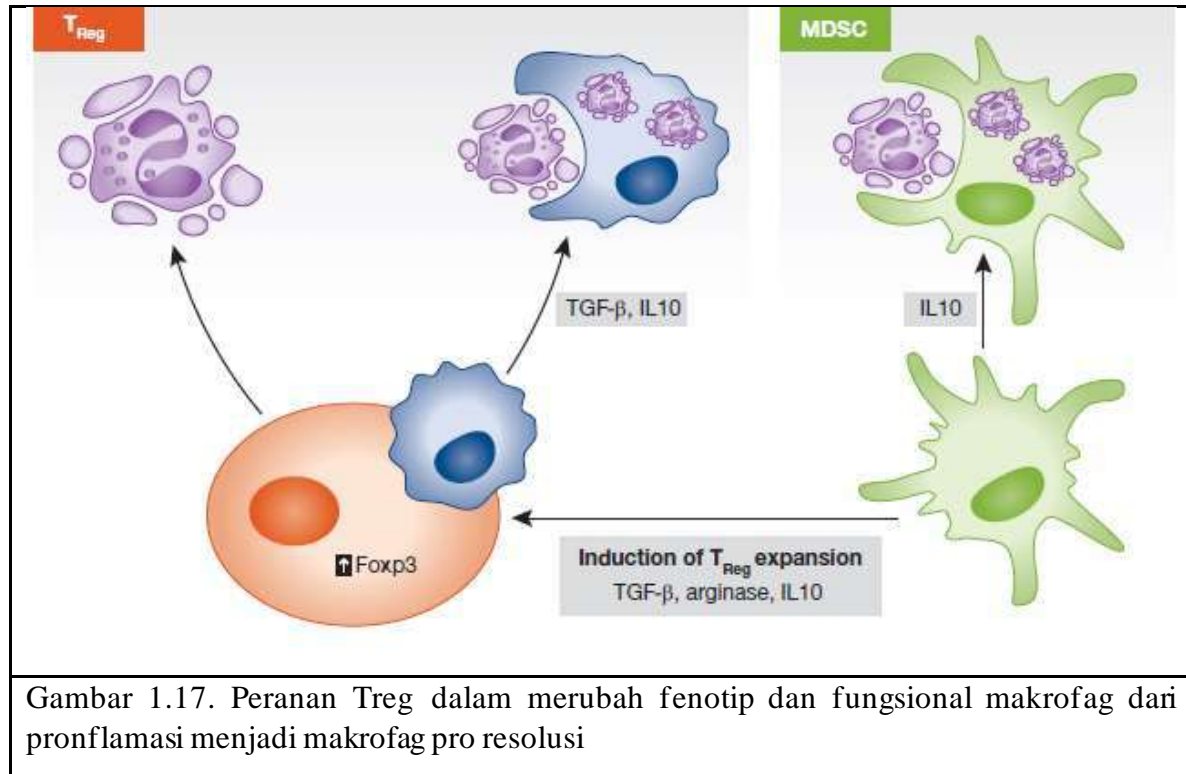
Peradangan Granulomatosis

Pembentukan granuloma adalah tipe khusus respon inflamasi, terdiri dari globular (granular) akumulasi nodul inflamasi dan fibrotik, bersama dengan sel-sel inflamasi kronis (limfocytes, 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.



Pada respon inflamasi yang berlebihan biasanya dicirikan dengan peningkatan sel fibroblast dan sitokin TGF- β . 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.

Kesimpulan

Telah dipaparkan definisi trauma, respon radang, manfaat dan mekanisme, klasifikasi serta aplikasinya dalam menjaga homeostasis pada manusia.

D. INFLAMASI PD BERBAGAI KONDISI

d.1. Infeksi dan Inflamasi

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.

Infeksi, bakteremia 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 diagnosa 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 sensitivitas 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.

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 ekstra-seluler. 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.^(6,13)

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 antibodi 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 .⁽¹²⁾

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.⁽¹²⁾

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.2. 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. Salah satu manifestasi klinis reaksi inflamasi yang berlebihan disebut dengan 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.

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), 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.

Teori pertama menyebutkan bahwa syok yang terjadi menyebabkan penurunan penurutan 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 dipuasakan, maka proses degenerasi mukosa justru berlanjut menjadi atrofi mukosa usus yang dapat memperberat keadaan.

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 (ensefalopati). 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.

Daftar Pustaka

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

Betelli, 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

Daftar Pustaka

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 _ Production in a Subset of Patients, Clin Kanker 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

Latihan Soal bagian 1

Jelaskan secara ringkas dan jelas pengertian dari istilah berikut:

1. Inflamasi akut
2. Inflamasi kronik
3. Sitokin proinflamasi
4. Inflamasi granulomatosa
5. granuloma

Jawablah dengan jelas pertanyaan berikut:

1. Apakah perbedaan antara reaksi inflamasi akut dan kronik?
2. Sebutkan komponen dan proses pembentukan granuloma
3. Apakah manfaat inflamasi pada respon imun?
4. Sebutkan persamaan dan perbedaan pus dan abses
5. Sebutkan tahapan mekanisme patofisiologis inflamasi

