

**BUKU MODUL PANDUAN TUTOR
IMUNITAS DAN NEOPLASMA
BLOK 2.1**



Penyusun :

dr. Rachma Greta P., M.Biomed
dr. Rizka Ariani, M.Biomed
dr. Leonny Dwi Rizkita, M.Biomed
dr. Nuni Ihsana, M.Biomed
dr. Elvina P , Sp.Rad
dr. Junanidy Heriyanto, Sp.B

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
2023/2024**

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas tersusunnya buku panduan Tutor Blok 2.1 Imunitas dan Neoplasma. Buku ini merupakan buku yang menjadi panduan bagi Tutor untuk memahami Langkah tutorial, *blueprint assessment*, skenario, dan pembahasannya pada Blok 2.1 sehingga tujuan belajar pada setiap skenario dapat tercapai oleh mahasiswa.

Saran dan masukan yang positif sangat kami harapkan untuk perbaikan buku panduan ini. Terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, September 2023

Tim Blok 2.1

Program Studi Pendidikan Kedokteran

Fakultas Kedokteran UAD

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
PENDAHULUAN	iii
CONCEPT MAP	v
SKENARIO 1	7
SKENARIO 2	25
SKENARIO 3	47
SKENARIO 4	60
SKENARIO 5	84

PENDAHULUAN

Diskusi tutorial merupakan kegiatan pembelajaran dalam problem *based-learning*. Diskusi dilakukan oleh kelompok kecil mahasiswa yang berisi 8—12 orang, dipimpin oleh seorang ketua dan sekretaris, dan difasilitasi oleh seorang tutor. Diskusi dimulai dari suatu kasus/skenario dan dilaksanakan dua—tiga kali setiap minggunya. Mahasiswa diharapkan dapat melakukan diskusi tutorial dengan pedoman tujuh Langkah (*seven jumps*) yang meliputi:

1. **L-1 : Klarifikasi istilah dan konsep**

Langkah ini membantu kelompok untuk memulai diskusi dengan pemahaman yang jelas dan sama terhadap konsep dan istilah dalam skenario. Proses ini menggunakan bantuan kamus umum, kamus kedokteran, dan tutor.

2. **L-2 : Menetapkan masalah**

Untuk merumuskan masalah di skenario dengan jelas dan konkret. Langkah ini membantu menetapkan batas-batas masalah yang sedang dibahas.

3. **L-3 : Menganalisis masalah (*brainstorming*)**

Langkah ini dimaksudkan untuk menyegarkan pengetahuan yang ada dalam kelompok dan untuk mengaktifkan pengetahuan yang dimiliki sebelumnya (*prior knowledge*). Langkah ini menerima segala penjelasan atau alternatif lain yang memungkinkan terhadap masalah yang ada.

4. **L-4 : Membuat kategori**

Mengkategorikan penjelasan pada L-3. Langkah ini membantu merumuskan keterkaitan/hubungan antarpenjelasan yang didapat pada Langkah sebelumnya. Kelompok membangun gambaran yang logis terhadap penjelasan terhadap masalah, berpikir, dan menggarisbawahi masalah.

5. **L-5 : Merumuskan tujuan belajar**

Tergantung pada diskusi di L-4, apa saja yang masih belum diketahui atau belum jelas, dapat dirumuskan menjadi tujuan belajar yang jelas untuk belajar mandiri. Proses ini merupakan proses akhir dari pertemuan pertama.

6. **L-6 : Belajar mandiri**

Langkah ini bertujuan untuk membantu siswa memilih sumber belajar yang relevan. Program studi menyediakan material sumber belajar yang berhubungan dengan masalah yang didiskusikan. Setelah memilih sumber belajar, langkah berikutnya adalah semua anggota kelompok harus mempelajari sumber belajar dan mendapatkan pemahaman pengetahuan yang jelas. Pemahaman baru ini lalu dihubungkan dengan pengetahuan sebelumnya dan

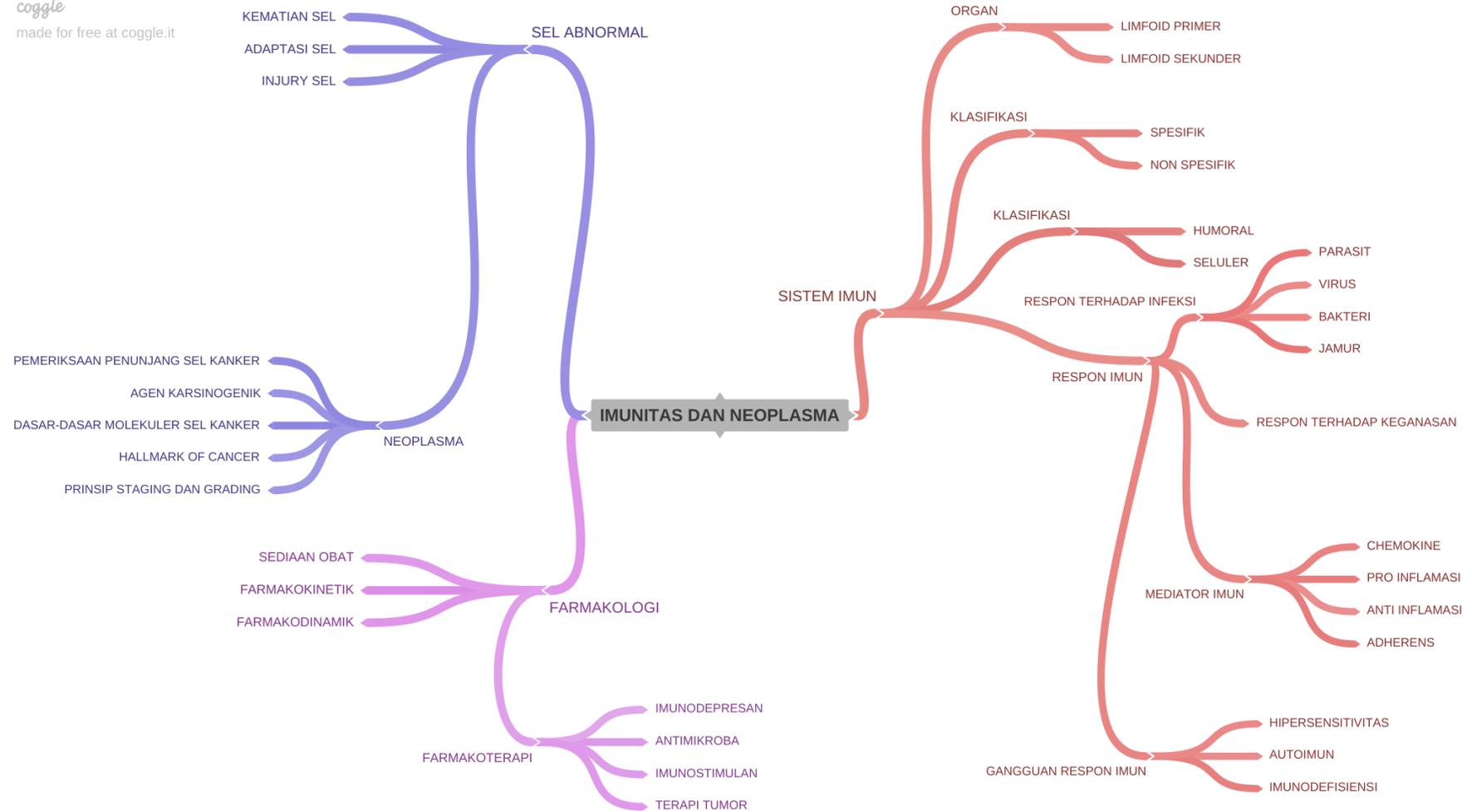
mempersiapkan diri untuk melaporkan kembali secara kritis pengetahuan yang telah diperoleh.

7. L-7 : Melaporkan hasil belajar

Siswa mendiskusikan pengetahuan yang baru diperoleh. Langkah ini biasanya terjadwal pada pertemuan tutorial kedua dan ketiga. Siswa diberi cukup waktu untuk belajar mandiri. Langkah ini berisi proses pelaporan oleh masing-masing anggota tentang hasil yang diperoleh dalam proses belajar mandiri, kemudian dari beberapa hasil dapat ditarik kesimpulan jawaban yang benar dari masing- masing permasalahan yang menjadi tujuan belajar.

CONCEPT MAP BLOK 2.1

coggle
made for free at coggle.it



SKENARIO 1

SKENARIO 1

Pertahanan tubuh saat awal terpapar antigen

A. SKENARIO

Tubuh memiliki suatu sistem pertahanan yang dapat mengenali antigen atau patogen. Sistem pertahanan tubuh awal selalu siap dan memiliki respon tidak spesifik yang dapat menghancurkan patogen. Komponen imun tersebut dapat berupa kulit, epitel mukosa, selaput lendir, gerakan silia saluran nafas, IgA.

B. TUJUAN BELAJAR

1. Menjelaskan definisi, komponen dan mekanisme sistem imun non spesifik
2. Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari antigen dan patogen
3. Menjelaskan mekanisme patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik
4. Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen

C. KETERANGAN

Pada tutorial skenario 1 ini lebih menekankan mekanisme sistem imun non spesifik dalam menghancurkan antigen atau patogen yang terdapat di dalam tubuh.

D. PEMBAHASAN

1. Menjelaskan definisi, komponen dan mekanisme sistem imun non spesifik

Pertanyaan Petunjuk untuk LO 1 :

- a. Apakah definisi dari sistem imun tidak spesifik?
- b. Apa saja komponennya?
- c. Bagaimana mekanismenya?

Imunitas didefinisikan sebagai ketahanan terhadap penyakit, khususnya penyakit infeksi. Kumpulan sel, jaringan, dan molekul yang memediasi resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun, dan reaksi terkoordinasi dari sel dan molekul ini terhadap mikroba infeksius merupakan respons imun. Imunologi adalah studi tentang sistem kekebalan tubuh, termasuk respon terhadap patogen mikroba dan jaringan yang rusak dan perannya dalam penyakit. Sistem imun non spesifik dapat disebutkan juga sebagai sistem imun alamiah atau sistem imun bawaan (*innate*). Definisi dari imunitas non spesifik yang juga disebut imunitas alami atau imunitas bawaan, selalu ada pada individu yang sehat (karenanya disebut bawaan), disiapkan untuk memblokir masuknya mikroba

dan dengan cepat menghilangkan mikroba yang berhasil memasuki tubuh inang. Beberapa prinsip dari imunitas non spesifik adalah :

- Resisten terhadap infeksi yang setiap individu memilikinya sejak lahir
- Respon imun terjadi dalam hitungan menit
- Pre-eksposure antigen sebelumnya tidak diperlukan
- Keberagaman terbatas, imunitas teraktivasi dengan reaksi yang terbatas
- Tidak adanya respon imun memori
- Sistem imun melawan beberapa jenis mikroba dengan reseptor yang sama
- Reseptor antigen pada sistem imun ini tidak spesifik terhadap satu antigen tertentu

Komponen dari sistem imun non spesifik adalah :

- Barrier anatomi

Barrier anatomi seperti kulit dan mukosa memiliki spektrum aktivitas antimikrobia.

- Barrier fisiologis

Barrier fisiologis yang berkontribusi terhadap imunitas alamiah adalah suhu tubuh, pH, dan beberapa produk sekretori pada mukosa. Berikut beberapa barrier anatomi dan fisiologis serta kimiawi beserta fungsinya dalam melawan antigen asing.

Table 9.2: Role of barriers in innate immunity.	
Anatomical barrier	Function
Skin barrier	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanically prevents entry of microbes • Produces sebum containing antimicrobial peptides and fatty acids • Killing of microbes by intraepithelial lymphocytes
Mucosal barrier	
Mucous membrane	Prevents entry of microbes mechanically and by producing mucus which entraps microbes
Cilia	Cilia present in the lower respiratory tract propel the microbes outside
Normal flora	Intestinal and respiratory mucosa are lined by normal flora
Physiological barrier	
Temperature	Normal body temperature inhibits the growth of some microbes
Low pH	Gastric acidity inhibits most of the microbes
Secretory products of mucosa	
Saliva	Enzymes in saliva damage the cell wall and cell membrane of bacteria
Tears	Contains lysozyme that destroys the peptidoglycan layer in bacterial cell wall
Gastric juice	HCl kills microbes by its low pH
Trypsin	Hydrolyses bacterial protein
Bile salts	Interfere with bacterial cell membrane
Fatty acids	Denature the bacterial proteins
Spermine	Present in semen, inhibits growth of gram-positive bacteria
Lactoferrin	Binds to iron, thus interferes with acquisition of iron by bacteria

- Sel fagosit
Sel fagosit berupa neutrofil, makrofag, dan termasuk monosit merupakan komponen utama dari sistem imun non spesifik. Terdapat tiga tahap yang dilakukan sel fagosit dalam mengeradikasi antigen. Tahap pertama sel fagosit menelan atau memfagosit antigen sehingga menjadi fagosom. Tahap kedua terjadinya fusi dari lisosom dengan fagosom sehingga terbentuk fagolisosom. Tahap ketiga terjadinya penghancuran dari antigen asing.
- Sel Natural killer (NK)
Sel ini termasuk dalam kelas sel limfosit yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel-sel tumor. Terdapat sel yang termasuk dalam kelas sel limfosit yang jarang terlibat yaitu $\gamma\beta$ T cells (juga disebut intraepitelial limfosit), NK-T cells (yang terdapat pada epitel dan organ limfoid), B-1 cells (ditemukan pada rongga peritoneum dan jaringan mukosa), dan Marginal-zone B cells (yang dipresentasikan pada tepi dari folikel limfoid di organ spleen).
- Sel mast, makrofag, dan dendritik
Sel mast berada di garis epitel pada mukosa pernafasan dan lainnya dan teraktivasi melalui toll-like receptor atau antibodi IgE dan menghasilkan granula sitoplasma yang mengandung histamin, prostaglandin, dan sitokin yang menginisiasi inflamasi dan enzim proteolitik yang dapat menghancurkan bakteri. Sel dendritik berperan sebagai perantara antara sistem imun alamiah dengan sistem imun adaptif.
- Jalur komplemen
Komplemen merupakan sistem imun humoral dari imunitas non spesifik. Pada aktivasinya terdiri dari 3 jalur, salah satunya adalah jalur alternatif dimana endotoksin bakteri berupa manosa menstimulasi proses komplemen. Pada hasil akhir komplemen yang teraktivasi adalah lisis dari target mikroba, stimulasi dari inflamasi, dan stimulasi sistem imun adaptif.
- Demam dan respon inflamasi
Respon inflamasi merupakan respon biologis akibat adanya stimulus dari antigen asing atau mikroorganisme. Beberapa kejadian akibat dari respon inflamasi adalah vasodilatasi, kebocoran plasma, rekrutmen fagosit pada site infeksi, fagositosis antigen oleh sel fagosit, dan kerusakan pada antigen atau mikroba.
- Flora normal tubuh
Flora normal pada mukosa intestinal, pernafasan, dan genitalia dapat berperan sebagai antimikrobial. Caranya adalah dengan berkompetisi memperebutkan nutrisi dengan patogen infeksius atau memproduksi substansi antibakteri.
- Sitokin : TNF- α , interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18), IFN- α , β , dan TGF- β

Sitokin dihasilkan oleh sel dendritik, makrofag, dan sel lainnya yang dapat memediasi reaksi seluler dari imunitas alamiah.

- Acute phase reactant proteins (APRs)

Terdapat beberapa protein yang dihasilkan oleh liver dengan konsentrasi yang normal, dan akan meningkat atau menurun apabila terdapat kondisi inflamasi akut. Selain liver, terdapat sel endotel, fibroblas, monosit, dan adiposit yang dapat memproduksi protein tersebut. Protein yang meningkat akibat adanya kondisi inflamasi akut adalah Serum amyloid A, C-reactive Protein, Complement protein, protein koagulasi, inhibitor proteinase (contoh antitripsin), mannose binding protein, haptoglobin, dan metal binding protein (contoh ceruloplasmin). Pada keadaan inflamasi akut, sekresi APRs yang menurun adalah albumin, tranferin, dan antitrombin.

Mekanisme respon imun nonspesifik bekerja secara langsung dari awal tubuh terpapar oleh antigen asing (Gambar 1). Sistem pertahanan tubuh paling awal adalah barrier anatomi yang apabila dalam keadaan normal dan intak, patogen akan sulit untuk menembus barrier tersebut dan menyebabkan infeksi, selain itu patogen yang memiliki faktor virulensi yang dapat merusak barrier juga bisa menginvasi dan menyebabkan infeksi pada tubuh.

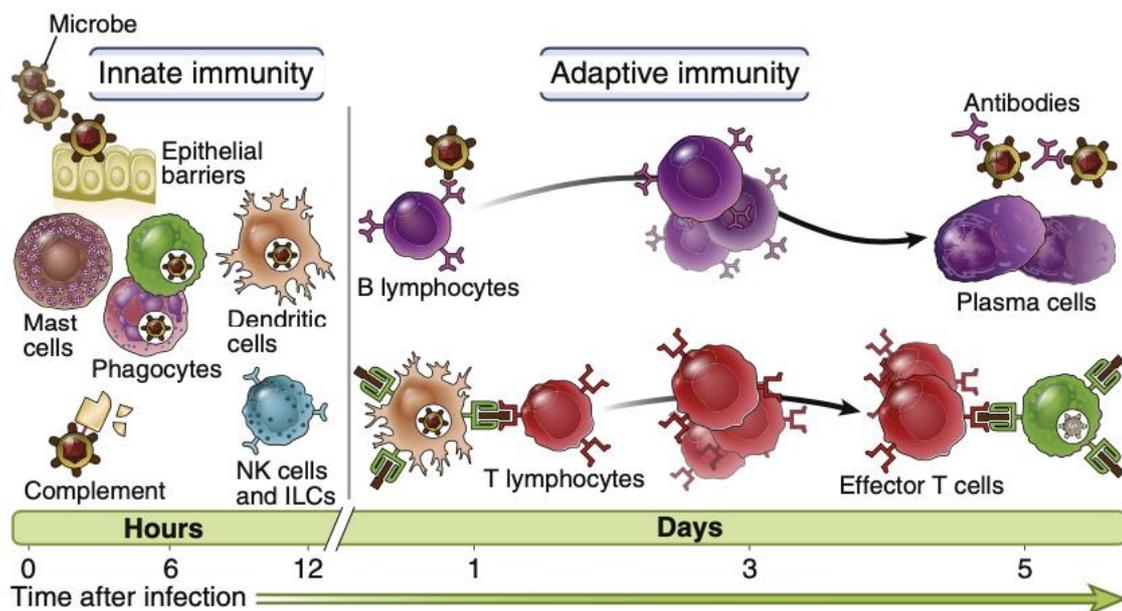


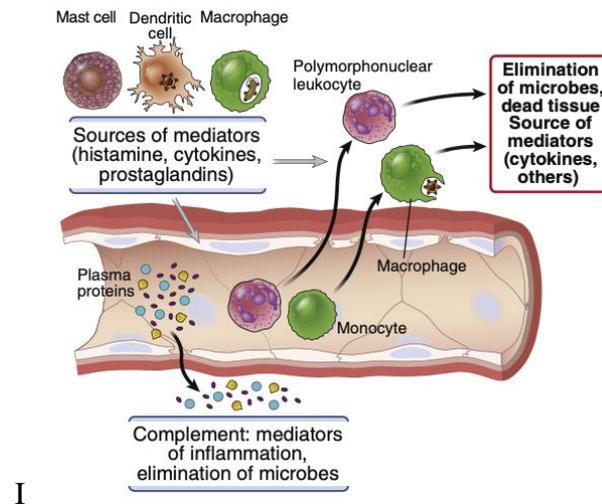
FIGURE 1-3 Principal mechanisms of innate and adaptive immunity. The mechanisms of innate immunity

Gambar 1. Respon imun tubuh terhadap mikroba

Reaksi imun non spesifik paling utama dalam mengeliminasi antigen asing adalah menginduksi **respon inflamasi** dan **mekanisme pertahanan antivirus**. Antigen yang berbeda akan

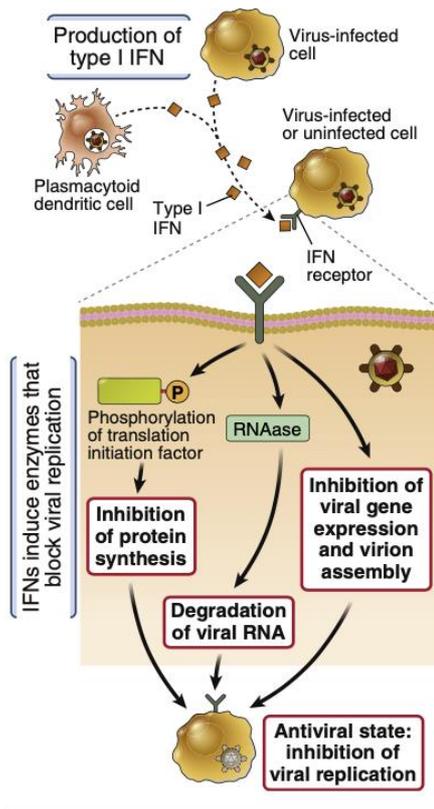
menyebabkan reaksi imun alamiah yang berbeda pula. Respon imun alamiah yang utama pada mikroba yang berbeda adalah :

- Bakteri ekstrasel dan fungi yang dilawan secara utama melalui respon inflamasi akut dimana monosit dan neutrofi direkrut ke site infeksi oleh sistem komplemen.
- Bakteri intrasel yang dapat bertahan di dalam fagosit mengaktifasi TLR dan sensor lainnya seperti sitokin
- Pertahanan terhadap virus dilakukan oleh sel NK dan Interferon tipe I.

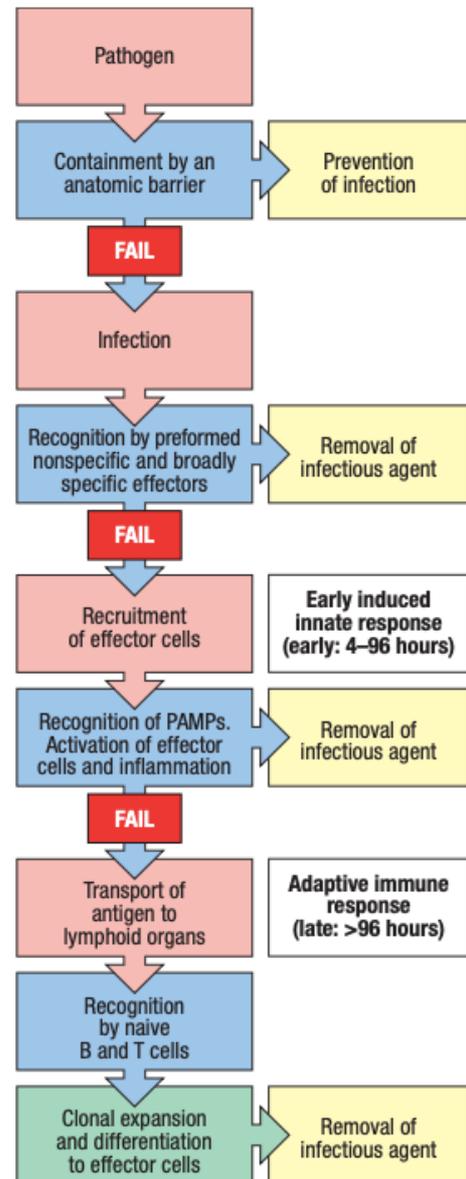


Gambar 2. Respon inflamasi akut

Mekanisme antiviral melalui interferon tipe I menghambat replikasi dan menginduksi status antiviral, sehingga sel sehat ataupun sel yang terinfeksi menjadi resisten terhadap infeksi. Setelah interferon tipe I dihasilkan oleh sel dendritik atau sel yang terinfeksi, jalur sinyal teraktivasi dan menghambat virus untuk bereplikasi dan merusak genom dari virus. Virus yang terinfeksi akan dihancurkan oleh sel NK dan kemampuan sel NK dalam melisiskan sel yang rusak ditingkatkan dengan adanya IFN tipe I tersebut.



Gambar 3. Reaksi antivirus dari INF tipe I



Gambar 4. Mekanisme patogen menginfeksi tubuh

2. Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari antigen dan patogen

Pertanyaan Petunjuk untuk LO 2 :

a. Apakah yang dimaksud antigen dan patogen?

Antigen adalah substansi yang memenuhi dua sifat imunologi yang berbeda yaitu imunogenisitas dan antigenisitas.

- Imunogenisitas adalah kemampuan antigen dalam menginduksi respon imun tubuh (baik humoral maupun seluler)
 - sel B + antigen → sel B efektor (sel B plasma) + sel B memori

- sel T + antigen → sel T efektor (sel T helper atau sel T sitotoksik) + sel T memori
- Antigenisitas (reaktivitas imunologis) adalah kemampuan antigen untuk mengkombinasi secara spesifik dengan produk akhir berupa antibodi atau reseptor permukaan sel T

Substansi yang memenuhi sifat imunogenisitas (menginduksi respon imun spesifik) disebut dengan imunogen. Setiap imunogen termasuk dalam antigen, tapi tidak semua antigen merupakan imunogen.

Epitop atau bagian dari antigen merupakan unit terkecil dari antigen. Epitop didefinisikan sebagai area kecil yang mempresentasikan antigen yang terdiri dari sedikit asam amino (4 sampai 5 asam amino) atau residu monosakarida, yang mampu mensensitisasi sel B dan sel T dan beraksi dengan reseptor site sel T yang spesifik atau antibodi yang spesifik. Site dari antibodi yang mengenali epitop disebut dengan istilah paratope.

Epitope dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu :

- Sequential/ linear epitope : Mempresentasikan antigen dengan sekuens linear tunggal yang terdiri dari asam amino dengan jumlah sedikit atau residu asam amino
- Conformational or non-sequential epitope : dijumpai pada area fleksibel dari antigen kompleks dengan struktur tersier. Epitope ini terbentuk dengan membawa bersama permukaan residu dari site berbeda dari rantai peptida dan melipat membentuk struktur tersier.

Secara general, sel T mengenal linear epitope sedangkan sel B mengenal conformational epitope.

Patogen adalah organisme yang menyebabkan penyakit pada inang. Patogen dapat berupa organisme prokariot dan eukariot. Organisme yang termasuk dalam prokariot adalah bakteri dan algae. Organisme yang termasuk dalam eukariot adalah jamur, parasit. Virus bukan termasuk organisme dikarenakan tidak dapat hidup tanpa sel inang. Mikroorganisme dapat menjadi flora normal di dalam tubuh dan tidak dapat menyebabkan infeksi disebut dengan mikrobiota. Mikroorganisme tersebut dapat berubah menjadi patogen oportunistik, yaitu mikroorganisme yang awalnya hidup di tubuh manusia dan tidak menyebabkan penyakit dan kemudian berubah sifat dan menyebabkan penyakit pada inang karena kondisi inang dalam keadaan immunocompromised.

Patogen dapat diklasifikasikan menjadi patogen intraseluler dan patogen ekstraseluler yang nantinya akan berpengaruh terhadap mekanisme sistem imun dalam mengeliminasi patogen di dalam tubuh.

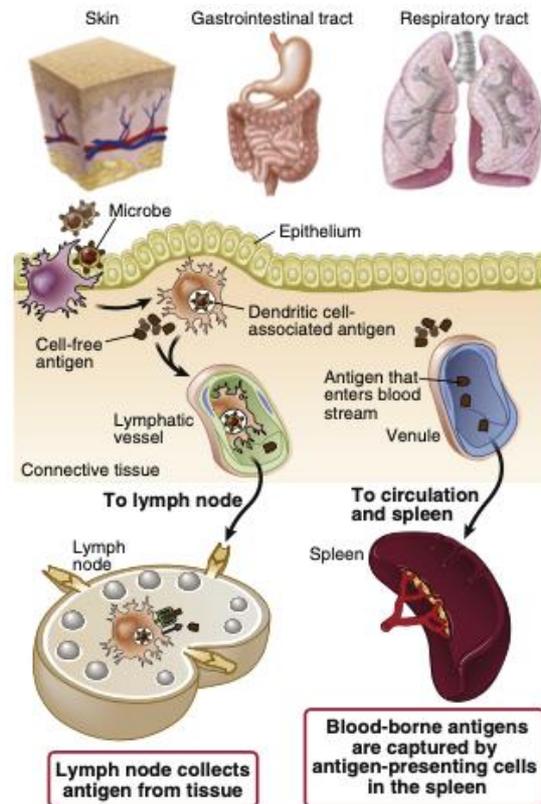
Patogen intraseluler dapat berupa bakteri, virus (virus hanya bisa bereplikasi intraseluler), protozoa, dan jamur. Patogen ekstraseluler dapat berupa parasit, bakteri, dan jamur.

3. Menjelaskan mekanisme patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik

Pertanyaan Petunjuk untuk LO 3 :

a. Bagaimana antigen bisa dikenali oleh sistem imun yang tidak spesifik?

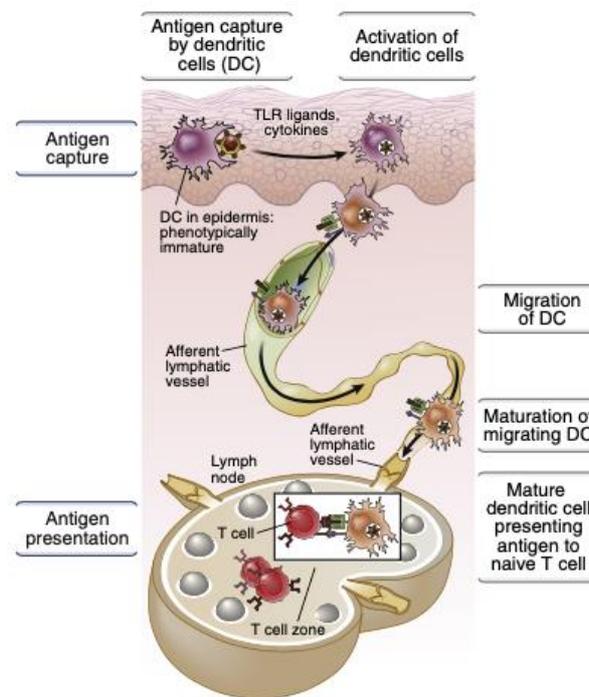
Antigen protein mikroba yang masuk ke dalam tubuh ditangkap terutama oleh sel dendritik dan terkonsentrasi di organ limfoid perifer, tempat respons imun dimulai.



Gambar 6. Proses penangkapan dan presentasi antigen mikrobial

Antigen/mikroba biasanya masuk ke dalam tubuh melalui melalui kulit (melalui kontak), saluran pencernaan (melalui makan), dan saluran pernapasan (melalui inhalasi). Beberapa mikroba yang ditularkan melalui serangga dapat masuk ke dalam aliran darah akibat dari gigitan serangga, dan beberapa infeksi dapat melalui saluran genitourinari. Antigen/mikroba juga dapat berada di jaringan yang terinfeksi. Karena luas permukaan epitel yang luas dan volume darah yang banyak, jaringan ikat, dan organ internal, tidak mungkin bagi limfosit atau sel imun berpatroli secara efisien di semua lokasi tersebut untuk mencari antigen asing yang menginfeksi; sebaliknya, antigen dibawa ke organ limfoid melalui sirkulasi limfosit. Proses ini melibatkan serangkaian peristiwa setelah sel dendritik mengenali mikroba—penangkapan antigen, aktivasi sel dendritik, migrasi sel pembawa antigen ke kelenjar getah bening, dan presentasi antigen ke sel T.

Semua interaksi antara tubuh dengan lingkungan eksternal dilapisi oleh epitel, yang fungsi utamanya adalah sebagai barrier terhadap infeksi. Jaringan epitel dan subepitel mengandung sel dendritik; sel dendritik juga sama terdapat di area yang kaya sel T pada organ limfoid perifer dan di sebagian besar organ lainnya dalam jumlah yang lebih kecil. Ada dua populasi utama sel dendritik, yang disebut klasik dan plasmositoid, yang dibedakan berdasarkan pada lokasi dan responsnya. Mayoritas sel dendritik dalam jaringan dan organ limfoid termasuk jenis sel dendritik klasik. Di kulit, sel dendritik epidermis disebut sel Langerhans. Dinamakan sel dendritik plasmositoid karena kemiripan morfologisnya dengan sel plasma; mereka terdapat dalam darah dan jaringan. Sel dendritik plasmositoid juga merupakan sumber utama interferon tipe I pada respon imun bawaan terhadap infeksi virus.



Gambar 7. Proses penangkapan dan presentasi antigen oleh sel dendritik

Sel dendritik menggunakan berbagai reseptor membran untuk mengikat mikroba, sebagai contoh reseptor lektin yang mengenali struktur karbohidrat yang khas pada mikroba dan bukan glikoprotein mamalia. Mikroba atau antigennya masuk ke sel dendritik melalui fagositosis atau endositosis yang diperantarai reseptor. Pada saat yang sama ketika sel dendritik menangkap antigen, produk mikroba menstimulasi reaksi imun alamiah dengan mengikat *Toll Like Receptor* (TLR) dan *pattern recognition receptor* (PRR) bawaan lainnya di sel dendritik, sel epitel jaringan, dan makrofag residen. Setelah mikroba terikat pada reseptor, akan terjadi produksi sitokin inflamasi seperti faktor nekrosis tumor (TNF) dan interleukin-1 (IL-1). Kombinasi sinyal TLR dan

sitokin mengaktifkan sel dendritik, menghasilkan beberapa perubahan fenotipe, migrasi, dan fungsi.

Setelah aktivasi oleh sinyal-sinyal ini, sel dendritik klasik kehilangan daya rekatnya untuk epitel dan mulai mengekspresikan reseptor kemokin CCR7, yang fungsi spesifiknya untuk sitokin *chemoattracting* (kemokin) yang diproduksi oleh endotel limfatik dan oleh sel stroma di zona sel T kelenjar getah bening. Kemokin ini mengarahkan sel dendritik untuk keluar dari epitel dan bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening. Selama proses migrasi, sel dendritik matang dari sel yang dirancang untuk menangkap antigen menjadi APC yang mampu merangsang limfosit T. Maturasi ini dicerminkan oleh peningkatan sintesis dan ekspresi stabil dari molekul MHC, yang mempresentasikan antigen ke sel T, yang diperlukan untuk aktivasi respon sel T. Antigen yang terlarut dalam getah bening ditangkap oleh sel dendritik yang berada di kelenjar getah bening, dan antigen yang terdapat pada sirkulasi darah ditangkap dengan cara yang sama oleh sel dendritik di limpa.

Hasil rangkaian kejadian tersebut adalah protein antigen mikroba yang masuk ke dalam tubuh diangkut dan terkonsentrasi ke daerah kelenjar getah bening di mana antigen paling mungkin bertemu limfosit T.

4. Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen

Pertanyaan Petunjuk untuk LO 4 :

a. Bagaimana sistem imun tidak spesifik dapat menghancurkan antigen?

Sel-sel sistem kekebalan non spesifik/alamiah berfungsi sebagai protektor untuk mendeteksi mikroba dan sel-sel yang rusak dalam jaringan dan melakukan beberapa fungsi yang penting untuk pertahanan tubuh dalam melawan mikroorganisme.

Barrier epitel

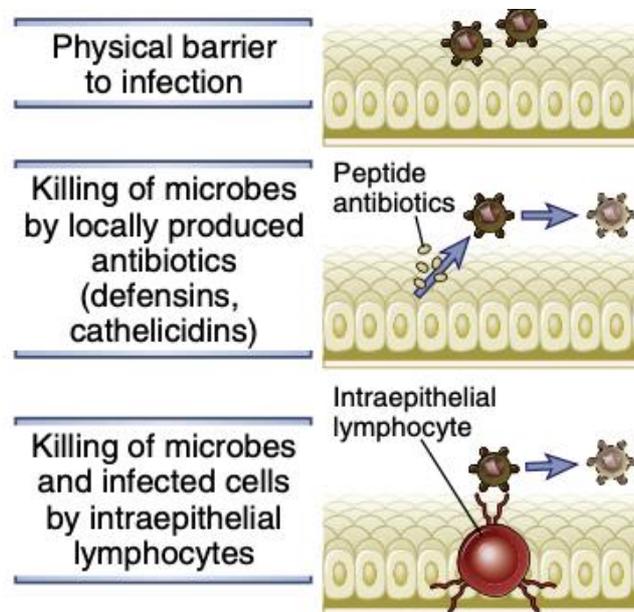
Permukaan epitel yang utuh membentuk penghalang fisik antara mikroba di lingkungan eksternal dan jaringan inang, dan sel epitel menghasilkan bahan kimia antimikroba yang selanjutnya menghambat masuknya mikroba.

Fungsi protektif dari barrier epitel sebagian besar bersifat fisik. Sel-sel epitel membentuk sambungan erat satu sama lain, menghambat masuknya mikroba di antara sel-sel epitel. Lapisan luar keratin, yang terakumulasi sebagai keratinosit pada permukaan kulit mati, berfungsi untuk menghalangi penetrasi mikroba ke lapisan epidermis yang lebih dalam. Lendir, sekresi kental yang mengandung glikoprotein yang disebut musin, diproduksi oleh sel epitel pernapasan, gastrointestinal, dan urogenital dan secara fisik mengganggu invasi mikroba. Fungsi barrier ini

ditingkatkan oleh aksi silia di cabang bronkial dan peristaltik di usus, yang memfasilitasi eliminasi mikroba. Meskipun sifat fisik ini sendiri sangat penting dalam pertahanan inang, mekanisme pertahanan epitel lainnya telah berkembang untuk melengkapi barrier mekanis.

Sel epitel serta beberapa leukosit menghasilkan peptida yang memiliki sifat antimikroba. Dua keluarga peptida antimikroba yang berbeda secara struktural adalah defensin dan cathelicidins.

Defensin diproduksi oleh sel epitel permukaan mukosa dan oleh leukosit yang mengandung granula, termasuk neutrofil, sel NK, dan limfosit T sitotoksik. Tindakan protektif dari defensin adalah toksisitas langsung terhadap mikroba, termasuk bakteri, jamur dan enveloped virus, dan aktivasi sel yang terlibat dalam respon inflamasi terhadap mikroba. Defensin membunuh mikroba dengan berbagai mekanisme, pada umumnya bergantung pada kemampuannya untuk masuk dan merusak fungsi membran mikroba.

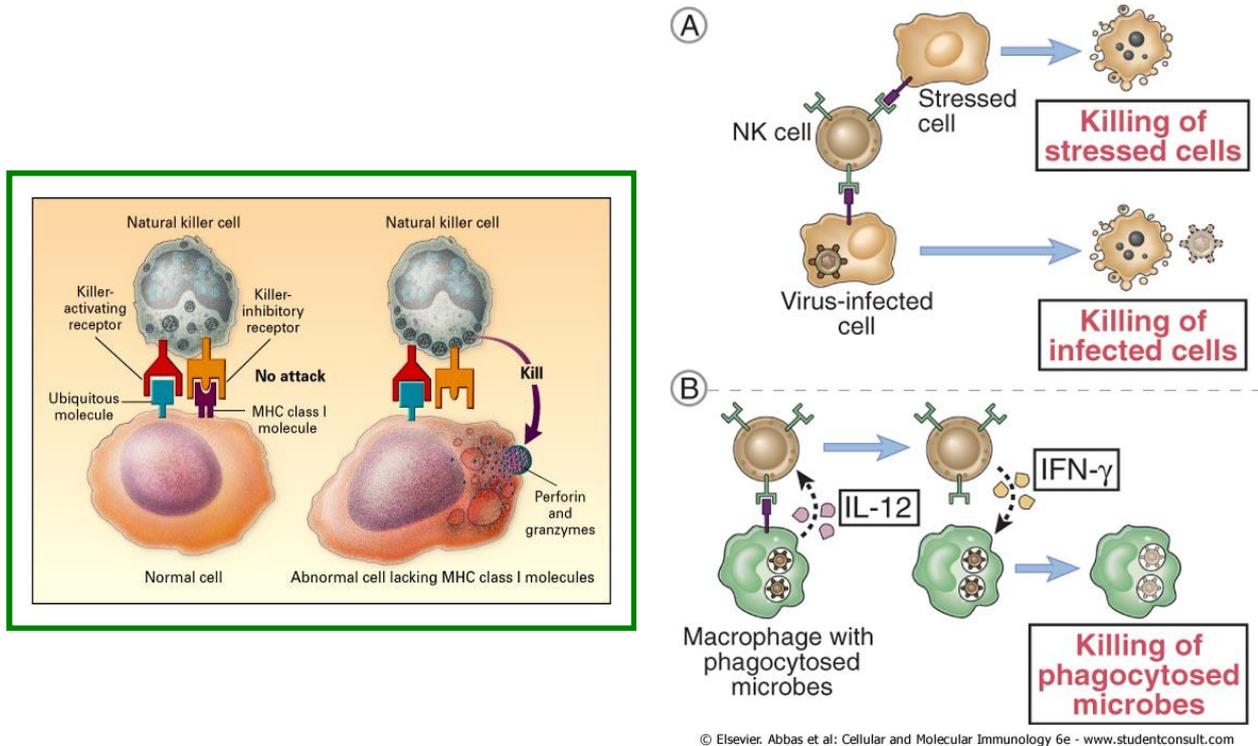


Gambar 8. Mekanisme Barrier Epitel Menghancurkan Mikroba

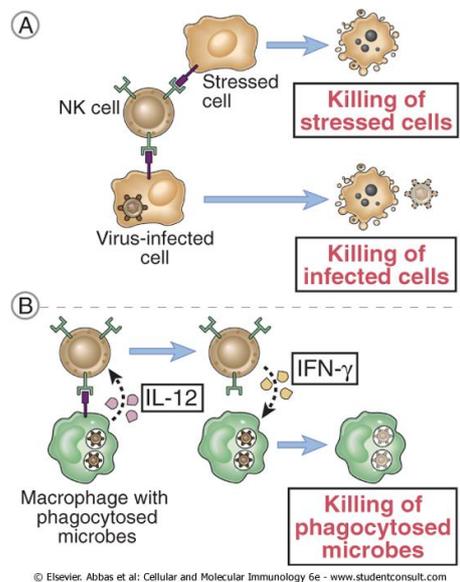
Cathelicidin diproduksi oleh neutrofil dan sel-sel epitel di kulit, saluran pencernaan, dan saluran pernapasan. Cathelicidin aktif melindungi terhadap infeksi dengan berbagai mekanisme, termasuk toksisitas langsung ke berbagai mikroorganisme dan aktivasi berbagai respons pada leukosit dan jenis sel lain yang membantu proses eradikasi mikroba. Fragmen C-terminal, yang disebut LL-37, dapat mengikat dan menetralkan LPS, komponen beracun dari dinding luar bakteri gram negatif. LL-37 juga memainkan peran anti-inflamasi dengan mengikat DNA dan memblokir aktivasi *inflammasome AIM2*.

Sel Dendritik

disebut **perforin**, memfasilitasi masuknya protein granul lain, yang disebut **granzim**, ke dalam sitosol sel target. Granzim adalah enzim yang memulai urutan peristiwa sinyal yang menyebabkan kematian sel target melalui apoptosis. Dengan membunuh sel yang terinfeksi oleh virus dan bakteri intraseluler, sel NK menghilangkan reservoir infeksi.



Gambar 10. Mekanisme sel NK menghancurkan sel rusak atau sel yang terinfeksi

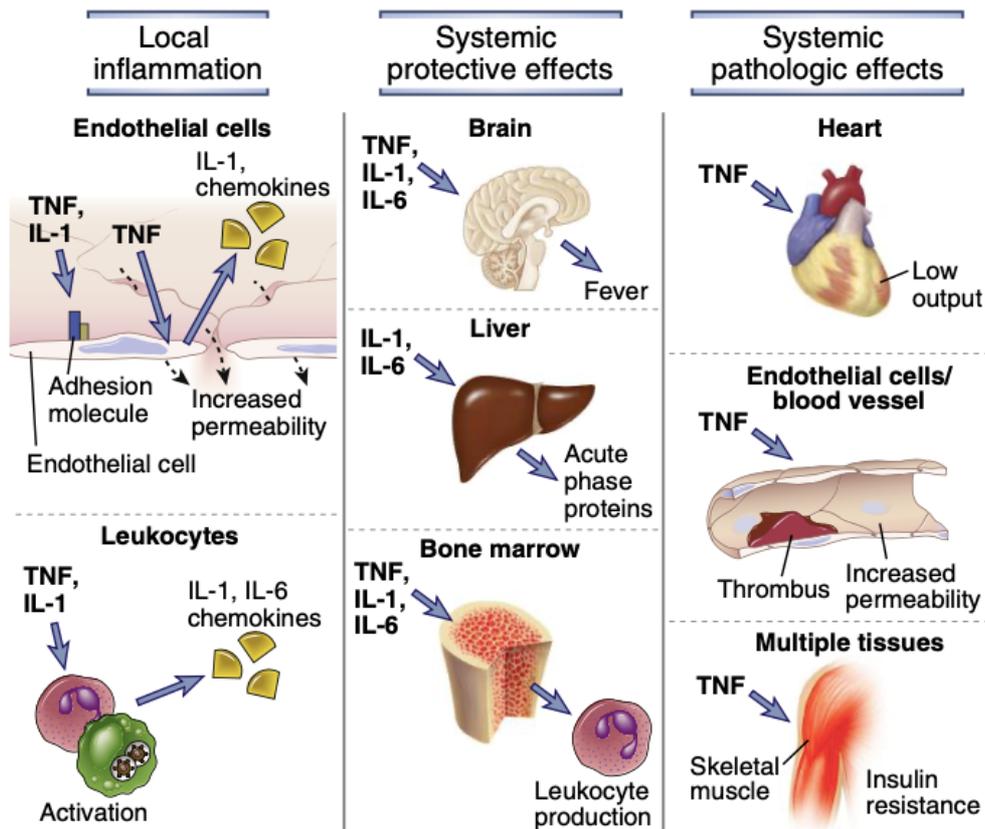


Gambar 11. Perbedaan mekanisme membunuh sel antara sel NK dan sel Makrofag

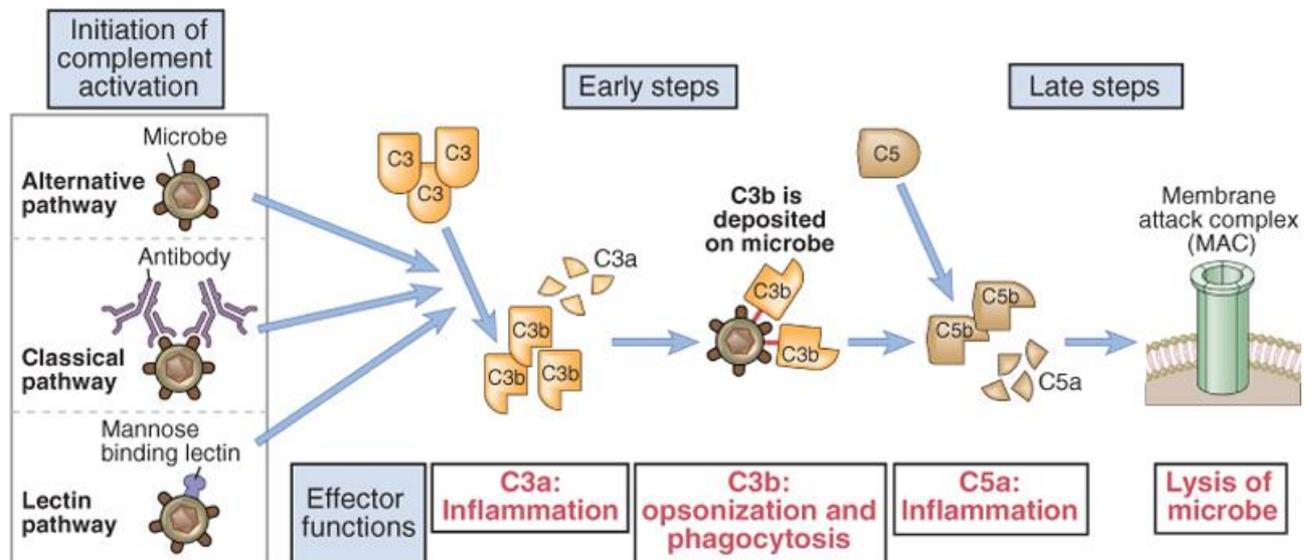
Respon inflamasi

Cara utama sistem imun non spesifik menangani infeksi dan cedera jaringan adalah dengan merangsang peradangan akut, yang merupakan akumulasi leukosit, protein plasma, dan cairan yang berasal dari darah di tempat infeksi atau cedera jaringan ekstravaskular.

Peradangan akut dapat berkembang dalam hitungan menit hingga jam dan berlangsung selama berhari-hari. Peradangan kronis adalah proses yang mengambil alih dari peradangan akut jika infeksi tidak dihilangkan atau cedera jaringan berkepanjangan. Biasanya melibatkan perekrutan dan aktivasi monosit dan limfosit. Lokasi inflamasi kronis juga sering mengalami remodeling jaringan, dengan angiogenesis dan fibrosis. Meskipun rangsangan imun bawaan dapat berkontribusi pada peradangan kronis, sistem kekebalan adaptif mungkin juga terlibat karena sitokin yang diproduksi oleh sel T merupakan stimulus peradangan yang kuat. TNF, IL-1, dan IL-6 yang diproduksi selama terjadinya proses respon imun alamiah terhadap infeksi atau kerusakan jaringan memiliki efek sistemik yang berkontribusi pada pertahanan inang dan bertanggung jawab untuk banyak manifestasi klinis infeksi dan penyakit inflamasi. Inflamasi juga merupakan hasil dari aktivasi komplemen sistem imun non spesifik.



Gambar 12. Respon inflamasi yang dapat terjadi saat sitokin inflamasi dihasilkan oleh sistem imun non spesifik.

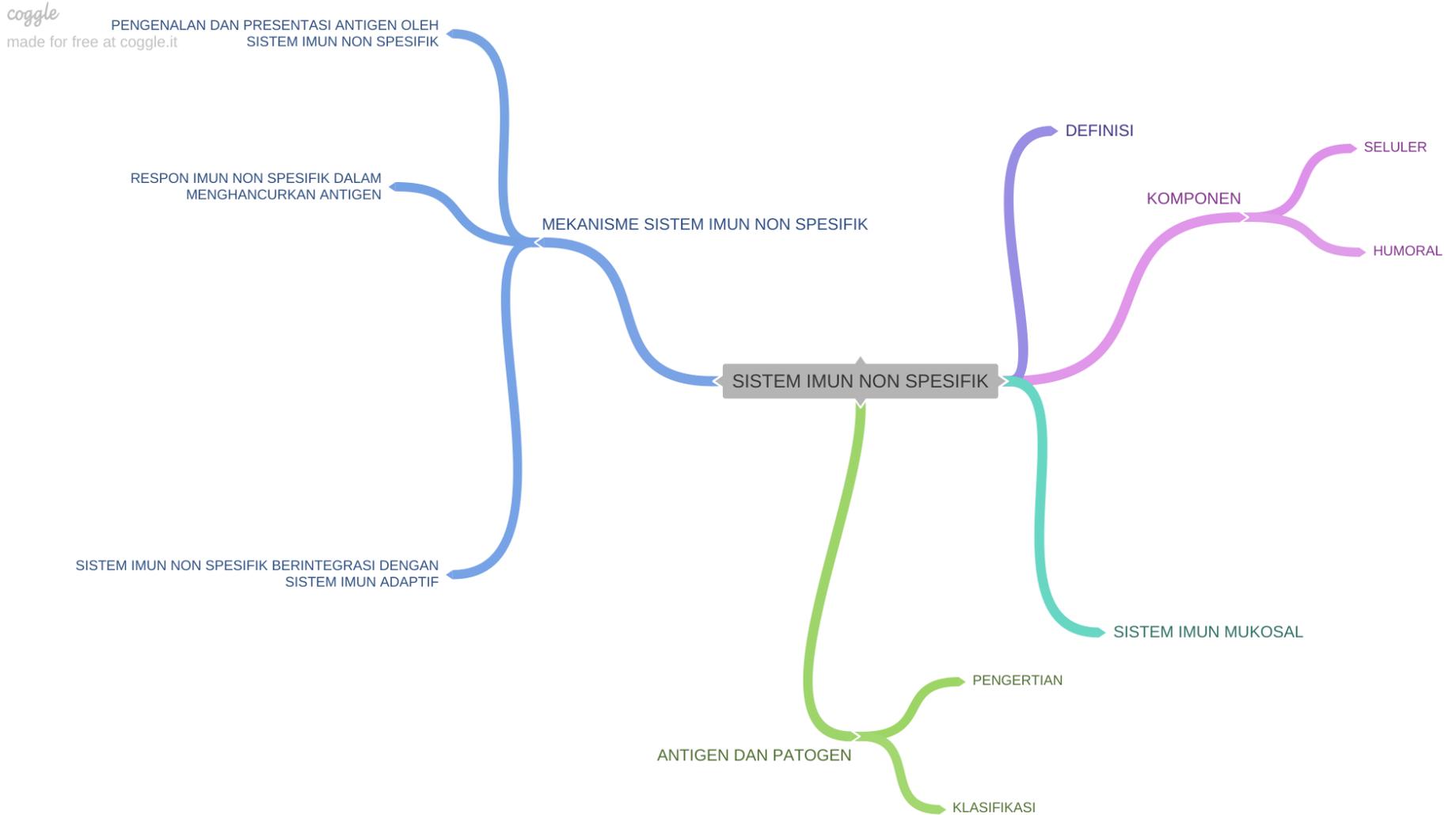


Gambar 13. Hasil akhir dari aktivasi sistem komplemen.

E. REFERENSI

1. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Basic Immunology_ Functions and Disorders of the Immune System-Elsevier (2015)
2. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Cellular and Molecular Immunology-Saunders (2014)
3. Apurba S Sastry, Sandhya Bhat - Essentials of Medical Microbiology-Jaypee (2021)
4. Murphy K, et al. Janeway's Immunobiology. Ed 9th. 2017.

F. MIND MAP



G. BLUEPRINT MINI KUIS

No	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif	Jenis Soal	Jumlah Soal
1	Menjelaskan definisi, komponen dan mekanisme sistem imun non spesifik	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2	Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari antigen dan patogen	Kognitif	Recall	MCQ	2
3	Menjelaskan mekanisme patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	2 1
4	Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	2 1



SKENARIO 2

SKENARIO 2

Vaksin sebagai Antigen Spesifik

A. SKENARIO

Pemerintah mengadakan program imunisasi HPV (Human Papilloma Virus) untuk anak perempuan berusia minimal 11 tahun. Vaksin HPV merupakan imunisasi aktif yang bertujuan untuk menginduksi kekebalan tubuh untuk mencegah infeksi penyakit tertentu. Vaksin tersebut diberikan dengan disuntikkan secara intramuskular beberapa kali dengan jarak waktu tertentu. Vaksin HPV merupakan jenis vaksin rekombinan.

B. TUJUAN BELAJAR

1. Mengetahui perbedaan vaksinasi dan imunisasi.
2. Mengetahui respon imun tubuh terhadap imunisasi (aktif dan pasif).
3. Mengetahui jenis imunisasi (aktif dan pasif) dan contohnya.
4. Mengetahui manfaat imunisasi.
5. Mengetahui jenis sediaan vaksin dan bagaimana respon tubuh terhadap berbagai sediaan vaksin.
6. Mengetahui mekanisme mengapa imunisasi perlu dilakukan pengulangan (booster).
7. Mengetahui macam rute pemberian vaksin.

C. KETERANGAN

Pada tutorial skenario 2 dilakukan dengan 2 pertemuan. Akan ada kuliah pakar imunologi mengenai konsep imunisasi yang mendukung tujuan belajar 1 dan 2 setelah pertemuan pertama tutorial, dan telah dijelaskan mengenai tipe vaksin pada kuliah pakar tersebut. Pada tutorial ini menitikberatkan respon imun terhadap vaksin serta penjelasan tentang jenis sediaan vaksin, pengulangan vaksin, serta rute pemberian vaksin.

D. PEMBAHASAN

1. Mengetahui perbedaan vaksinasi dan imunisasi.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 1 :

a. Apakah perbedaan vaksinasi dan imunisasi?

Vaksinasi adalah tindakan memasukkan vaksin ke dalam tubuh untuk menghasilkan perlindungan dari penyakit tertentu. Vaksinasi adalah ketika vaksin diberikan kepada tubuh (biasanya dengan suntikan).

Imunisasi adalah suatu proses dimana seseorang menjadi terlindungi dari penyakit melalui vaksinasi. Imunisasi juga bisa diartikan sebagai apa yang terjadi dalam tubuh setelah divaksinasi. Vaksin merangsang sistem kekebalan tubuh sehingga dapat mengenali penyakit dan melindungi tubuh dari infeksi di masa yang akan datang (tubuh menjadi kebal terhadap infeksi).

Istilah vaksinasi dan imunisasi sering digunakan secara bergantian namun artinya tidak persis sama.

2. Mengetahui respon imun tubuh terhadap imunisasi (aktif dan pasif).

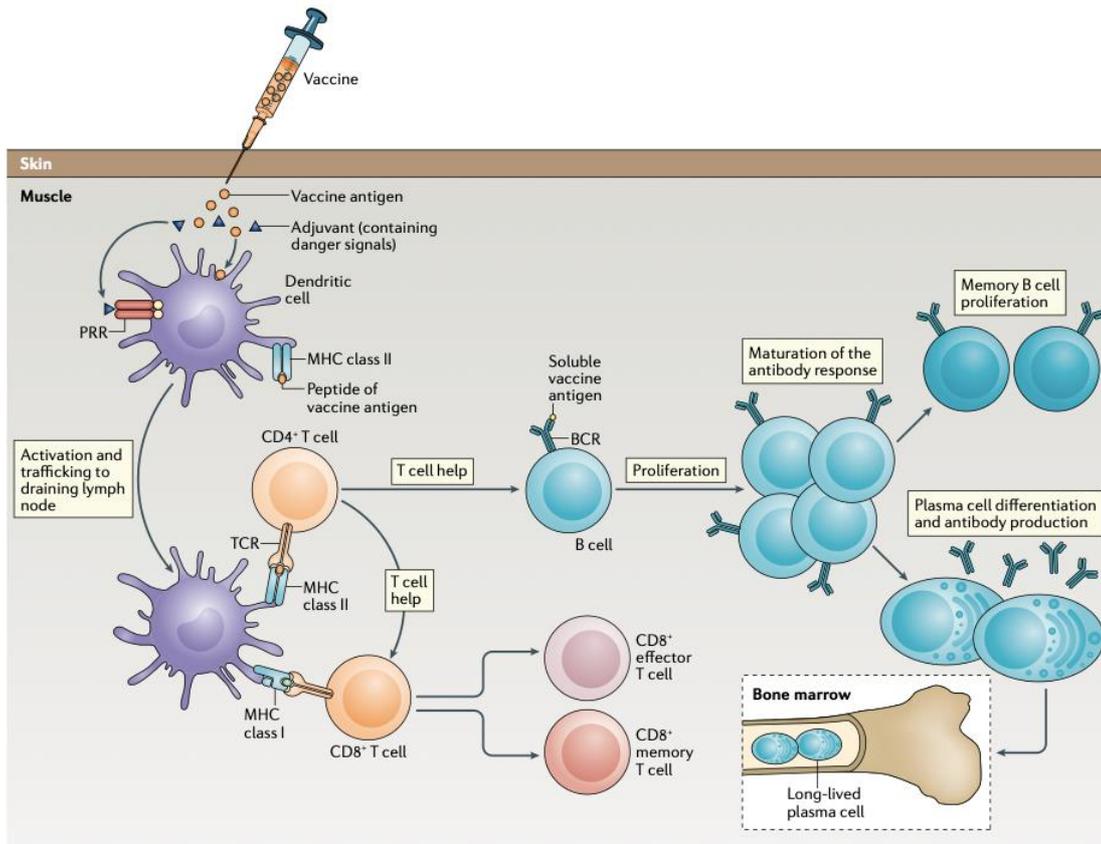
Pertanyaan Petunjuk tutor LO 4 :

a. Bagaimana respon imun tubuh terhadap imunisasi?

Seperti halnya stimulasi terhadap sistem kekebalan, tubuh harus terlebih dahulu mendeteksi ancaman baik itu agen patogen atau imunisasi. Deteksi awal ini biasanya dilakukan oleh sistem imun bawaan; meskipun, sel-B juga dapat melakukan fungsi ini. Proses deteksi ini dimulai ketika sistem kekebalan mengenali epitop pada antigen. Epitop adalah subregional kecil pada antigen yang mensimulasikan pengenalan terhadap sistem imun.

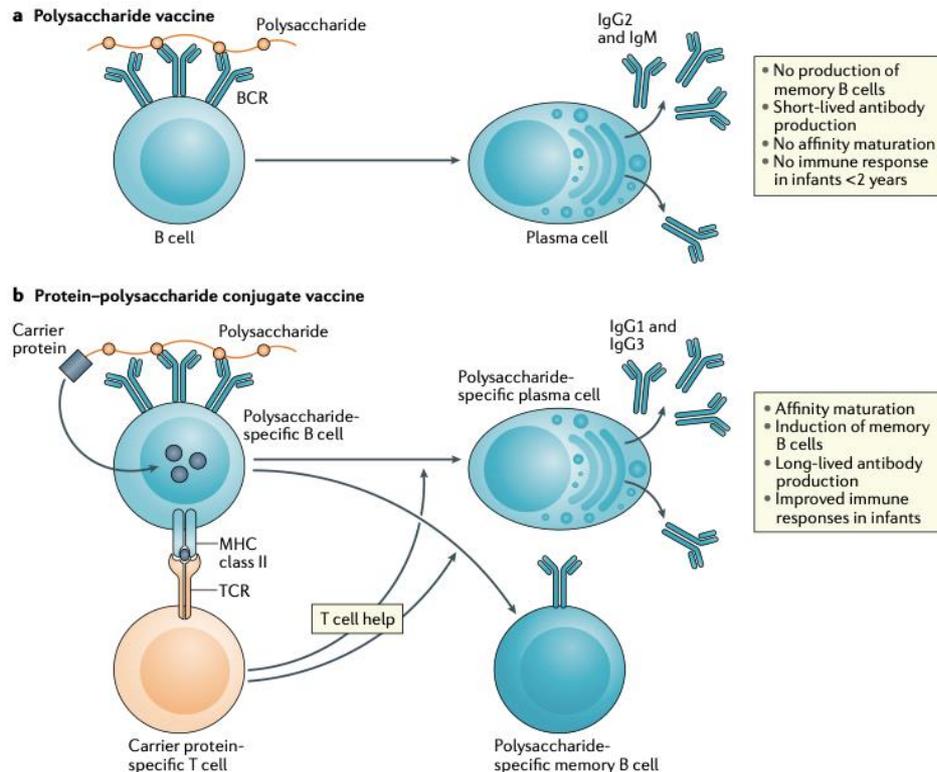
Beberapa komponen dari sistem kekebalan bawaan kemudian akan menangkap antigen ini. Komponen imunitas bawaan ini akan beropsonisasi atau berikatan dengan agen dan menstimulasi terjadinya fagositosis oleh APC seperti makrofag atau monosit. Sel APC ini kemudian akan memproses antigen dari agen patogen ini dan mempresentasikan antigen yang diproses bersama dengan protein MHC ke permukaan sel APC.

Jika merupakan antigen virus, antigen tersebut akan terikat dengan protein MHC I dan dipresentasikan oleh antigen-presenting cell ke sel CD8 yang kemungkinan akan memicu cell-mediated immunity. Jika itu adalah antigen bakteri atau parasit, antigen akan terikat dengan protein MHC II dan disajikan oleh sel penyaji antigen ke sel CD4 yang kemungkinan akan memicu imunitas yang dimediasi antibodi.



Gambar 1. Respon imun terhadap antigen dari vaksin

Gambar 1 menerangkan tentang respon imun setelah imunisasi dengan antigen protein konvensional. Vaksin disuntikkan ke otot dan antigen protein diambil oleh sel dendritik, yang diaktifkan melalui *Pattern Recognition Receptor* (PRR) oleh sinyal yang dihasilkan oleh adjuvant, dan kemudian migrasi ke kelenjar getah bening. Presentasi peptida antigen protein vaksin oleh molekul MHC di sel dendritik mengaktifkan sel T melalui *T cell receptor* (TCR). Kombinasi dari sinyal oleh antigen terlarut melalui reseptor sel B (BCR), sel T meningkatkan kemampuan perkembangan sel B di kelenjar getah bening. Perkembangan sel B yang bergantung pada sel T menghasilkan pematangan respons antibodi untuk meningkatkan afinitas antibodi dan menginduksi isotipe antibodi yang berbeda. Produksi sel plasma berumur pendek, yang secara aktif mensekresi antibodi spesifik untuk protein vaksin, menghasilkan peningkatan kadar antibodi serum selama 2 minggu ke depan dengan cepat. Sel memori B juga diproduksi, yang berfungsi sebagai mediasi memori sistem imun. Sel plasma berumur panjang yang dapat terus memproduksi antibodi selama beberapa dekade melakukan perjalanan untuk tinggal di dalam sumsum tulang. Sel T memori CD8+ dapat berproliferasi dengan cepat ketika sel tersebut mengenali patogen dan sel T efektor CD8+ penting untuk eliminasi sel yang terinfeksi.



Gambar 2. Perbandingan vaksin polisakarida tanpa konjugat dengan vaksin protein-polisakarida berkonjugat

Pada vaksin polisakarida tanpa konjugat a menginduksi sel plasma penghasil antibodi dengan berikatan dengan *B cell receptor* (BCR). Namun, pematangan afinitas dari respons antibodi dan induksi sel B memori tidak terjadi. Sedangkan pada vaksin protein-polisakarida berkonjugat dapat melibatkan sel T yang mengenali protein *carrier*, serta sel B yang mengenali polisakarida. Sel T memberikan bantuan kepada sel B, yang mengarah pada pematangan afinitas dan produksi sel plasma dan sel B memori.

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, pada imunisasi pasif tidak menstimulasi respon imun tubuh dari penerima vaksin, sehingga vaksin tersebut bekerja secara langsung mengenali antigen dan menetralkan antigen target yang berada di tubuh dari pasien.

3. Mengetahui jenis imunisasi (aktif dan pasif) dan contohnya.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 2 :

a. Apa saja jenis-jenis imunisasi?

Imunoprofilaksis terhadap patogen mikroba dapat diklasifikasikan menjadi imunoprofilaksis aktif (atau vaksinasi) dan imunoprofilaksis pasif (atau pemberian imunoglobulin).

IMUNISASI AKTIF

Imunisasi aktif terjadi ketika respon imun distimulasi karena paparan terhadap imunogen, sebagai contoh paparan patogen infeksius yang menyebabkan penyakit infeksi (imunisasi yang didapat secara alami) atau melalui paparan mikroba atau sebagian antigennya di dalam vaksin (imunisasi yang didapat dari pemberian vaksin).

Pemberian vaksin dapat menstimulasi imunisasi aktif. Istilah vaksin berasal dari virus vaccinia, yang merupakan anggota famili poxvirus yang tidak ganas yang digunakan untuk memberikan imunitas tubuh seseorang terhadap cacar. Vaksin adalah produk biologis yang dapat digunakan untuk menginduksi respon imun dengan aman yang memberikan perlindungan terhadap infeksi dan/atau penyakit pada paparan patogen berikutnya. Untuk mencapai hal ini, vaksin harus mengandung antigen yang berasal dari patogen atau diproduksi secara sintesis yang mirip dengan komponen patogen. Komponen penting dari sebagian besar vaksin adalah satu atau lebih antigen protein yang menginduksi respon imun yang memberikan perlindungan (bersifat imunogen). Namun, antigen polisakarida juga dapat menginduksi respon imun protektif dan merupakan dasar dari vaksin yang telah dikembangkan untuk mencegah beberapa infeksi bakteri, seperti pneumonia dan meningitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, sejak akhir 1980-an. Perlindungan yang diberikan oleh vaksin diukur dalam uji klinis yang menghubungkan respons imun terhadap antigen vaksin dengan titik akhir klinis (seperti pencegahan infeksi, pengurangan keparahan penyakit, atau penurunan tingkat rawat inap).

Table 20.1: Example of commonly used vaccines.	
Bacterial	Viral
Live attenuated vaccines	
BCG vaccine	Measles vaccine
Typhoral vaccine	Mumps vaccine
Epidemic typhus vaccine	Rubella vaccine
	Live attenuated influenza vaccine
	Chickenpox vaccine
	Oral polio vaccine (OPV, Sabin vaccine)
	Rotavirus vaccine
	Yellow fever 17D vaccine
	Hepatitis A vaccine
	Japanese B encephalitis vaccine (14-14-2 strain)
Killed/inactivated vaccine	
Typhoid vaccine	Injectable polio vaccine (IPV or Salk vaccine)
Cholera vaccine	Killed influenza vaccine
Pertussis vaccine	Rabies vaccine
Plague vaccine	Hepatitis A vaccine
	Japanese B encephalitis vaccine
Toxoid vaccine	
DT (Diphtheria toxoid)	-
TT (Tetanus toxoid)	-
Subunit vaccine	
-	Hepatitis B vaccine
-	HPV (Human papillomavirus) vaccine
Cellular fraction	
Meningococcal vaccine	-
Pneumococcal vaccine	-
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) vaccine	-
Combined vaccine	
DPT vaccine (Diphtheria, pertussis and tetanus)	Mumps, measles, rubella (MMR) vaccine
Pentavalent vaccine (DPT + Hib + Hepatitis B)	

Tabel 1. Contoh vaksin yang dapat menginduksi imunitas aktif

Vaksin secara klasik dibagi menjadi dua tipe yaitu *live-vaccine* dan *inactivated-subunit-killed vaccine*. *Inactivated vaccine* menggunakan antigen dalam jumlah besar untuk menghasilkan respon antibodi protektif dan tanpa risiko infeksi oleh agen tersebut. Vaksin inaktif dapat diproduksi secara kimiawi (misalnya menggunakan formalin), iradiasi, atau inaktivasi panas terhadap bakteri, toksin bakteri, atau virus, atau dengan pemurnian dari bakteri serta dapat juga melalui sintesis komponen atau subunit agen infeksius tersebut. Inactivated vaccine biasanya menghasilkan antibodi (respon TH₂) daripada respons imun yang diperantarai sel. Vaksin-vaksin ini biasanya diberikan dengan adjuvant yang meningkatkan imunogenisitas mereka dengan meningkatkan penyerapan atau menstimulasi sel dendritik dan makrofag. Aluminium hidroksida atau aluminium fosfat (tawas) adalah adjuvant yang paling umum dan disetujui oleh FDA. Banyak vaksin protein diendapkan ke tawas untuk membentuk partikel yang cukup besar sehingga dapat meningkatkan *antigen uptake* oleh sel dendritik dan makrofag. Adjuvant lain dapat menstimulasi TLR (Toll-like receptor) atau mengaktifkan inflammasome dalam sel APC untuk memperoleh respon yang lebih mirip dengan imunisasi alami. Penggunaan adjuvant meningkatkan respons yang diperantarai sel dan memungkinkan pengurangan dosis antigen yang diperlukan untuk memperoleh kekebalan protektif. *Inactivated vaccine* dibandingkan dengan *live vaccine* digunakan untuk memberikan perlindungan terhadap racun, sebagian besar bakteri, dan virus yang tidak dapat dilemahkan; mereka dapat menyebabkan infeksi berulang, atau memiliki potensi

onkogenik. *Inactivated vaccine* umumnya aman kecuali pada orang yang memiliki reaksi alergi terhadap komponen vaksin.

TABLE 11.2 Advantages and Disadvantages of Live versus Inactivated Vaccines

Property	Live	Inactivated
Route of administration	Natural ^a or injection	Injection
Dose of antigen	Low	High
Number of doses, amount	Single, ^b low	Multiple, high
Need for adjuvant	No	Yes
Duration of immunity	Long term	Short term
Antibody response	IgG, IgA ^c	IgM, IgG
Cell-mediated immune response	Good	Poor
Potential lability	Yes	More stable
Side effects	Occasional mild symptoms	Occasional sore arm
Reversion to virulence	Rarely	None

^aOral or respiratory, in certain cases.

^bBoosters may be required (yellow fever, measles, rubella) after 6 to 10 years.

^cIgA if delivered via the oral or respiratory route.

Ig, Immunoglobulin.

Adapted from White, D.O., Fenner, F.J., 1986. Medical Virology, third ed. Academic, New York.

Table 20.2: Characteristics of killed and live vaccines.

Characteristics	Killed vaccine	Live vaccine
Number of doses	Multiple	Single*
Need for adjuvant	Yes	No
Duration of immunity	Shorter	Longer
Effectiveness of protection	Lower	Greater
Mimics natural infection	Less closely	More closely
Immunoglobulins produced	IgG	IgA and IgG
Mucosal immunity	Absent	Induced
Cell-mediated immunity	Poor	Induced
Reverts back to virulent form	No	Possible
Excretion of vaccine virus and transmission to non-immune contacts	No	Possible
Interference by other microorganisms in host	No	Possible
Stability at room temperature	High	Low
Immunodeficiency and pregnancy	Safe	Unsafe

*Exception is oral polio vaccine (OPV), which is given as multiple doses at spaced intervals to achieve effective immunity.

Tabel 2. Perbandingan *Live vaccine* dengan *Inactivated vaccine*

IMUNISASI PASIF

Imunoprofilaksis pasif diberikan dalam bentuk imunoglobulin siap pakai yang tersedia secara komersial yang disiapkan untuk melawan mikroorganisme patogen. Tidak seperti vaksin, imunoglobulin bekerja lebih cepat, tanpa keterlibatan sistem imun host. Salah satu contoh imunisasi pasif adalah antibodi yang diberikan ibu ke bayi melalui plasenta dan dalam ASI, untuk melindungi bayi untuk waktu yang singkat setelah lahir. Selain itu, terdapat juga antibodi yang dipurifikasi dan diberikan kepada pasien. Antibodi tersebut bisa hasil sintesis ataupun purifikasi dari pasien yang pernah terinfeksi penyakit tersebut.

Imunisasi pasif berguna dalam keadaan berikut:

- Untuk individu immunocompromised yang tidak dapat mensintesis antibodi
- Untuk profilaksis pasca pajanan dengan tujuan mencapai efek secara langsung

Untuk pengobatan penyakit yang dimediasi toksin untuk menetralkan efek toksin. Antibiotik tidak dapat menetralkan racun oleh karena itu antibiotik tidak dapat digunakan untuk pengobatan penyakit yang dimediasi toksin.

Preparat globulin serum imun yang berasal dari manusia atau hewan seropositif (misalnya, kuda) tersedia sebagai profilaksis untuk beberapa penyakit bakteri dan virus. Globulin serum manusia dibuat dari plasma yang dikumpulkan dan mengandung repertoar antibodi normal untuk orang dewasa. Preparat globulin imun titer tinggi khusus tersedia untuk HBV (HBIG), virus varicella

zoster (VZIg), rabies (RIg), dan tetanus (TIg). Imunoglobulin manusia lebih baik daripada imunoglobulin hewan karena ada sedikit risiko reaksi hipersensitivitas (serum sickness). Persiapan antibodi monoklonal sedang dikembangkan untuk perlindungan terhadap berbagai agen dan penyakit. Banyak dari antibodi ini direkayasa secara genetik dari gen imunoglobulin manusia atau "humanized" untuk meminimalkan reaksi penolakan. Selain penyakit menular, antibodi monoklonal digunakan sebagai terapi untuk memblokir sitokin dan respons seluler yang berlebihan pada penyakit autoimun, untuk memulai respons antitumor, dan untuk terapi lainnya.

Table 20.5: Passive immunoprophylaxis.

Immunoglobulin preparations	Source	Indications
Diphtheria antitoxin	Equine	Treatment of respiratory diphtheria
Tetanus immune globulin (TIG)	Equine, Human	Treatment of tetanus as PEP, for people not adequately immunized with tetanus toxoid
Botulinum antitoxin	Equine, Human	Treatment of botulism
Varicella-zoster immune globulin (VZIG)	Human	PEP for immunosuppressed contacts of acute cases or newborn contacts
Cytomegalovirus immune globulin (CMV-IG)	Human	PEP in hematopoietic stem cell and kidney transplant recipients
Rabies immunoglobulin (RIg)	Equine, Human	Treatment of rabies and PEP in people not previously immunized with rabies vaccine
Hepatitis B immunoglobulin (HBIG)	Human	PEP for percutaneous or mucosal or sexual exposure Newborn of mother with HBsAg +ve
Hepatitis A immunoglobulin (HAIG)	Human	Postexposure prophylaxis: For family contacts and travelers
Rubella	Human	Women exposed during early pregnancy
Measles	Human	Infants or immunosuppressed contacts of acute cases exposed <6 days previously
Rh-isoimmunization (RhIG)	Human	Treatment of Rh-ve mother following delivery of a Rh +ve baby

Abbreviation: PEP, post-exposure prophylaxis.

Tabel 3. Contoh vaksinasi yang memberikan imunisasi pasif

4. Mengetahui manfaat imunisasi.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 3 :

a. Apakah manfaat dari imunisasi?

Kekebalan, baik yang dihasilkan sebagai reaksi terhadap infeksi atau imunisasi atau diberikan sebagai terapi, dapat mencegah atau mengurangi gejala penyakit yang serius. Respon imun memori yang diaktifkan pada individu yang diimunisasi lebih cepat dan lebih kuat daripada individu yang tidak diimunisasi. Imunisasi suatu populasi, seperti kekebalan pribadi, menghentikan penyebaran agen infeksi dengan mengurangi jumlah inang yang rentan (*herd immunity*). Perlindungan bayi baru lahir dan bayi yang terlalu muda untuk divaksinasi bergantung pada *herd immunity*. Program imunisasi di tingkat nasional dan internasional telah mencapai tujuan sebagai berikut:

1. *Herd immunity* penduduk dari gejala pertusis, difteri, tetanus, dan rabies
2. Perlindungan dan pengendalian penyebaran penyakit campak, gondongan, rubella, virus varicella zoster, influenza, rotavirus, dan Haemophilus influenzae tipe B (Hib)

3. Eliminasi poliomielitis wild type di sebagian besar dunia dan cacar di seluruh dunia
4. Pengurangan risiko kanker yang disebabkan oleh infeksi human papillomavirus (HPV) atau virus hepatitis B kronis (HBV) yang berisiko tinggi

Dalam hubungannya dengan program imunisasi, langkah-langkah yang dapat diambil untuk mencegah penyakit dengan membatasi paparan orang sehat kepada orang yang terinfeksi (karantina) dan dengan menghilangkan sumber (misalnya, pemurnian air) atau sarana penyebaran (misalnya, pemberantasan nyamuk) dari agen infeksi. Pada tahun 1977, cacar telah dieliminasi melalui program WHO yang sukses dengan menggabungkan vaksinasi dan karantina. Polio dan campak juga menjadi sasaran eliminasi. Namun, penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin masih terjadi, di mana imunisasi tidak tersedia atau terlalu mahal (di negara berkembang) atau informasi yang salah, keyakinan pribadi, atau kepuasan diri menghalangi pemberian vaksinasi pada suatu kelompok atau individu. Misalnya, wabah campak, yang menyebabkan 2 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia, telah meningkat di Eropa dan Amerika Serikat karena semua alasan tersebut.

5. Mengetahui jenis sediaan vaksin dan bagaimana respon tubuh terhadap berbagai sediaan vaksin.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 1 :

a. Apa saja jenis sediaan vaksin?

b. Bagaimana respon tubuh terhadap berbagai jenis sediaan vaksin?

Sekarang ada beberapa tipe dasar vaksin. Beberapa vaksin yang lebih baru memanfaatkan sepenuhnya pengetahuan dan teknologi yang dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir.

Live attenuated vaccine

Pada musim gugur 1881 Louis Pasteur kembali dari liburan musim panasnya dan melanjutkan studinya tentang kolera ayam. Kultur bakteri patogen yang dia gunakan (sekarang disebut dengan *Pasteurella multocida*) telah ditinggalkan di bangku cadangan selama musim panas. Ketika ia menggunakan kultur ini untuk menyuntik beberapa ayam yang menyebabkan kasus kolera ayam, hewan itu tetap sehat. Kultur patogen segar kemudian digunakan untuk menginokulasi kepada ayam ini, tetapi, yang mengejutkan, mereka tetap sehat. Pasteur menyimpulkan bahwa kultur yang ditinggalkan di bangku musim panas itu telah melemah dan sekarang tidak dapat menyebabkan penyakit—tetapi telah membuat ayam-ayam itu kebal. Dari pengamatan kebetulan ini Pasteur pindah ke eksperimen dengan sengaja melemahkan, *attenuation*, patogen dengan berbagai cara untuk menentukan apakah vaksin hidup yang dilemahkan dapat dibuat. Bertahun-tahun kemudian,

saat sel kultur untuk menumbuhkan virus mulai digunakan, disadari bahwa periode kultur sel yang diperpanjang, itu sendiri, merupakan sarana untuk melemahkan virus patogen. Temuan ini memperluas jumlah penyakit yang dapat dicegah, terutama bagi manusia.

Vaksin hidup lebih mirip dengan infeksi yang sebenarnya. Saat patogen bereproduksi di dalam sel inang, seluler, dan juga humoral, kekebalan biasanya diinduksi. Kekebalan seumur hidup, terutama dalam kasus virus, sering dicapai tanpa imunisasi booster, dan tingkat efektivitas 95% tidak biasa. Efektivitas jangka panjang ini mungkin terjadi karena virus yang dilemahkan bereplikasi di dalam tubuh, meningkatkan dosis awal dan bertindak sebagai serangkaian imunisasi sekunder (booster).

Vaksin hidup, seperti BCG dibuat dari organisme hidup (biasanya dilemahkan).

- Organisme hidup yang dilemahkan kehilangan kemampuannya untuk menginduksi penyakit, tetapi mempertahankan imunogenitasnya
- Atenuasi dicapai dengan melewati organisme hidup secara serial melalui inang asing, seperti embrio ayam/kultur jaringan atau hewan hidup.

Catatan: Vaksin cacar adalah vaksin hidup yang tidak dilemahkan. Virus vaccinia reaktif silang nonpatogenik atau virus cacar sapi digunakan untuk memvaksinasi virus cacar (yaitu variola).

Keuntungan

Vaksin hidup secara umum merupakan agen imunisasi yang lebih kuat dibandingkan dengan vaksin mati, karena alasan berikut:

- Organisme hidup memperbanyak diri di tubuh inang dan dosis antigen yang dihasilkan akan lebih besar dari yang diberikan
- Vaksin hidup mempertahankan semua komponen imunogenik (mayor dan minor) dari organisme
- *Live attenuated vaccine* mampu menginduksi kekebalan mukosa dengan merangsang produksi antibodi IgA sekretori di situs mukosa lokal

Tindakan Pencegahan Saat Menggunakan Vaksin Hidup yang dilemahkan

- Kontraindikasi: Vaksin hidup tidak boleh diberikan pada individu dengan penyakit imunodefisiensi atau kondisi apa pun yang menekan kekebalan, seperti leukemia, limfoma, keganasan, pada kortikosteroid atau terapi obat immunosupresif lainnya
- Kehamilan merupakan kontraindikasi lain, kecuali jika risiko infeksi melebihi risiko membahayakan janin dengan memberikan vaksin hidup

- Ketika dua *live vaccine* diperlukan untuk diberikan; vaksin tersebut harus diberikan dengan interval minimal 4 minggu. Pengecualian adalah vaksin *yellow fever* yang dapat diberikan kurang dari 4 minggu setelah vaksin MMR
- Dosis: Sebagian besar vaksin hidup diberikan dalam dosis tunggal karena kekebalan yang efektif dicapai dengan dosis tunggal. Pengecualian adalah vaksin polio oral (OPV) yang diberikan sebagai dosis ganda dengan interval tertentu untuk mencapai kekebalan yang efektif
- Risiko mendapatkan virulensi: Pelemahan vaksin hidup harus dilakukan dengan cara yang efektif jika tidak, selalu ada risiko untuk mendapatkan kembali virulensi.
- Penyimpanan: Vaksin hidup harus disimpan dengan hati-hati untuk mempertahankan efektivitasnya, terutama vaksin OPV dan campak.

Inactivated killed vaccines

Inactivated killed vaccines menggunakan mikroba yang telah dibunuh, biasanya dengan formalin atau fenol. Vaksin virus yang tidak aktif yang digunakan pada manusia termasuk vaksin rabies (hewan terkadang menerima vaksin hidup yang dianggap terlalu berbahaya bagi manusia), influenza, dan polio (vaksin Salk polio). Secara umum, vaksin ini dianggap lebih aman daripada vaksin hidup. Vaksin bakteri yang termasuk *Inactivated killed vaccines* adalah untuk pneumonia pneumokokus dan kolera. Dibandingkan dengan vaksin hidup yang dilemahkan, *Inactivated killed vaccines* ini seringkali membutuhkan dosis booster yang berulang. Mereka juga menginduksi sebagian besar kekebalan antibodi humoral, yang membuatnya kurang efektif daripada vaksin yang dilemahkan dalam menginduksi kekebalan seluler. Beberapa vaksin inaktif yang sudah lama digunakan sebagian besar telah diganti dengan jenis yang lebih baru dan lebih efektif adalah vaksin untuk pertusis (batuk rejan) dan tifus.

Karakter dari *Inactivated killed vaccines* :

- *Inactivated killed vaccines* umumnya lebih aman tetapi kurang manjur daripada *live vaccine*
- Dibandingkan dengan vaksin hidup, *Inactivated killed vaccines* membutuhkan dosis besar, adjuvant, dan beberapa dosis (booster) untuk meningkatkan kekebalan tubuh
- Adjuvant meningkatkan imunogenisitas antigen dari vaksin (misalnya tawas digunakan sebagai adjuvant dalam vaksin DPT)
- *Inactivated killed vaccines* biasanya diberikan melalui rute subkutan atau intramuskular. Satu-satunya kontraindikasi absolut adalah reaksi lokal atau umum yang parah terhadap dosis sebelumnya.

Vaksin Subunit

Vaksin subunit hanya menggunakan fragmen antigenik dari mikroorganisme yang paling baik menstimulasi respons imun. Ini menghindari bahaya yang terkait dengan penggunaan organisme patogen hidup atau mati. Vaksin subunit yang diproduksi dengan teknik modifikasi genetik—artinya mikroba lain diprogram untuk menghasilkan fraksi antigenik yang diinginkan—disebut vaksin rekombinan. Misalnya, vaksin melawan virus hepatitis B terdiri dari bagian dari selubung protein virus yang diproduksi oleh ragi yang dimodifikasi secara genetik.

Toksoid, yang merupakan toksin yang tidak aktif, adalah vaksin yang ditujukan pada toksin yang dihasilkan oleh patogen—yang dapat dianggap sebagai subunit patogen. Toksoid tetanus dan difteri telah lama menjadi bagian dari seri imunisasi standar pada anak. Pasien membutuhkan serangkaian suntikan untuk mencapai kekebalan penuh, diikuti oleh booster setiap 10 tahun. Banyak orang dewasa yang lebih tua belum menerima booster; mereka cenderung memiliki tingkat perlindungan yang rendah. Sebelum antibiotik tersedia untuk mengobati difteri, penyakit ini diobati dengan antitoksin, yaitu serum yang mengandung antibodi difteri terhadap toksin. Penyakit yang pengobatannya masih menggunakan metode ini adalah tetanus. Metode ini dapat memberikan perlindungan terhadap toksin tetanus ketika ada bahaya tetanus dan pasien belum mendapatkan vaksinasi tetanus saat ini.

Vaksin Terkonjugasi

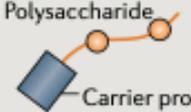
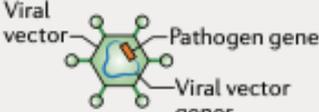
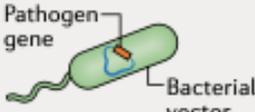
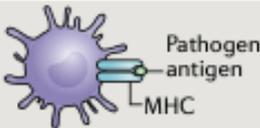
Vaksin terkonjugasi telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir untuk menangani respon imun yang buruk dari anak-anak terhadap vaksin berdasarkan polisakarida kapsuler. Polisakarida adalah antigen T-independen; sistem kekebalan anak-anak tidak merespon dengan baik terhadap antigen ini sampai usia 15 - 24 bulan. Oleh karena itu, polisakarida digabungkan dengan protein seperti toksoid difteri atau tetanus; pendekatan ini telah menghasilkan vaksin yang sangat sukses untuk *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib), yang memberikan perlindungan yang signifikan bahkan dalam 2 bulan.

Vaksin Asam Nukleat (DNA)

Vaksin asam nukleat, sering disebut vaksin DNA, adalah salah satu vaksin terbaru dan paling menjanjikan. Eksperimen dengan hewan menunjukkan bahwa plasmid DNA "naked" yang disuntikkan ke dalam otot menghasilkan produksi antigen protein yang dikodekan dalam DNA. Injeksi dapat dilakukan dengan jarum konvensional atau, lebih efisien, dengan metode "gene gun", yang mengirimkan vaksin ke banyak inti sel kulit. Antigen protein dibawa ke sumsum tulang dan merangsang imunitas humoral dan seluler. Mereka juga cenderung diekspresikan untuk waktu

yang lama, dengan memori imunologis yang baik. Namun, vaksin berdasarkan kapsul polisakarida bakteri tidak dapat dibuat dengan metode ini.

Dua vaksin DNA untuk hewan telah disetujui; satu yang melindungi kuda dari virus West Nile, dan satu lagi yang melindungi salmon yang dipelihara di dalam negeri dari penyakit virus yang serius. Uji klinis pada manusia sedang dilakukan untuk menguji vaksin DNA untuk sejumlah penyakit yang berbeda; imunisasi manusia dengan beberapa vaksin ini dapat diharapkan dalam beberapa tahun ke depan. Vaksin tipe ini akan memiliki keuntungan khusus bagi bagian dunia yang kurang berkembang. “Gene gun” akan menghilangkan kebutuhan akan pasokan besar jarum suntik dan jarum, dan vaksin ini tidak memerlukan pendinginan. Operasi manufaktur dalam produksi untuk vaksin jenis ini sangat mirip untuk penyakit yang berbeda, yang seharusnya dapat menurunkan biaya.

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored		Experimental	-
Antigen-presenting cell		Experimental	-

Tabel 4. Jenis-jenis vaksin

6. Mengetahui mekanisme mengapa imunisasi perlu dilakukan pengulangan (booster).

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 6 :

a. Mengapa imunisasi perlu dilakukan booster?

Untuk sebagian besar vaksin yang digunakan pada tahun pertama kehidupan, 3-4 dosis diberikan pada usia 12 bulan. Secara konvensional, dalam vaksinasi manusia, dosis 'priming' adalah semua yang diberikan pada usia kurang dari 6 bulan dan dosis 'booster' diberikan pada usia 9-12 bulan. Jadi, misalnya, jadwal standar WHO untuk vaksin yang mengandung difteri–tetanus–pertusis (yang diperkenalkan pada tahun 1974 sebagai bagian dari Program Perluasan untuk Imunisasi⁸⁴) terdiri dari 3 dosis awal pada usia 6, 10 dan 14 minggu tanpa booster . Jadwal ini dipilih untuk memberikan perlindungan dini sebelum kadar antibodi ibu berkurang (antibodi ibu memiliki waktu paruh sekitar 30-40 hari⁸⁵, sehingga sangat sedikit perlindungan yang diberikan kepada bayi dari ibu yang berusia di atas 8-12 minggu) dan karena diketahui bahwa kepatuhan vaksin lebih baik bila dosis diberikan berdekatan. Namun, jadwal imunisasi bayi di seluruh dunia sangat bervariasi — hanya sedikit negara berpenghasilan tinggi atau menengah yang menggunakan Program Perluasan Jadwal Imunisasi — dan sebagian besar diperkenalkan dengan sedikit pertimbangan tentang cara terbaik untuk mengoptimalkan respons imun. Memang, jadwal yang dimulai kemudian pada usia 8-12 minggu (ketika ada sedikit gangguan dari antibodi ibu) dan memiliki jarak yang lebih lama antara dosis (8 minggu daripada 4 minggu) lebih imunogenik. Sejumlah besar vaksin baru telah diperkenalkan sejak tahun 1974 sebagai hasil dari perkembangan teknologi yang luar biasa, tetapi ini umumnya telah disesuaikan dengan jadwal yang ada tanpa memperhitungkan penjadwalan optimal untuk produk baru ini. Jadwal utama yang digunakan secara global untuk vaksin difteri–tetanus–pertusis, dan perubahan jadwal imunisasi Inggris sejak 1963. Perlu juga dicatat bahwa survei menunjukkan vaksin jarang dikirimkan sesuai jadwal di banyak negara dan, dengan demikian, jadwal yang dipublikasikan mungkin bukan bagaimana vaksin sebenarnya dikirimkan di lapangan. Hal ini terutama terjadi di daerah terpencil (misalnya, di mana tenaga kesehatan hanya mengunjungi sesekali) dan daerah dengan sistem kesehatan yang terbatas atau kacau, membuat anak-anak rentan terhadap infeksi.

Dosis booster adalah dosis tambahan vaksin yang didapat setelah pasien menerima dosis pertama. Suntikan booster memberikan paparan kembali kepada tubuh bagian vaksin yang melindungi tubuh dari penyakit. Booster dapat meningkatkan kekebalan terhadap virus atau bakteri melalui proses yang disebut memori imunologis. Memori imunologis adalah kemampuan tubuh untuk

mengenali dan memberikan respons terhadap antigen asing yang sudah pernah dipaparkan sebelumnya.

Misalnya, booster suntikan tetanus untuk orang dewasa di Amerika Serikat direkomendasikan setiap sepuluh tahun. Penelitian telah menunjukkan bahwa setelah sepuluh tahun setelah suntikan tetanus, tubuh mulai lupa bagaimana melawan tetanus. Dosis booster mengingatkan sistem kekebalan tubuh untuk menyerang virus atau bakteri.

7. Mengetahui macam rute pemberian vaksin.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 7 :

a. Apa saja rute pemberian vaksin?

Setiap vaksin memiliki rute dan tempat pemberian yang direkomendasikan. Informasi ini disertakan dalam sisipan paket pabrikan untuk setiap vaksin. Penyimpangan dari rute yang direkomendasikan dapat mengurangi efektivitas vaksin atau meningkatkan reaksi lokal.

Petugas kesehatan harus selalu melakukan higienitas tangan sebelum memberikan vaksin dengan rute apapun. Peraturan Administrasi Keselamatan dan Kesehatan Kerja (OSHA) biasanya tidak mengharuskan sarung tangan dipakai saat memberikan vaksin kecuali orang yang memberikan vaksin kemungkinan besar akan bersentuhan dengan cairan tubuh yang berpotensi menular atau memiliki luka terbuka di tangan.

Vaksin yang tersedia di Amerika Serikat dikelola oleh 4 rute:

Rute Oral (PO):

Vaksin oral diberikan melalui diteteskan ke mulut. Vaksin rotavirus (RV1 [Rotarix], RV5 [RotaTeq]) adalah satu-satunya vaksin yang direkomendasikan secara rutin yang diberikan secara oral. Vaksin rotavirus tidak boleh disuntikkan.

Rute Intranasal (NAS):

Vaksin intranasal diberikan ke setiap lubang hidung menggunakan penyemprot hidung yang diisi pabrikan. Vaksin influenza hidup yang dilemahkan (LAIV [FluMist]) adalah satu-satunya vaksin yang diberikan melalui rute intranasal.

Rute Subkutan (Subcut):

Suntikan subkutan diberikan ke dalam jaringan lemak yang ditemukan di bawah dermis dan di atas jaringan otot.

Rute Intramuskular (IM):

Suntikan intramuskular diberikan ke dalam otot melalui kulit dan jaringan subkutan. Lokasi penyuntikan yang direkomendasikan berdasarkan usia. Gunakan panjang jarum yang benar berdasarkan usia, berat badan, dan jenis kelamin penerima.

Saat memberikan vaksin melalui suntikan, pilih ukuran jarum yang benar berdasarkan rute, usia, ukuran pasien, dan teknik injeksi. Lihat bagan di bawah ini untuk mengidentifikasi rute untuk setiap vaksin suntik.

INJECTABLE VACCINES	ROUTE	SITE*
DTaP, DT, HepA, HepB, Hib, HPV, , IIV4, RIV4, cclIV4, IPV*, MenACWY, MenB, PCV13, PPSV23*, RZV, Td, Tdap, TT	Intramuscular injection	Vastus Lateralis or Deltoid muscle
IPV,* MMR, PPSV23,* VAR	Subcutaneous injection	Fatty tissue of thigh for infants younger or upper outer triceps area

COMBINATION VACCINES	ROUTE	
DTaP-IPV, DTaP-IPV-HepB, DTaP-IPV/Hib, DTaP-IPV-HepB/Hib, HepA-HepB	Intramuscular injection	Vastus Lateralis or Deltoid muscle
MMRV	Subcutaneous injection	Fatty tissue of thigh for infants younger or upper outer triceps area

Tabel 5. Lokasi dan rute pemberian beberapa jenis vaksin suntikan

Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size

Vaccine	Dose	Route	Injection Site and Needle Size		
COVID-19	Pfizer-BioNTech ≥12 yrs: 0.3 mL	IM	Subcutaneous (Subcut) injection Use a 23–25 gauge needle. Choose the injection site that is appropriate to the person's age and body mass.		
	Moderna; Janssen ≥18 yrs: 0.5 mL		AGE	NEEDLE LENGTH	INJECTION SITE
Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP, DT, Tdap, Td)	0.5 mL	IM	Infants (1–12 mos)	5/8"	Fatty tissue over anterolateral thigh muscle
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	0.5 mL	IM	Children 12 mos or older, adolescents, and adults	5/8"	Fatty tissue over anterolateral thigh muscle or fatty tissue over triceps
Hepatitis A (HepA)	≤18 yrs: 0.5 mL ≥19 yrs: 1.0 mL	IM	Intramuscular (IM) injection Use a 22–25 gauge needle. Choose the injection site and needle length that is appropriate to the person's age and body mass.		
Hepatitis B (HepB) <i>Persons 11–15 yrs may be given Recombivax HB (Merck) 1.0 mL adult formulation on a 2-dose schedule.</i>	Engerix-B; Recombivax HB ≤19 yrs: 0.5 mL ≥20 yrs: 1.0 mL HepSivax-B ≥18 yrs: 0.5 mL	IM	AGE	NEEDLE LENGTH	INJECTION SITE
Human papillomavirus (HPV)	0.5 mL	IM	Newborns (1st 28 days)	5/8"	Anterolateral thigh muscle
Influenza, live attenuated (LAIV)	0.2 mL (0.1 mL in each nostril)	Intranasal spray	Infants (1–12 mos)	1"	Anterolateral thigh muscle
Influenza, inactivated (IIV); for ages 6–35 months	Afluria: 0.25 mL	IM	Toddlers (1–2 years)	1–1 1/4"	Anterolateral thigh muscle ²
	Fluzone: 0.25 or 0.5 mL			5/8–1"	Deltoid muscle of arm
	FluLaval; Fluarix: 0.5 mL			5/8–1"	Deltoid muscle of arm ²
Influenza, inactivated (IIV), 3 yrs & older; recombinant (RIV), 18 yrs & older; high-dose (HD-IIV) 65 yrs & older	0.5 mL	IM	Children (3–10 years)	1–1 1/4"	Anterolateral thigh muscle
	FluZone HD: 0.7 mL		Adolescents and teens (11–18 years)	5/8–1"	Deltoid muscle of arm ²
Measles, Mumps, Rubella (MMR)	0.5 mL	Subcut	Adults 19 years or older		
Meningococcal serogroups A, C, W, Y (MenACWY)	0.5 mL	IM	Female or male <130 lbs	5/8–1"	Deltoid muscle of arm
Meningococcal serogroup B (MenB)	0.5 mL	IM	Female or male 130–152 lbs	1"	Deltoid muscle of arm
Pneumococcal conjugate (PCV)	0.5 mL	IM	Female 153–200 lbs Male 153–260 lbs	1–1 1/2"	Deltoid muscle of arm
Pneumococcal polysaccharide (PPSV)	0.5 mL	IM or Subcut	Female 200+ lbs Male 260+ lbs	1 1/2"	Deltoid muscle of arm
Polio, inactivated (IPV)	0.5 mL	IM or Subcut			
Rotavirus (RV)	Rotaric: 1.0 mL	Oral			
	Rotateq: 2.0 mL				
Varicella (VAR)	0.5 mL	Subcut			
Zoster (Zos)	Shingrix: 0.5 ² mL	IM			
Combination Vaccines					
DTaP-HepB-IPV (Pediarix) DTaP-IPV/Hib (Pentacef) DTaP-IPV (Kinrix; Quadracel) DTaP-IPV-Hib-HepB (Vaxelis)	0.5 mL	IM			
MMRV (ProQuad)	≤12 yrs: 0.5 mL	Subcut			
HepA-HepB (Twinrix)	≥18 yrs: 1.0 mL	IM			

* The Shingrix vial might contain more than 0.5 mL. Do not administer more than 0.5 mL.

¹ A 5/8" needle may be used in newborns, preterm infants, and patients weighing less than 130 lbs (<60 kg) for IM injection in the deltoid muscle only if the skin stretched tight, the subcutaneous tissue is not bunched, and the injection is made at a 90-degree angle to the skin.

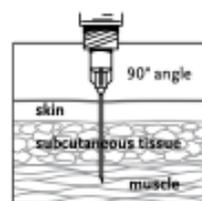
² Preferred site

NOTE: Always refer to the package insert included with each biologic for complete vaccine administration information. CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for the particular vaccine should be reviewed as well. Access the ACIP recommendations at www.immunize.org/acip.

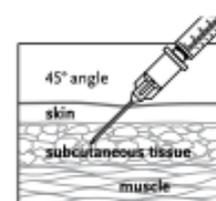
Intranasal (NAS) administration of Flumist (LAIV) vaccine



Intramuscular (IM) injection



Subcutaneous (Subcut) injection



IMMUNIZATION ACTION COALITION Saint Paul, Minnesota · 651-647-9009 · www.immunize.org · www.vaccineinformation.org

www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf · Item #P3085 (6/21)

Gambar 3. Rute dan lokasi pemberian beberapa jenis vaksin

E. REFERENSI

1. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Basic Immunology_ Functions and Disorders of the Immune System-Elsevier (2015)
2. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Cellular and Molecular Immunology-Saunders (2014)
3. Apurba S Sastry, Sandhya Bhat - Essentials of Medical Microbiology-Jaypee (2021)
4. Murphy K, et al. Janeway's Immunobiology. Ed 9th. 2017.
5. Pollard AJ dan Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nature Reviews Immunology. 2021.
6. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/administer-vaccines.html>
7. <https://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf>

F. MIND MAP

coggle
made for free at coggle.it



G. BLUEPRINT MINI KUIS

No	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif	Jenis Soal	Jumlah Soal
1	Mengetahui perbedaan vaksinasi dan imunisasi	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2	Mengetahui respon imun tubuh terhadap imunisasi (aktif dan pasif)	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
3.	Mengetahui jenis imunisasi (aktif dan pasif) dan contohnya	Kognitif	Reasoning Recall	MCQ	1 1
4	Mengetahui manfaat imunisasi	Kognitif	Recall	MCQ	1
5	Mengetahui jenis sediaan vaksin dan bagaimana respon tubuh terhadap berbagai sediaan vaksin	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
6	Mengetahui mekanisme mengapa imunisasi perlu dilakukan pengulangan (booster)	Kognitif	Recall	MCQ	1
7	Mengetahui macam rute pemberian vaksin	Kognitif	Recall	MCQ	1

SKENARIO 3

SKENARIO 3

Gatal

A. SKENARIO

Seorang mahasiswa berusia 20 tahun mengeluhkan hidung gatal, mata berair dan bersin-bersin setelah membersihkan kamar kosnya. Gejala disertai dengan bentol di seluruh tubuh. Hal tersebut sering dirasakan setiap kali menghirup debu. Diketahui reaksi tersebut terjadi akibat pengeluaran mediator kimia oleh sel imun tertentu akibat respon yang berlebihan. Setelah meminum obat tertentu, gejala yang dirasakan makin berkurang.

B. TUJUAN BELAJAR

1. Menjelaskan jenis-jenis antigen sebagai alergen
2. Menjelaskan mekanisme terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe I
3. Menjelaskan mekanisme manifestasi alergi
 - a. Gatal
 - b. Bersin
 - c. Mata berair
4. Menjelaskan mekanisme obat antihistamin pada reaksi hipersensitivitas tipe I

C. KETERANGAN

D. PEMBAHASAN

1. Menjelaskan jenis-jenis antigen sebagai allergen

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 1 :

1. Apa saja yang dapat tergolong allergen?

System imun adaptif merupakan suatu pertahanan tubuh yang penting dalam melawan infeksi mikroba. Respon imun yang terlalu sensitive terhadap suatu antigen dapat menyebabkan suatu reaksi yang disebut hipersensitivitas. Respon tersebut terkadang sulit di control, menyerang jaringan dari host, atau dicetuskan oleh mikroorganisme komensal atau antigen dari lingkungan. Antigen yang dapat menginduksi reaksi hipersensitivitas disebut

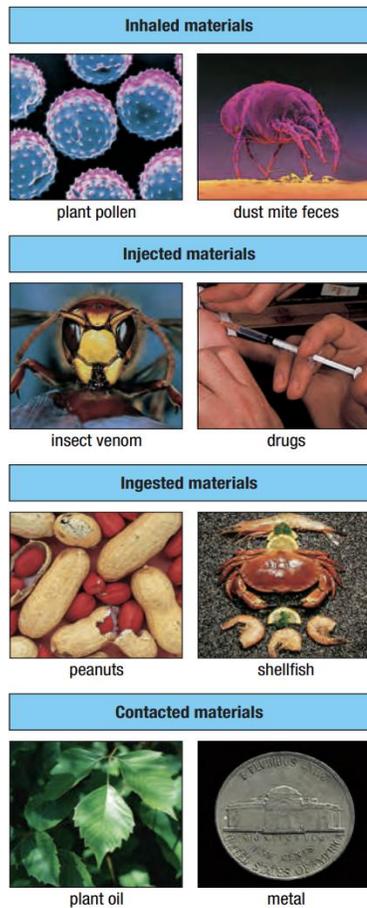


Figure 14.1 Common causes of hypersensitivity reactions. Inhaled materials include plant pollens, the dander of domesticated animals, mold spores, and proteins in the feces of house dust mites. Injected materials include insect venoms, vaccines, drugs, and therapeutic proteins such as monoclonal antibodies. Ingested materials include some foods and orally administered drugs. Contacted materials include plant oils, industrial products of plant or synthetic origin, and

Features of inhaled allergens that promote priming of the T_H2 cells that drive the IgE response	
Molecular type	Proteins, because only they induce T-cell responses
Function	Many allergens are proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular mass	Allergen diffuses out of particle into mucus
High solubility	Allergen is readily eluted from particle
High stability	Allergen survives in desiccated particles
Contains peptides that bind host MHC class II	Necessary for T-cell priming

Figure 14.22 Properties of inhaled allergens.

allergen. Kebanyakan dari alergen adalah protein dari lingkungan, produk hewani, dan bahan kimia yang dapat memodifikasi protein tubuh. Contoh alergen yaitu protein pada pollen (serbuk sari), tungau, bulu binatang, makanan, bahan kimia seperti antibiotic (pennisilin). Dua karakteristik penting dari alergen adalah paparan berulang kali dan umumnya tidak merangsang respon imun bawaan yang berhubungan dengan makrofag dan sekresi sel dendritik T_H1 dan sitokin penginduksi T_H17 . Aktivasi sel berulang tanpa adanya kekebalan bawaan yang kuat dapat mendorong sel T $CD4+$ secara khusus menuju jalur T_H2 . Tidak ada karakteristik struktural protein khusus yang dapat memprediksi apakah mereka akan bersifar alergenik. Beberapa ciri yang adad, antara lain berat molekul rendah hingga sedang (5 hingga 70 kD), stabilitas, glikosilasi, dan kelarutan tinggi dalam cairan tubuh. Beberapa zat nonprotein, seperti antibiotik penisilin, dapat menimbulkan respons IgE yang kuat. Obat-obatan ini bereaksi secara kimia dengan residu asam amino dalam protein tubuh untuk membentuk hapten-carrier konjugat, yang menginduksi produksi IL-4 dari respon sel T_H dan produksi IgE. Paparan antigen berulang merupakan penentu penting dari jumlah antibodi IgE spesifik yang diproduksi. Paparan berulang terhadap antigen tertentu diperlukan untuk pengembangan reaksi alergi terhadap antigen karena perubahan ke isotipe IgE dan sensitisasi sel mast dengan IgE harus terjadi sebelum reaksi hipersensitivitas tipe cepat terhadap antigen tersebut terjadi.

2. Menjelaskan mekanisme terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe I

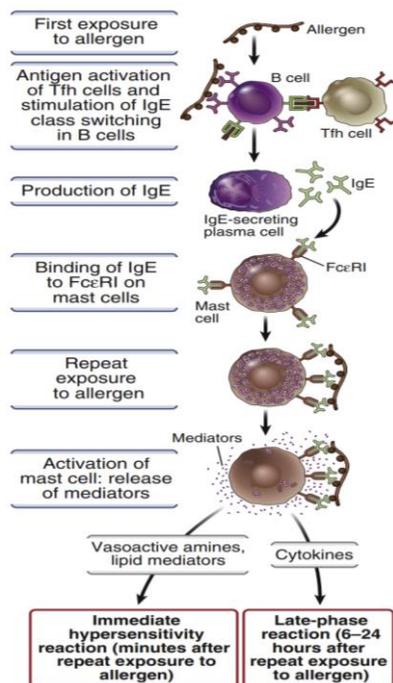
Pertanyaan Petunjuk tutor LO 2 :

1. Bagaimana proses terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe 1?

Hipersensitivitas tipe cepat atau hipersensitivitas tipe I terjadi karena reaksi yang terjadi karena adanya pelepasan mediator dari sel mast, dan tergantung pada antibody immunoglobulin E (IgE) melawan antigen lingkungan. Reaksi hipersensitivitas ini juga terjadi akibat aktivasi IL-4, IL-5, dan IL-13 yang diproduksi oleh Th₂. Urutan peristiwa pada terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe 1 meliputi: aktivasi sel Th₂ dan sekresi IL-4 oleh sel T helper folikuler (Tfh), yang merangsang produksi IgE antibody sebagai respons terhadap antigen; Pengikatan IgE ke reseptor Fc spesifik IgE pada sel mast; pada paparan berikutnya terhadap antigen, terjadi ikatan silang dari ikatan IgE dengan antigen, yang menyebabkan aktivasi sel mast dan pelepasan berbagai mediator. Beberapa mediator yang dikeluarkan sel mast menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang cepat dan kontraksi otot polos, sehingga mengakibatkan banyak gejala. Mediator sel mast lainnya adalah sitokin yang merekrut neutrofil dan eosinofil untuk tempat reaksi selama beberapa jam.

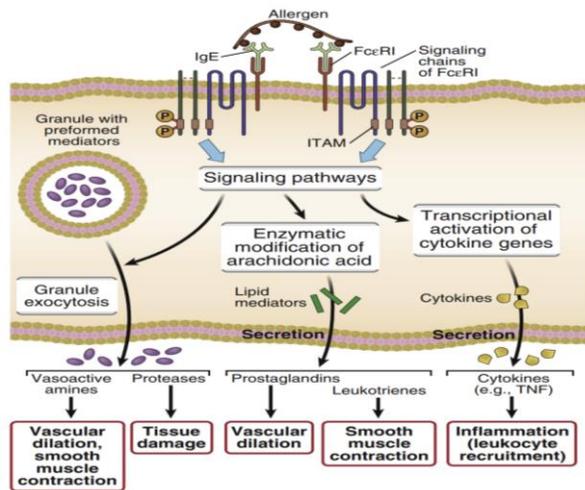
Terdapat 2 proses yang terjadi pada reaksi hipersensitivitas tipe 1 :

i. Aktivasi sel Th₂ dan produksi antibody IgE



Pada paparan alergen, IL-4 yang disekresi oleh Tfh menstimulasi perubahan sel limfosit B untuk menjadi sel plasma yang mensekresi IgE. Pada individu atopik, terjadi produksi IgE yang berlebihan. IL-4 dan IL-13 yang disekresi sel Th₂ menginduksi beberapa respon dan reaksi alergi seperti motilitas intestinal dan sekresi mucus berlebihan. Sel Th₂ juga mensekresi IL-5 yang menyebabkan inflamasi eosinofilik. Produksi IL-5 dan IL-4 oleh sel T dapat terjadi pada individu atopik atau memiliki gen tertentu yang mengkode sitokin atau reseptor yang terlibat dalam respon sel limfosit B dan sel limfosit T.

ii. Aktivasi sel mast dan sekresi mediator



Antibodi IgE diproduksi sebagai respon terhadap alergen yang berikatan dengan high-affinity Fc receptors spesifik untuk ϵ heavy chain yang terekspresi pada permukaan sel mast. Pada individu atopik, sel mast dilapisi oleh IgE (sensitisasi) sehingga sel mast menjadi sensitive terhadap aktivasi oleh antigen. Aktivasi sel mast karena adanya ikatan alergen pada lebih dari 2 antibodi IgE

pada sel. Molekul FcεRI yang membawa IgE mengalami cross-linked, yang mentrigger sinyal pada FcεRI sehingga dilepaskannya mediator inflamasi. Mediator penting yang diproduksi oleh sel mast adalah vasoaktif amin dan protease, asam arakidonat, dan sitokin. Mediator ini memiliki aksi yang berbeda. Golongan amin, yaitu histamin menyebabkan peningkatan permeabilitas vascular dan vasodilatasi, sehingga menyebabkan keluarnya plasma protein menuju jaringan sekitarnya, dan stimulasi kontaksi otot polos bronkial dan intestinal. Protease dapat menyebabkan kerusakan jaringan sekitarnya. Metabolit asam arakidonat termasuk prostaglandin menyebabkan dilatasi vascular dan leukotriene yang menyebabkan kontraksi otot polos bronkus yang berkepanjangan. Sitokin menyebabkan inflamasi local. Mediator sel mast bertanggung jawab terhadap terjadinya vascular akut dan reaksi otot polos dan inflamasi yang lebih lama. Sitokin yang diproduksi oleh sel mast menstimulasi rekrutmen leukosit yang menyebabkan reaksi fase lanjut. Leukosit yang berperan pada kondisi ini adalah eosinophil, neutrophil, dan sel Th2. TNF yang distimulasi oleh sel mast, dan IL-4 menyebabkan inflamasi yang didominasi oleh neutrophil dan eosinophil. Neutrophil dan eosinophil melepaskan protease yang menyebabkan kerusakan jaringan dan Th2 memperburuk keadaan dengan memproduksi banyak sitokin. Eosinofil dominan di banyak reaksi alergi dan

merupakan penyebab penting adanya cedera jaringan. Sel-sel ini diaktifkan oleh sitokin IL-5 yang diproduksi oleh sel Th2 dan sel limfoid bawaan.

3. Menjelaskan mekanisme manifestasi alergi

- a. Gatal
- b. Bersin
- c. Mata berair

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 3 :

Bagaimana mekanisme terjadinya gejala pada alergi ?

Sel mast terdapat pada mukosa dan jaringan epithelial pada permukaan tubuh kecuali system saraf pusat dan retina. Sel mast bertugas menjaga integritas dari jaringan dimana dia berada dan memberi tanda apabila terdapat trauma local atau infeksi. Pada sitoplasma sel mast terdapat 50-200 granula besar yang terdairi dari mediator inflamasi. Terdapat 2 jenis sel mast berdasarkan lokasi dan tipe protease yang diproduksi :

- Sel mast pada mukosa yang memproduksi protease tryptase
- Sel mast pada jaringan ikat yang memproduksi chymotriptase

Class of product	Product	Biological effect
Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
Toxic mediator	Histamine, heparin	Poison parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
Cytokine	TNF- α (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T _H 2-cell response
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
Chemokine	CCL3	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
Lipid mediator	Leukotrienes C ₄ , D ₄ , and E ₄	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Cause mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Figure 14.16 Effector molecules released by mast-cell degranulation. The boxes shaded in red show the inflammatory mediators (proteases, histamine, heparin, and TNF- α) that are prepackaged in granules and released immediately after mast cells have been stimulated by antigen binding to Fc ϵ R1-associated IgE. TNF- α is also synthesized after mast-cell activation. The inflammatory mediators listed in the white boxes are synthesized and released only as a consequence of mast-cell activation.

Mediator yang dominan disekresi adalah histamin. Histamin memiliki 3 jenis reseptor yaitu H1,H2,H3. Reaksi alergi akut melibatkan ikatan histamin pada reseptor H1 yang berikatan dengan sel otot polos pada sel endothelial pembuluh darah. Stimulasi aktivasi reseptor H1 pada sel endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga sel dan allergen masuk ke jaringan sekitarnya dan terjadi proses inflamasi. Sel otot polos berkontraksi sehingga menyebabkan konstiksi jalan nafas selain itu, ikatan histamin juga menyebabkan sekresi mucus yang berlebihan. Efek dari sekresi histamin berbeda tergantung lokasi jaringan yang terpapar allergen. Gejala yang dapat ditimbulkan yaitu bersin, batuk, mengi, muntah, dan diare. Mediator lain yang disekresi oleh sel mast yaitu TNF- α yang berakibat aktivasi sel-sel endotel, menyebabkan peningkatan ekspresi molekul adhesi, sehingga terjadi peningkatan lalu lintas leukosit dari darah ke jaringan yang meradang. Mediator inflamasi lainnya yaitu Leukotrien, bertanggung jawab untuk peradangan, kontraksi otot polos, penyempitan saluran udara, dan sekresi lendir dari epitel mukosa. Sel mast juga mengeluarkan prostaglandin D2 (PGD2), yang menyebabkan pelebaran dan peningkatan permeabilitas darah pembuluh darah dan juga bertindak sebagai chemoattractant untuk neutrofil.

Selain sel mast, eosinophil memiliki granulosit khusus yang dapat melepaskan mediator toksik sebagai respon yang dimediasi Ig-E. Eosinophil terdapat pada epitel respiratori, gastrointestinal, dan tractus gastrointestinal. Mediator toksik ini untuk membunuh mikroorganisme dan parasite secara langsung, yang dilanjutkan dengan dikeluarkannya prostaglandin, leukotriene, dan sitokin. Migrasi eosinophil ke jaringan di control oleh kemokin (CCL5, CCL7, CCL11, dan CCL13) yang berikatan dengan reseptor CCR3 pada permukaan eosinophil.

Class of product	Product	Biological effect
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Poisons parasites and mammalian cells by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodels connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Poisons parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Poisons parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Degradation of RNA Antiviral effects
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	CXCL8	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C ₄ , D ₄ , and E ₄	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Cause mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Figure 14.20 Activated eosinophils release toxins, cytokines and other inflammatory mediators. The red boxes denote the enzymes and toxic proteins that are preformed, packaged in the granules, and released immediately on eosinophil activation. The white boxes denote the cytokines, chemokines, and lipid mediators that are synthesized as a consequence of eosinophil activation. Halogenation refers to the addition of halide atoms, such as chlorine and bromine, to molecules.

Basophil juga memiliki granula. Produksi eosinofil dan basofil diatur secara timbal balik, sehingga kombinasi TGF- β dan IL-3 mempengaruhi pematangan basofil dan mensupresi eosinofil. Sel basofil merupakan sel kunci yang memulai respons TH2. Sel basofil memiliki kapasitas unik untuk mengeluarkan sitokin TH2 IL-4 dan IL-13 pada awal respon imun. Selama respon imun bawaan, basofil direkrut ke jaringan yang terinfeksi, di mana mereka diaktifkan melalui Toll-like mereka reseptor dan reseptor imunitas bawaan lainnya. Dalam jaringan yang terinfeksi, basofil berkontribusi fungsi efektor mirip dengan eosinofil. Pada awal respon imun adaptif TH2, basofil direkrut ke jaringan limfoid sekunder, di mana sekresi IL-4 dan IL-13 memberi tanggapan bias terhadap TH2.

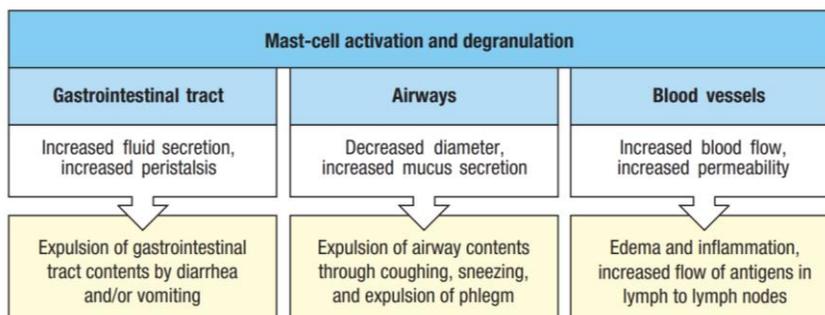


Figure 14.29 The physical effects of IgE-mediated mast-cell degranulation vary with the tissue exposed to allergen.

4. Menjelaskan mekanisme obat antihistamin pada reaksi hipersensitivitas tipe I

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 4 :

Bagaimana obat antihistamin dapat meredakan gejala alergi ?

Terapi untuk penyakit hipersensitivitas tipe I ditujukan untuk menghambat degranulasi sel mast, menetralkan efek mediator sel mast, dan mereduksi inflamasi. Antihistamin diberikan untuk memblokir aksi dari histamin pada pembuluh darah dan otot polos. Efek histamin yang dilepaskan dalam tubuh dapat dikurangi dalam beberapa cara. Antagonis fisiologis, terutama epinefrin, memiliki efek pada otot polos yang berlawanan dengan histamin, tetapi mereka bertindak pada reseptor yang berbeda. Ini penting secara klinis karena Injeksi epinefrin dapat menyelamatkan nyawa pada anafilaksis sistemik dan dalam kondisi lain di mana pelepasan histamin secara massif dan mediator yang terjadi. Release inhibitor mengurangi degranulasi sel mast yang merupakan hasil dari respon imunologis oleh interaksi antigen-IgE. Agonis beta2-adrenoceptor juga muncul mampu mengurangi pelepasan histamin. Selama lebih dari 70 tahun, senyawa yang secara kompetitif memusuh banyak tindakan histamin pada otot polos telah tersedia. Pengembangan reseptor H₂ selektif antagonis telah menyebabkan lebih banyak memberikan terapi yang efektif untuk penyakit peptik. Selektif antagonis H₃ dan H₄ belum tersedia untuk penggunaan klinis.

Antagonis reseptor H₁

Antagonis H₁ dibagi menjadi generasi pertama dan agen generasi kedua. Kelompok-kelompok ini dibedakan oleh Efek sedatif yang relatif kuat dari sebagian besar generasi pertama Obat. Agen generasi pertama juga lebih cenderung memblokir reseptor otonom. Blocker H₁ generasi kedua lebih sedikit berefek penenang, sebagian karena berkurangnya distribusi ke pusat sistem saraf. Baik antagonis H₁ netral dan agonis H₁ inverse akan mengurangi atau memblokir aksi histamin dengan mengikat reseptor H₁ secara kompetitif. Mereka memiliki potensi yang dapat diabaikan pada reseptor H₂ dan sedikit pada reseptor H₃. Misalnya, kontraksi bronkiolar yang diinduksi histamin atau otot polos gastrointestinal dapat sepenuhnya diblokir oleh obat ini, tetapi stimulasi sekresi asam lambung dan stimulasi jantung tidak terpengaruh. Antagonis reseptor H₁ generasi pertama memiliki banyak efek, selain blokade aksi histamin. Besar Jumlah efek ini mungkin hasil dari kesamaan struktur umum dengan struktur obat yang memiliki efek di muskarinik cholinoceptor, α

adrenoseptor, serotonin, dan situs reseptor anestesi lokal. Beberapa efek obat ini memiliki nilai terapeutik tetapi beberapa efeknya tidak diinginkan. Efek yang ditimbulkan dari antagonis H1:

1. Mengantuk

Efek umum dari antagonis H1 generasi pertama adalah sedasi, tetapi intensitas efek ini bervariasi. Efek obat ini menyerupai beberapa obat antimuskarinik. Antagonis H1 generasi kedua memiliki sedikit atau tidak ada efek penenang atau stimulan. Obat-obatan ini juga memiliki jauh lebih sedikit efek otonom daripada antihistamin generasi pertama.

2. Antimuntah dan antimual

Beberapa generasi pertama antagonis H1 memiliki aktivitas yang signifikan dalam mencegah mabuk perjalanan. Beberapa kurang efektif terhadap kondisi mabuk perjalanan. Antagonis H1 tertentu, doxylamine, digunakan untuk antimuntah pada kehamilan.

3. Antiparkinson

Beberapa antagonis H1, terutama diphenhydramine, memiliki efek signifikan menekan gejala ekstrapiramidal yang terkait dengan obat antipsikotik. Obat ini diberikan parenteral untuk akut reaksi distonik terhadap antipsikotik.

4. Antimuskarinik

Banyak agen generasi pertama, terutama dari subkelompok etanolamina dan etilendiamin, memiliki efek mirip atropin yang signifikan pada reseptor muskarinik perifer.

5. Blockade adrenoceptor

Hal ini dapat menyebabkan hipotensi ortostatik

6. Blockade serotonin

7. Anestesi local

Antagonis reseptor H2

Pengembangan antagonis reseptor H2 didasarkan pada pengamatan bahwa antagonis H1 tidak berpengaruh pada sekresi asam di lambung. Manipulasi molekuler molekul histamin

menghasilkan obat yang memblokir sekresi asam dan tidak memiliki efek pada antagonis H1. Seperti yang lainnya reseptor histamin, reseptor H2 menampilkan aktivitas konstitutif, dan beberapa H2 blocker adalah inverse agonis. Tingginya prevalensi penyakit ulkus peptikum menjadikan minat untuk menggali potensi terapeutik antagonis reseptor H2 setelah histamin, Serotonin, & Alkaloid Ergot pertama kali ditemukan. Meskipun agen ini bukan yang paling efektif, kemampuan mereka untuk mengurangi sekresi asam lambung dengan toksisitas sangat rendah, membuat mereka sangat populer digunakan.

E. REFERENSI

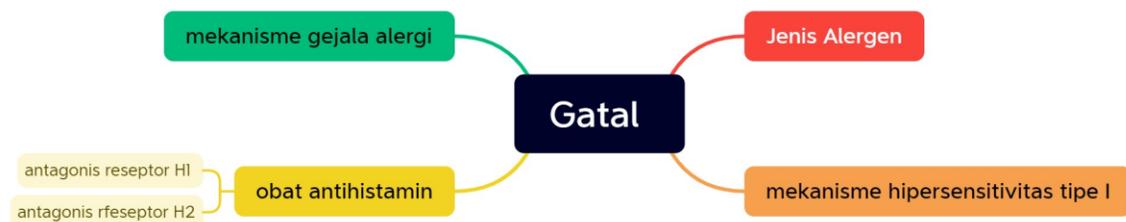
Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai, cellular and molecular immunology 8th edition

Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai, Basic Immunology 6th edition

Peter Parham, the immune system 4th edition

Bertram Katzung, Basic and clinical pharmacology 14th edition

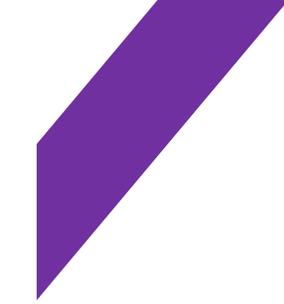
F. MIND MAP



Presented with xmind

G. BLUEPRINT MINI KUIS

No	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif	Jenis Soal	Jumlah Soal
1	Menjelaskan jenis-jenis antigen sebagai alergen	Kognitif	Recall	MCQ	2
2	Menjelaskan mekanisme terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe I	Kognitif	Reasoning Recall	MCQ	1 2
3	Menjelaskan mekanisme manifestasi alergi a. Gatal b. Bersin c. Mata berair	Kognitif	Recall	MCQ	2
4	Menjelaskan mekanisme obat antihistamin pada reaksi hipersensitivitas tipe I	Kognitif	Reasoning Recall	MCQ MCQ	1 2



SKENARIO 4

SKENARIO 4

Inflamasi dan badai sitokin

A. SKENARIO

Penyakit infeksi patogen dapat menyebabkan demam, nyeri, dan gejala lain sebagai respon imun tubuh. Aktivasi sistem imun yang berlebihan dapat menyebabkan pelepasan mediator pro inflamasi yang jika terus berlanjut bisa menyebabkan terjadinya badai sitokin.

B. TUJUAN BELAJAR

1. Menjelaskan proses terjadinya inflamasi pada infeksi
2. Menjelaskan mekanisme demam pada infeksi
3. Menjelaskan jenis dan fungsi sitokin
4. Menjelaskan definisi badai sitokin
5. Menjelaskan faktor risiko terjadinya badai sitokin
6. Menjelaskan mekanisme respon imun yang mendasari terjadinya badai sitokin

C. KETERANGAN

D. PEMBAHASAN

5. Menjelaskan proses terjadinya inflamasi pada infeksi

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 1 :

1. Bagaimana terjadi inflamasi pada tubuh yang terinfeksi?

Infeksi dapat disebabkan oleh patogen yaitu bakteri, virus, jamur, atau parasit. Dua tipe utama reaksi sistem imun bawaan terhadap infeksi adalah inflamasi dan pertahanan antivirus. Inflamasi terdiri dari akumulasi dan aktivasi leukosit dan protein plasma di tempat infeksi atau cedera jaringan. Sel-sel dan protein ini bekerja sama untuk membunuh mikroba ekstraseluler dan menusnahkan jaringan yang rusak. Pertahanan imun bawaan terhadap virus intraseluler dimediasi oleh sel pembunuh alami (NK), yang membunuh sel yang terinfeksi virus, dan oleh sitokin yang disebut interferon tipe I, yang memblokir replikasi virus di dalam sel inang. Sistem kekebalan bawaan pada dasarnya merespon dengan cara yang sama dalam menghadapi infeksi mikroba, sedangkan sistem kekebalan adaptif meningkatkan respons yang lebih kuat dan lebih efektif untuk setiap menghadapi mikroba secara berturut-turut. Mikroba akan dikenali sel imun bawaan melalui reseptor. Reseptor ini juga digunakan oleh sistem imun bawaan untuk bereaksi terhadap mikroba dan sel yang rusak diekspresikan pada fagosit, sel dendritik, dan banyak jenis sel lainnya, dan diekspresikan dalam kompartemen seluler yang berbeda di sel host yang terinfeksi mikroba. Reseptor ini ada di permukaan sel yang dapat mendeteksi mikroba ekstraseluler; dalam vesikel (endosom) di mana produk mikroba tertelan; dan di sitosol, di mana mereka berfungsi sebagai sensor mikroba sitoplasma. Reseptor untuk PAMP dan DAMP ini termasuk dalam beberapa keluarga protein. Reseptor pada sel imun tersebut dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu Toll-like receptor (TLR) dan Nod-Like Receptor (NLR). Perbedaan dari kedua reseptor ini adalah pada TLR homolog dengan protein *Drosophila* yang disebut Toll, yang ditemukan karena perannya dalam perkembangan lalat dan kemudian terbukti penting untuk melindungi lalat dari infeksi. TLR berada pada **membran** sel ataupun pada membran inti sel. Pada NLR adalah keluarga besar reseptor **sitosol** yang merasakan DAMP dan PAMP di sitoplasma. Semua NLR berisi NOD pusat (domain oligomerisasi nukleotida) tetapi memiliki domain terminal-N yang berbeda. Tiga NLR penting adalah NOD-1, NOD-2, dan NLRP-3.

Mekanisme patogen menstimulasi sistem imun dan menyebabkan inflamasi adalah sinyal yang dihasilkan oleh keterlibatan TLR mengaktifkan faktor transkripsi yang merangsang ekspresi gen yang mengkode sitokin, enzim, dan protein lain yang terlibat dalam fungsi antimikroba dari fagosit teraktivasi dan sel lain. Di antara faktor transkripsi terpenting yang diaktifkan oleh sinyal TLR

adalah nuclear factor κ B (NF- κ B), yang mendorong ekspresi berbagai sitokin dan molekul adhesi endotel, dan interferon regulatory factors (IRF), yang merangsang produksi sitokin antivirus, interferon tipe I. Mutasi turunan langka dari molekul pensinyalan di hilir TLR dikaitkan dengan infeksi berulang dan parah, menyoroti pentingnya jalur ini dalam pertahanan inang melawan mikroba.

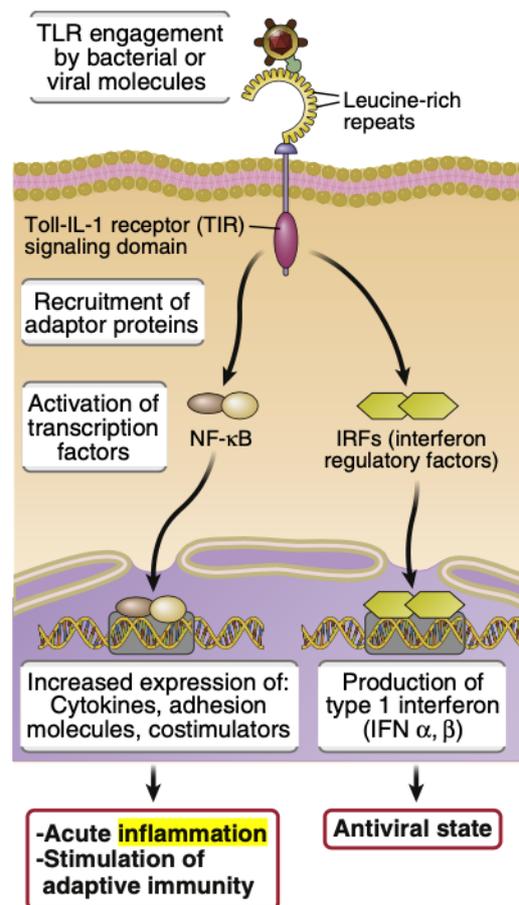


FIGURE 2-4 Signaling functions of Toll-like receptors. TLRs activate similar signaling mechanisms, which involve adaptor proteins and lead to the activation of transcription factors. These transcription factors stimulate the production of proteins that mediate inflammation and antiviral defense. *NF- κ B*, Nuclear factor κ B.

NOD-1 dan NOD-2 adalah protein sitosol yang mengandung domain N-terminal CARD (terkait caspase). Mereka spesifik untuk peptidoglikan bakteri, yang merupakan komponen umum dari dinding sel bakteri. Keduanya mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B. Beberapa polimorfisme gen NOD2 berhubungan dengan penyakit radang usus; mekanisme yang mendasarinya masih kurang dipahami.

NLRP-3 (*NOD-like family receptor*, domain pyrin yang mengandung 3) adalah NLR sitosol yang merespons banyak struktur mikroba yang tidak terkait atau perubahan patologis dalam sitosol dan bereaksi dengan meningkatkan produksi terutama sitokin inflamasi IL-1 β . Ini berisi domain pyrin N-terminal (dinamakan demikian karena hadir dalam reseptor yang menginduksi produksi sitokin penyebab demam; Yunani, pyro berarti terbakar). NLRP-3 mengenali produk mikroba; zat yang menunjukkan kerusakan dan kematian sel, termasuk pelepasan adenosin trifosfat (ATP), kristal asam urat yang berasal dari asam nukleat, dan perubahan konsentrasi ion kalium (K⁺) intraseluler; dan zat endogen yang disimpan dalam sel dan jaringan dalam jumlah berlebihan (misalnya, kristal kolesterol dan asam lemak bebas).

Setelah pengenalan berbagai zat ini, NLRP-3 beroligomerisasi dengan protein adaptor dan bentuk enzim caspase-1 yang tidak aktif (pro), menghasilkan generasi bentuk aktif enzim. Caspase-1 aktif memotong bentuk prekursor sitokin interleukin-1 β (IL-1 β) untuk menghasilkan IL-1 β yang aktif secara biologis. IL-1 menginduksi inflamasi akut dan menyebabkan demam. Kompleks sitosolik NLRP-3 (sensor), protein adaptor, dan caspase-1 ini dikenal sebagai inflammasome. Ada juga inflammasom pengaktif caspase-1 lainnya yang mengandung protein sensor berbeda selain NLRP3.

Inflammasome penting tidak hanya untuk pertahanan inang tetapi juga karena perannya dalam beberapa penyakit. Mutasi *gain-of-function* pada NLRP-3 adalah penyebab sindrom autoinflamasi yang jarang, yang ditandai dengan inflamasi spontan dan tidak terkontrol. Antagonis IL-1 adalah pengobatan yang efektif untuk penyakit ini. Penyakit sendi gout yang umum disebabkan oleh deposisi kristal urat, dan peradangan berikutnya yang dimediasi oleh pengenalan kristal dan produksi IL-1 β yang bersifat inflamasi. Inflammasome juga dapat berkontribusi pada aterosklerosis, di mana peradangan yang disebabkan oleh kristal kolesterol mungkin berperan, dan diabetes tipe 2 terkait obesitas, di mana IL-1 yang diproduksi saat mengenali lipid dapat berkontribusi pada resistensi insulin jaringan.

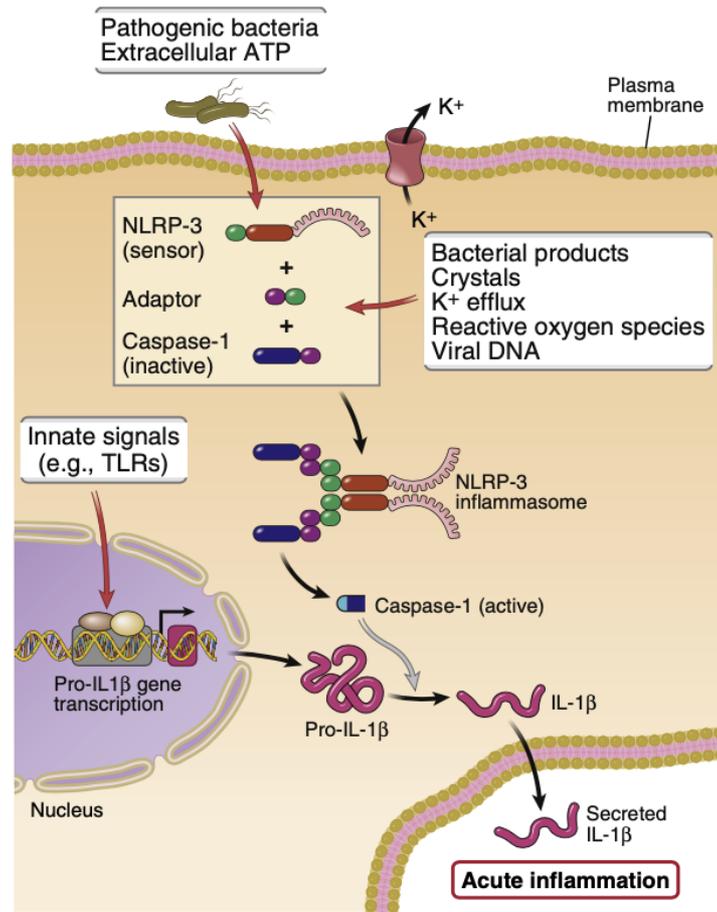


FIGURE 2-5 The inflammasome. Shown is the activation of the NLRP-3 inflammasome, which processes pro-interleukin-1 β (pro-IL-1 β) to active IL-1. The synthesis of pro-IL-1 β is induced by various PAMPs or DAMPs through pattern recognition receptor signaling. Subsequent production of biologically active IL-1 β is mediated by the inflammasome. Note that the inflammasome consists of several molecules of NLRP-3, an adaptor protein, and caspase-1. Other forms of the inflammasome exist which contain sensors other than NLRP-3, including NLRP1, NLRC4, or AIM2. *ATP*, Adenosine triphosphate; *NLRP-3*, NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3; *TLRs*, Toll-like receptors.

6. Menjelaskan mekanisme demam pada infeksi.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 2 :

1. Bagaimana infeksi dapat menyebabkan demam?

Ketika bakteri atau produk penguraian bakteri terdapat dalam jaringan atau dalam darah, mereka difagosit oleh leukosit darah, oleh makrofag jaringan, dan oleh limfosit killer granular besar. Semua sel ini mencerna produk bakteri dan kemudian melepaskan sitokin, kelompok beragam molekul pemberi sinyal peptida yang terlibat dalam respons imun bawaan dan adaptif. Salah satu sitokin yang paling penting dalam menyebabkan demam adalah interleukin-1 (IL-1), juga disebut pirogen leukosit atau pirogen endogen. IL-1 dilepaskan dari makrofag ke dalam cairan tubuh dan, setelah mencapai hipotalamus, segera mengaktifkan proses untuk menghasilkan demam, kadang-kadang meningkatkan suhu tubuh dalam jumlah yang nyata hanya dalam 8 sampai 10 menit.

Sedikitnya sepersepuluh juta gram endotoksin lipopolisakarida dari bakteri, yang bekerja bersama dengan leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh, dapat menyebabkan demam. Jumlah IL-1 yang terbentuk sebagai respons terhadap lipopolisakarida menyebabkan demam hanya beberapa nanogram.

Beberapa percobaan telah menyarankan bahwa IL-1 menyebabkan demam dengan terlebih dahulu menginduksi pembentukan salah satu prostaglandin, terutama prostaglandin E₂, atau zat serupa, yang bekerja di hipotalamus untuk menimbulkan reaksi demam. Ketika pembentukan prostaglandin dihambat oleh obat-obatan, demam akan hilang sama sekali atau setidaknya berkurang. Sebenarnya, ini mungkin penjelasan cara aspirin menurunkan demam karena aspirin menghambat pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat. Obat-obatan seperti aspirin yang menurunkan demam disebut antipiretik.

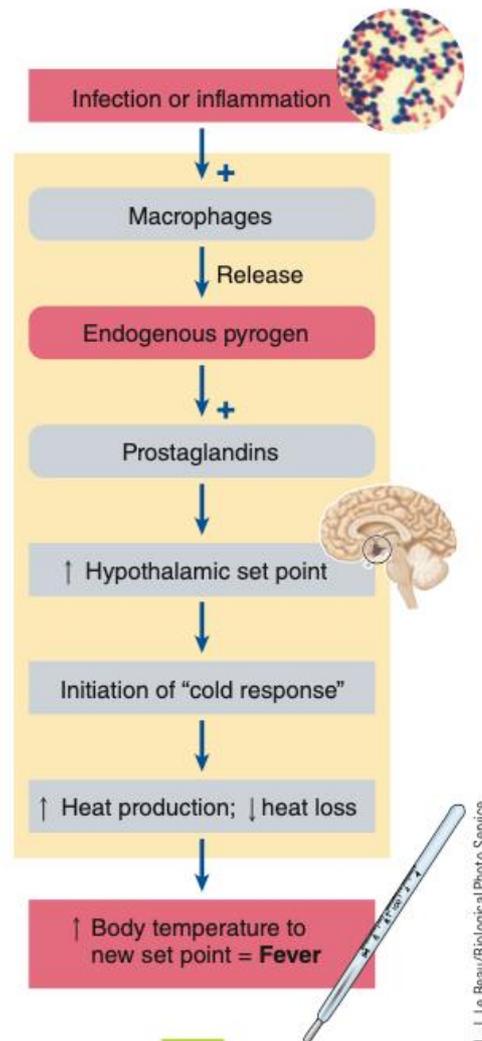


Figure 17-6 Fever production.

7. Menjelaskan jenis dan fungsi sitokin

Pertanyaan Petunjuk Tutor LO 3 :

1. Apa saja jenis sitokin?

2. Apakah fungsi dari sitokin?

Sitokin adalah kelompok beragam protein kecil yang disekresikan oleh sel dengan fungsi pensinyalan dan komunikasi antar sel. Sitokin spesifik memiliki aktivitas autokrin, parakrin, dan/atau endokrin dan, melalui pengikatan reseptor, dapat menimbulkan berbagai respon, tergantung pada sitokin dan sel target. Salah satu fungsi sitokin adalah kontrol proliferasi dan diferensiasi sel, regulasi angiogenesis, respon imun, dan inflamasi.

Banyak sitokin memiliki fungsi multipel dan terkadang tidak berhubungan yang sangat bergantung pada sel target atau ada tidaknya sitokin lain. Beberapa memiliki kesamaan urutan yang terbatas dan melibatkan reseptor yang berbeda namun mentransduksi sinyal melalui jalur intraseluler umum (misalnya, interferon tipe I dan tipe III [IFN]). Sebagian karena keragaman struktur dan fungsi ini, klasifikasi dan penamaan sitokin telah menjadi tantangan. Jaringan kompleks dari respons sitokin paling baik dianggap sebagai rangkaian jaringan yang tumpang tindih, masing-masing dengan tingkat redundansi dan dengan jalur alternatif. Kombinasi tumpang tindih dan redundansi ini memiliki implikasi penting sehubungan dengan mengidentifikasi langkah-langkah kunci dalam respons sitokin terhadap infeksi dan dalam menargetkan sitokin spesifik untuk intervensi terapeutik. Sementara banyak infeksi dicirikan oleh profil sitokin yang serupa, presentasi klinisnya bisa sangat berbeda.

Tabel 1. Tipe Utama dari Sitokin dan Mekanisme Aksinya

Type	Actions
Interferons	Regulation of innate immunity, activation of antiviral properties, antiproliferative effects
Interleukins	Growth and differentiation of leukocytes; many are proinflammatory
Chemokines	Control of chemotaxis, leukocyte recruitment; many are proinflammatory
Colony-stimulating factors	Stimulation of hematopoietic progenitor cell proliferation and differentiation
Tumor necrosis factor	Proinflammatory, activates cytotoxic T lymphocytes

Sitokin Terkait dengan Badai Sitokin

Interferon. Interferon (IFNs) adalah keluarga sitokin yang memainkan peran sentral dalam kekebalan bawaan terhadap virus dan patogen mikroba lainnya. Mereka diklasifikasikan menjadi

tiga tipe utama (tipe I, II, dan III) berdasarkan spesifisitas reseptornya. Sinyal IFN (IFN- α dan IFN- β) tipe I melalui kompleks reseptor heterodimerik, IFNAR1/IFNAR2, sedangkan sinyal IFN (IFN- γ) tipe II melalui IFN- γ R1/IFN- γ R2. IFN Lambda adalah kelas baru IFN dengan sifat antivirus, melindungi tikus dari virus influenza A. IFN- λ 1, - λ 2, dan - λ 3 (juga disebut sebagai interleukin-29 [IL-29], IL-28a, dan IL-28b) belum mengikat kompleks reseptor IL-28R/IL-10R β secara fungsional mirip dengan IFN tipe I di mana keduanya mentransduksi sinyal melalui jalur pensinyalan Jak-STAT. Pengikatan reseptor menghasilkan inisiasi kaskade pensinyalan hilir, yang hasilnya adalah aktivasi faktor transkripsi dan induksi ratusan gen yang distimulasi IFN. Gen-gen ini mengkode produk protein dengan sifat antivirus, antiproliferatif, atau imunomodulator. Efek tersebut telah menjadi acuan penggunaan terapi IFNs (sering dalam kombinasi dengan obat lain) dalam pengobatan penyakit virus seperti hepatitis C dan hepatitis B, beberapa jenis leukemia dan limfoma, dan multiple sclerosis.

Interleukin. Berbeda dengan IFNs, interleukin adalah keluarga beragam regulator sistem kekebalan yang berfungsi terutama dalam diferensiasi dan aktivasi sel imun. Interleukin dapat berupa pro atau anti-inflamasi dan, seperti semua sitokin, menimbulkan berbagai macam respon tubuh. Interleukin awalnya diciptakan untuk merujuk pada sitokin yang diproduksi oleh leukosit yang berfungsi dalam komunikasi antar sel; namun, interleukin sekarang diketahui diproduksi oleh berbagai jenis sel. Meskipun sistem nomenklatur umum telah diadopsi, penunjukan dan penamaan interleukin terus membingungkan. IL-1, misalnya, sebenarnya adalah keluarga sitokin yang dikodekan oleh 11 gen. Terdapat fungsi baru yang dapat dijelaskan untuk beberapa famili IL-1, oleh karena itu perancangan interleukin baru telah diusulkan.

IL-1 α dan IL-1 β adalah sitokin proinflamasi yang memediasi respon host terhadap infeksi melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Di antara fungsi biologisnya, sitokin ini meningkatkan pensinyalan fase akut, peredaran sel imun ke tempat infeksi primer, aktivasi sel epitel, dan produksi sitokin sekunder. Inflammasome adalah kompleks makromolekul sitosolik yang terdiri dari anggota domain pengikat nukleotida dan famili *leucine-rich-repeat-containing receptor* (NLR) (inflammasome NLRP3 adalah salah satu yang terbaik) yang menghasilkan IL-1 β dan IL-18 dalam pertahanan melawan patogen, dan aktivitasnya diatur oleh IFN tipe I. Respon fase akut terhadap infeksi menghasilkan berbagai efek lokal dan perubahan sistemik yang dibuktikan dengan perubahan umumnya bersifat proinflamasi, seperti peningkatan produksi sitokin spesifik, dan yang dapat dikaitkan dengan penghancuran virus, seperti peningkatan komplemen. Sinyal reseptor IL-1 bertanggung jawab untuk imunopatologi paru akut tetapi meningkatkan

kelangsungan hidup tikus yang terinfeksi virus influenza dengan meningkatkan respons antibodi IgM dan merekrut sel T CD4 ke tempat infeksi.

Kemokin. Famili sitokin terbesar adalah kemokin, dengan 44 anggota famili (dan akan semakin banyak) yang mengikat satu atau lebih dari 21 reseptor berpasangan protein G. Protein kecil yang disekresikan ini diklasifikasikan menjadi empat jenis (CXC, CC, C, dan CX₃C), tergantung pada jarak dua residu sistein mereka. Kemokin berfungsi sebagai *chemoattractants* untuk mengontrol migrasi sel, terutama sel-sel sistem kekebalan, dan berkontribusi pada beragam proses seperti embriogenesis, pengembangan dan fungsi sistem imun bawaan dan adaptif, dan metastasis kanker. Sebagai contoh ekspresi diferensial ligan CXCR3 yang diatur IFN- γ , CXCL9, CXCL10, dan CXCL11, tampaknya mengatur fungsi sel-T dan infiltrasi di perifer selama peradangan. Mayoritas kemokin dianggap proinflamasi, dan dilepaskan oleh berbagai sel sebagai respons terhadap infeksi virus (atau mikroba lainnya). Pelepasan kemokin proinflamasi menghasilkan perekrutan sel imun (neutrofil, monosit/makrofag, dan limfosit) ke tempat infeksi. Sebagian besar sitokin memiliki efek pleiotropik, perekrutan kemokin sel imun bisa sangat selektif untuk jenis sel tertentu. Sebagai contoh, CXCL8 (IL-8), CCL2 (*monocyte chemoattractant protein 1* [MCP-1]), dan CCL11 (eotaxin) adalah faktor *chemoattractant* utama untuk sel imun neutrofil, monosit, dan eosinofil. Kemokin dan reseptornya telah banyak ditargetkan oleh industri farmasi, tetapi dengan keberhasilan yang terbatas.

CSF. Colony-stimulating factor (CSFs), seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), dan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), merangsang sel progenitor hematopoietik proliferasi dan diferensiasi. Faktor perangsang koloni juga terkait dengan inflamasi, dan ada bukti bahwa faktor-faktor ini mungkin menjadi bagian dari jaringan sitokin proinflamasi yang saling bergantung yang mencakup IL-1 dan faktor nekrosis tumor (TNF). Diperkirakan bahwa dengan berfungsi untuk meningkatkan jumlah makrofag yang memproduksi sitokin di daerah inflamasi, *colony-stimulating factor* dapat menjadi bagian dari kaskade amplifikasi yang berfungsi untuk mempertahankan reaksi inflamasi.

TNF. *Tumor necrosis factor* (TNF) merupakan sitokin proinflamasi yang paling dikenal dan paling banyak dipelajari, dan memainkan peran penting dalam literatur badai sitokin. Nama "*Tumor necrosis factor*" pertama kali digunakan pada tahun 1975 untuk faktor serum sitotoksik yang mampu menginduksi regresi tumor pada tikus, yang segera setelah itu dilaporkan berperan dalam patogenesis malaria dan sepsis. TNF sekarang dianggap sebagai sitokin sentral pada penyakit virus akut, termasuk yang disebabkan oleh virus influenza, virus dengue, dan virus Ebola.

TNF diekspresikan oleh berbagai sel imun, dan reseptor utamanya, TNFR1, diekspresikan oleh semua jenis sel, yang dapat menjadi penyebab efek luas dari sitokin ini. Efek pleiotropik TNF lebih diperkuat dengan adanya superfamili protein TNF yang terdiri dari 19 anggota famili yang memberi sinyal melalui 29 reseptor. Kelebihan produksi TNF dikaitkan dengan sejumlah penyakit inflamasi dan autoimun kronis, dan inhibitor TNF telah disetujui untuk pengobatan penyakit inflamasi usus, psoriasis, dan rheumatoid arthritis. Sebaliknya, penggunaan inhibitor TNF untuk pengobatan sepsis belum berhasil yang mungkin dikarenakan pelepasan awal dan waktu paruh sitokin yang bersirkulasi pendek.

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Type I Cytokine Family Members			
Interleukin-2 (IL-2)	T cells	CD25 (IL-2R α) CD122 (IL-2R β) CD132 (γ c)	T cells: proliferation and differentiation into effector and memory cells; promotes regulatory T cell development, survival, and function NK cells: proliferation, activation
Interleukin-3 (IL-3)	T cells	CD123 (IL-3R) CD131 (β c)	Immature hematopoietic progenitors: induced maturation of all hematopoietic lineages
Interleukin-4 (IL-4)	CD4 ⁺ T cells (Th2), mast cells	CD124 (IL-4R) CD132 (γ c)	B cells: isotype switching to IgE T cells: Th2 differentiation, proliferation Macrophages: alternative activation and inhibition of IFN- γ -mediated classical activation
Interleukin-5 (IL-5)	CD4 ⁺ T cells (Th2), group 2 ILCs	CD125 (IL-5R) CD131 (β c)	Eosinophils: activation, increased generation
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	CD126 (IL-6R) CD130 (gp130)	Liver: synthesis of acute-phase protein B cells: proliferation of antibody-producing cells T cells: Th17 differentiation
Interleukin-7 (IL-7)	Fibroblasts, bone marrow stromal cells	CD127 (IL-7R) CD132 (γ c)	Immature lymphoid progenitors: proliferation of early T and B cell progenitors T lymphocytes: survival of naive and memory cells
Interleukin-9 (IL-9)	CD4 ⁺ T cells	CD129 (IL-9R) CD132 (γ c)	Mast cells, B cells, T cells, and tissue cells: survival and activation
Interleukin-11 (IL-11)	Bone marrow stromal cells	IL-11R α CD130 (gp130)	Production of platelets
Interleukin-12 (IL-12): IL-12A (p35) IL-12B (p40)	Macrophages, dendritic cells	CD212 (IL-12R β 1) IL-12R β 2	T cells: Th1 differentiation NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytotoxic activity
Interleukin-13 (IL-13)	CD4 ⁺ T cells (Th2), NKT cells, group 2 ILCs, mast cells	CD213a1 (IL-13R α 1) CD213a2 (IL-13R α 2) CD132 (γ c)	B cells: isotype switching to IgE Epithelial cells: increased mucus production Macrophages: alternative activation
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, other cell types	IL-15R α CD122 (IL-2R β) CD132 (γ c)	NK cells: proliferation T cells: survival and proliferation of memory CD8 ⁺ cells

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-17A (IL-17A) Interleukin-17F (IL-17F)	CD4 ⁺ T cells (Th17), group 3 ILCs	CD217 (IL-17RA) IL-17RC	Endothelial cells: increased chemokine production Macrophages: increased chemokine and cytokine production Epithelial cells: GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-21 (IL-21)	Th2 cells, Th17 cells, Tfh cells	CD360 (IL-21R) CD132 (γc)	B cells: activation, proliferation, differentiation Tfh cells: development Th17 cells: increased generation NK cells: functional maturation
Interleukin-23 (IL-23): IL-23A (p19) IL-12B (p40)	Macrophages, dendritic cells	IL-23R CD212 (IL-12Rβ1)	T cells: differentiation and expansion of Th17 cells
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cells, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-17RB	T cells and group 2 ILCs: production of IL-5, IL-13
Interleukin-27 (IL-27): IL-27 (p28) EBI3 (IL-27B)	Macrophages, dendritic cells	IL-27Rα CD130 (gp130)	T cells: enhances Th1 differentiation inhibition of Th17 differentiation
Stem cell factor (c-Kit ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	Pluripotent hematopoietic stem cells: induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte-macrophage CSF (GM-CSF)	T cells, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFRα) CD131 (βc)	Immature and committed progenitors: induced maturation of granulocytes and monocytes Macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSF1)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of monocytes
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of granulocytes
Type II Cytokine Family Members			
IFN-α (multiple proteins)	Plasmacytoid dendritic cells, macrophages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
IFN-β	Fibroblasts, plasmacytoid dendritic cells	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interferon-γ (IFN-γ)	T cells (Th1, CD8 ⁺ T cells), NK cells and group 1 ILCs	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	Macrophages: classical activation (increased microbicidal functions) B cells: isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclasses (established in mice) T cells: Th1 differentiation Various cells: increased expression of class I and class II MHC molecules, increased antigen processing and presentation to T cells

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10R α) IL-10R β	Macrophages, dendritic cells: inhibition of expression of IL-12, costimulators, and class II MHC
Interleukin-22 (IL-22)	Th17 cells	IL-22R α 1 IL-10R β 2 or IL-22 α 2 IL-10R β 2	Epithelial cells: production of defensins, increased barrier function Hepatocytes: survival Adipocytes: lipolysis
Interferon- λ s (type III interferons)	Dendritic cells	IFNLR1 (IL-28R) CD210B (IL-10R β 2)	Epithelial cells: antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophectoderm Bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp130)	Stem cells: block in differentiation
Oncostatin M	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp130)	Endothelial cells: regulation of hematopoietic cytokine production
TNF Superfamily Cytokines[†]			
Tumor necrosis factor (TNF, TNFSF1)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Muscle, fat: catabolism (cachexia)
Lymphotoxin- α (LT α , TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin- $\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LT β R	Lymphoid tissue stromal cells and follicular dendritic cells: chemokine expression and lymphoid organogenesis
BAFF (CD257, TNFSF13B)	Dendritic cells, monocytes, follicular dendritic cells, B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells: survival, proliferation
APRIL (CD256, TNFSF13)	T cells, dendritic cells, monocytes, follicular dendritic cells	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells: survival, proliferation
Osteoprotegerin (OPG, TNFRSF11B)	Osteoblasts	RANKL	Osteoclast precursor cells: inhibits osteoclast differentiation
IL-1 Family Cytokines			
Interleukin-1 α (IL-1 α)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins
Interleukin-1 β (IL-1 β)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins T cells: Th17 differentiation
Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	Various cells: competitive antagonist of IL-1

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, dendritic cells, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18R) CD218b (IL-18R β)	NK cells and T cells: IFN- γ synthesis Monocytes: expression of GM-CSF, TNF, IL-1 β Neutrophils: activation, cytokine release
Interleukin-33 (IL-33)	Endothelial cells, smooth muscle cells, keratinocytes, fibroblasts	ST2 (IL1RL1) IL-1 Receptor Accessory Protein (IL1RAP)	T cells: Th2 development ILCs: activation of group 2 ILCs
Other Cytokines			
Transforming growth factor- β (TGF- β)	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types	TGF- β R1 TGF- β R2 TGF- β R3	T cells: inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of Th17 and Treg B cells: inhibition of proliferation; IgA production Macrophages: inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors Fibroblasts: increased collagen synthesis

8. Menjelaskan definisi badai sitokin

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 4 :

1. Apakah yang dimaksud badai sitokin?

Istilah "badai sitokin" memunculkan gambaran jelas tentang sistem kekebalan yang kacau dan respons peradangan yang tak terkendali. Istilah ini telah menarik perhatian publik dan komunitas ilmiah dan semakin sering digunakan baik di media populer maupun literatur ilmiah. Namun, sementara konsep umum dari pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan atau tidak terkontrol sudah diketahui dengan baik, definisi sebenarnya tentang apa yang merupakan badai sitokin masih kurang. Selain itu, tidak ada pemahaman yang baik tentang peristiwa molekuler yang memicu badai sitokin, kontribusi seperti "badai" untuk patogenesis, atau strategi terapi apa yang mungkin digunakan untuk mencegah badai atau memadamkannya setelah itu terjadi.

Istilah badai sitokin pertama kali digunakan oleh Ferrara et al. pada tahun 1993 untuk menggambarkan efek penyakit *graft-versus-host* (GVHD). Pada tahun 2003, badai sitokin terbukti terkait dengan reaksi terhadap influenza dan kemudian berbagai infeksi virus, bakteri, atau jamur. Badai sitokin adalah respon hiperinflamasi akut yang mungkin bertanggung jawab untuk penyakit kritis dalam banyak kondisi termasuk infeksi virus, kanker, sepsis, dan kegagalan multi-organ.

Badai sitokin dikaitkan dengan berbagai macam penyakit menular dan tidak menular dan bahkan merupakan konsekuensi yang tidak menguntungkan dari upaya intervensi terapeutik. Tinjauan sebelumnya berpusat pada munculnya konsep atau perannya dalam penyakit *graft-versus-host*, multiple sclerosis, pankreatitis, atau sindrom disfungsi organ multipel. Meskipun istilah tersebut

tidak secara eksplisit dinyatakan, tinjauan baru-baru ini telah membahas mekanisme seluler dan molekuler potensial yang berkontribusi pada badai sitokin pada penyakit virus, beberapa di antaranya secara khusus berfokus pada influenza.

9. Menjelaskan faktor risiko terjadinya badai sitokin

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 5 :

1. Apa saja faktor risiko pada badai sitokin?

Salah satu pertanyaan klinis yang menantang tentang badai sitokin adalah mengapa beberapa individu tampak sangat rentan namun yang lain tampaknya relatif resisten, dan ada banyak penelitian untuk mengidentifikasi mekanisme genetik yang mendasarinya. Studi terbaru telah menunjukkan sejumlah besar variabilitas dalam respon imun bawaan manusia yang sehat, seperti yang tercermin oleh fenotipe menengah dari respon sitokin darah terhadap produk atau zat yang dihasilkan bakteri. Hiper dan hiporesponden terhadap produk bakteri dapat diidentifikasi pada populasi sehat, sebagiannya dapat dijelaskan oleh perbedaan yang ditentukan secara genetik dalam struktur dan fungsi reseptor TLR, khususnya TLR1. Dalam populasi besar pasien sepsis, pasien dengan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) menandai varian hiperfungsi TLR1 telah meningkatkan disfungsi organ dan morbiditas dari bakteremia Gram-positif. Polimorfisme genetik lainnya juga berkontribusi pada keparahan respon host pada sepsis dan badai sitokin, tetapi polimorfisme TLR1 memiliki hubungan yang sangat kuat dengan infeksi Gram-positif.

Varian TLR4, reseptor utama untuk lipopolisakarida (LPS), dapat mempengaruhi individu untuk sepsis, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan penanda inflamasi sistemik, termasuk protein C-reaktif (CRP), protein pengikat LPS, dan leukosit perifer pada manusia sehat yang diekspos endotoksin. Genome-wide association studies (GWAS) telah mengaitkan polimorfisme TLR4 dengan peningkatan kerentanan terhadap patogen dan tingkat keparahan penyakit. Misalnya, TLR4 Asp299Gly terjadi dengan frekuensi tinggi pada anak-anak Ghana penderita malaria berat, dan polimorfisme juga dikaitkan dengan manifestasi malaria selama kehamilan pada wanita Ghana. GWAS baru-baru ini mengidentifikasi beberapa polimorfisme dalam protein domain SRC homologi 2 (SH2) yang dapat diinduksi sitokin (CISH), anggota keluarga SOCS yang mengontrol pensinyalan IL-2, yang dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap bakteremia, tuberkulosis, dan malaria pada orang di Gambia, Hong Kong, Kenya, Malawi, dan Vietnam. Beberapa GWAS juga telah mengidentifikasi varian IFN- λ 3 yang dikaitkan dengan resolusi spontan dan keberhasilan pengobatan infeksi virus hepatitis C (HCV). Potensi polietilen glikol (PEG)-IFN- λ 1 sebagai terapi baru dalam pengobatan HCV saat ini sedang diselidiki, meskipun

kemungkinan akan menjadi kurang bergantung pada terapi PEG-IFN dengan pengembangan obat HCV baru seperti protease inhibitor telaprevir.

Karena genetika memiliki peran penting dalam diferensial fenotipe penyakit, sumber daya tikus baru seperti Collaborative Cross sedang digunakan untuk menyelidiki lebih lanjut genetika inang dan jalur biologis yang terlibat dalam mengendalikan mikroba. Studi yang menyelidiki respons inang terhadap influenza di antara tikus inbrida rekombinan yang berbeda secara genetik, seperti garis BXD RI yang berasal dari persilangan antara tikus DBA/2J dan C57BL/6J, telah menunjukkan peningkatan respons transkripsi yang terkait dengan peradangan dan kekebalan antivirus pada tikus. yang lebih rentan terhadap infeksi. Penyelidikan di masa depan kemungkinan akan mengungkapkan varian genetik yang mendasari yang memengaruhi respons pejamu yang berkontribusi terhadap badai sitokin selama infeksi

Sel imun bawaan dan adaptif terlibat dalam genesis badai sitokin, serta makrofag, misalnya, dalam kondisi berikut: MAS, CAR *T-cell therapy-associated cytokine release syndrome*, evere acute respiratory syndrome (SARS), and Middle East respiratory syndrome (MERS). Makrofag yang teraktivasi dapat menghasilkan beberapa sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin (IL)-1, IL-6, dan IL-18, yang dapat memicu kaskade inflamasi, menghasilkan badai sitokin. Makrofag hemofagosit sering diamati di sumsum tulang dan jaringan lain dari pasien yang terkena badai sitokin, mungkin berkontribusi terhadap sitopenia yang biasa diamati pada kondisi ini.

Table 1. Clinical conditions associated with cytokine storm. Abbreviations: HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; MCD, multicentric Castleman disease; HHV-8, human herpesvirus 8; EBV, Epstein-Barr virus; SARS, severe acute respiratory syndrome; MERS, Middle East respiratory syndrome; COVID-19, coronavirus disease 2019; CAR, chimeric antigen receptor.

Genetic/Idiopathic Diseases
Primary HLH Autoinflammatory diseases Idiopathic MCD
Secondary HLH-associated diseases
Autoimmune diseases Malignancies Intracellular pathogens
Infective diseases
Sepsis HHV-8 infection (secondary MCD) EBV infection Coronaviruses (SARS, MERS, COVID-19)
Iatrogenic causes
Blinatumomab CAR T cell therapy TGN1412

10. Menjelaskan mekanisme respon imun yang mendasari terjadinya badai sitokin

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 6 :

1. Bagaimana mekanisme imun sehingga terjadi badai sitokin?

Inflamasi yang terkait dengan badai sitokin dimulai di lokasi lokal dan menyebar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik. Rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan atau edema), calor (panas), dolor (nyeri), dan “*functio laesa*” (hilangnya fungsi) adalah ciri-ciri inflamasi akut. Ketika terlokalisasi di kulit atau jaringan lain, respons ini meningkatkan aliran darah, memungkinkan leukosit vaskular dan protein plasma mencapai tempat cedera ekstrasvaskular, meningkatkan suhu lokal (yang menguntungkan untuk pertahanan pejamu melawan infeksi bakteri), dan menimbulkan rasa sakit, sehingga memberikan sinyal pasien pada inflamasi lokal. Respon ini sering terjadi dengan melibatkan fungsi organ lokal, terutama ketika edema jaringan menyebabkan peningkatan tekanan ekstrasvaskular dan penurunan perfusi jaringan. Kompensasi penyembuhan dimulai segera setelah inflamasi dimulai, dan dalam banyak kasus, proses penyembuhan sepenuhnya mengembalikan fungsi jaringan dan organ. Ketika inflamasi berat atau agen penyebab utama yang memicu peradangan merusak struktur jaringan lokal, penyembuhan terjadi dengan fibrosis, yang dapat mengakibatkan disfungsi organ yang persisten.

Acute Lung Injury (ALI) adalah konsekuensi umum dari badai sitokin pada alveolar paru-paru dan sirkulasi sistemik dan paling sering dikaitkan dengan infeksi yang dicurigai atau terbukti di paru-paru atau organ lain. Pada manusia, ALI dicirikan oleh respon inflamasi akut mononuklear/neutrofilik diikuti oleh fase fibroproliferatif kronis yang ditandai dengan deposisi kolagen progresif di paru-paru. *Lung injury* yang diinduksi patogen dapat berkembang menjadi ALI atau bentuknya yang lebih parah, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), seperti yang terlihat pada infeksi virus SARS-CoV dan influenza. IL-1 β adalah sitokin kunci yang mendorong aktivitas proinflamasi dalam cairan lavage bronkoalveolar pasien dengan *lung injury*. Inflamasi yang intens di paru-paru juga dapat memiliki efek sistemik pada organ lainnya, hal ini ditunjukkan pada penelitian kelinci yang diinduksi HCl memiliki *lung injury* parah di paru-paru menyebabkan disfungsi ginjal dan bukti apoptosis pada sel epitel tubulus ginjal.

Badai sitokin paling baik dicontohkan oleh infeksi paru-paru yang berat, di mana inflamasi lokal menyebar ke dalam sirkulasi sistemik, menghasilkan sepsis sistemik, seperti yang didefinisikan yaitu hipotensi persisten, hiper atau hipotermia, leukositosis atau leukopenia, dan seringkali trombositopenia. Infeksi virus, bakteri, dan jamur pada paru-paru semuanya menyebabkan sindrom

sepsis, dan agen etiologi ini sulit dibedakan berdasarkan klinis. Dalam beberapa kasus, kerusakan jaringan persisten tanpa infeksi mikroba berat di paru-paru juga dikaitkan dengan badai sitokin dan manifestasi klinis yang menyerupai sindrom sepsis. Selain infeksi paru-paru, badai sitokin merupakan konsekuensi dari infeksi berat pada saluran pencernaan, saluran kemih, sistem saraf pusat, kulit, sendi, dan lokasi lainnya.

Studi pasien dengan sepsis berat karena infeksi paru atau non-paru menunjukkan profil sitokin plasma yang khas, yang berubah seiring waktu. Sitokin respons akut TNF dan IL-1 β dan sitokin kemotaktik IL-8 dan MCP-1 muncul pada menit-menit awal hingga beberapa jam setelah infeksi, diikuti oleh peningkatan IL-6 yang lebih berkelanjutan. Sitokin anti-inflamasi IL-10 muncul tidak lama setelahnya, ketika tubuh mencoba untuk mengontrol respon inflamasi sistemik akut. Sampel plasma dari pekerja laboratorium yang mengalami syok septik setelah injeksi yang disengaja dari sejumlah besar endotoksin bakteri (dalam upaya untuk mengobati tumor yang baru didiagnosis) memberikan wawasan tentang urutan sitokin ini setelah masuknya produk bakteri ke dalam sirkulasi sistemik. Gambaran serupa muncul pada enam sukarelawan sehat yang diobati dengan antibodi aktif terhadap CD28 selama uji klinis fase 1. Konsentrasi IL-6 dalam darah perifer telah digunakan untuk menilai intensitas respon sitokin sistemik pada pasien dengan sepsis, karena produksi IL-6 dirangsang oleh TNF dan IL-1 β , memberikan sinyal terintegrasi dari respon awal kedua sitokin ini.

Produksi IL-10 sistemik setelah terjadinya badai sitokin adalah penanda respon anti-inflamasi yang disebut “imunoparalisis”, yang terkait dengan penurunan regulasi fungsi neutrofil dan monosit dalam sirkulasi sistemik. Downregulasi inflamasi sistemik mungkin secara konseptual bermanfaat dalam mengendalikan respon sistemik terhadap infeksi lokal. Namun, telah disarankan bahwa pasien yang bertahan dari badai sitokin awal tetapi kemudian meninggal mungkin adalah mereka yang tidak pulih dari imunoparalisis. Pasien dengan penurunan regulasi HLA-DR (penanda immunosupresi) yang persisten pada monosit terjadi dalam 3 sampai 4 hari setelah onset sepsis berat dan badai sitokin memiliki angka kematian yang tinggi, menunjukkan alasan terapi pasien tersebut selanjutnya untuk membalikkan immunosupresi dalam keadaan semula.

Interleukin pro-inflamasi bertanggung jawab untuk aktivasi sel, kerusakan jaringan, dan nekrosis sementara interleukin anti-inflamasi bertujuan untuk meredam dan akhirnya membalikkan proses inflamasi.

Selama sepsis, kadar IL-1 β terbukti lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan pada pasien yang selamat, menunjukkan hubungan antara kadar IL-1 β yang tinggi dan hasil sepsis. IL-6 (juga dikenal sebagai interferon- β 2, B cell stimulatory factor 2 (BSF-2) adalah interleukin pleiotropik; perannya selama badai sitokin kompleks dan kontroversial. IL-6 sebenarnya bukan

protein tunggal tetapi termasuk keluarga molekul seperti IL-11, oncostatin M, faktor neutrofilik silia, atau sitokin mirip kardiotropin. Reseptor sitokin IL-6 terbuat dari dua subunit: CD126 dan CD130 (gp130). Sumber utama IL-6 adalah makrofag jaringan. Tingkat IL-6 yang tinggi diamati pada banyak penyakit inflamasi seperti penyakit kardiovaskular, penyakit autoimun, atau kanker. Sama halnya dengan IL-1 β , kadar IL-6 yang tinggi secara konsisten terbukti berhubungan dengan keparahan sepsis dan kadar tertinggi berhubungan dengan hasil yang lebih buruk. Kontribusi yang tepat dari IL-6 untuk sepsis masih dalam penyelidikan dan mungkin terkait dengan aktivasi jalur komplemen dan kebocoran kapiler. Modulasi IL-6 juga dilakukan melalui pelepasan reseptor terlarut.

IL-12 juga meningkat selama sepsis. Sitokin ini, diproduksi oleh sel dendritik, makrofag, dan sel limfoblastoid, menginduksi diferensiasi sel T naif menjadi sel T helper tipe 1 (TH1) dan mengaktifkan sel NK; akibatnya, sel-sel ini akan menghasilkan jumlah INF γ yang tinggi. IL-17 diproduksi oleh apa yang disebut sel T TH17 setelah stimulasi oleh IL-23 dan menginduksi sintesis berbagai macam sitokin: GM-CSF, interleukin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6), TNF- α , dan kemokin (IL-8, Gro- α , CCR2/MCP-1), oleh banyak jenis sel seperti sel endotel, sel epitel, fibroblas, atau makrofag. Generasi sel TH17 penghasil IL-17 disetel dengan baik. TGF β , IL-1 β , IL-6, IL-21, dan IL-23 terbukti cukup untuk menginduksi sel TH17 dari sel CD4 $^{+}$ naif. Namun, beberapa, dan kadang-kadang bertentangan dengan proses yang terjadi. TGF β dapat menginduksi sel T regulator (Tregs) dan TH17; penambahan IL-6 membatasi perkembangan Treg. Menariknya, IL-6 juga dapat menginduksi produksi IL-10, yang menahan ekspresi IL-17. Oleh karena itu, ada keseimbangan mediator pro-inflamasi yang akan mendukung generasi TH17. Sebagai bukti peran penting IL-6, tikus yang kekurangan IL-6 tidak dapat mengembangkan sel TH17. Pada tikus IL-6 $-/-$, penghapusan Treg dan sekresi IL-21 dapat mengembalikan produksi IL-17.

Sel natural killer (NK) adalah sel utama yang bertanggung jawab atas badai sitokin pada HLH primer, di mana defek pada fungsi sitolitiknya menyebabkan stimulasi antigenik yang berkepanjangan dan ketidakmampuan menyelesaikan peradangan. Demikian pula, fungsi sel NK dapat terganggu dengan adanya kelebihan IL-6, yang menurunkan produksi perforin dan granzim dan karenanya dapat berkontribusi pada bentuk lain dari badai sitokin. Neutrofil dapat menghasilkan perangkap ekstraseluler neutrofil, jaringan serat yang berkontribusi pada pembentukan trombus dan memperkuat produksi sitokin selama badai sitokin terjadi. Sel-sel endotel juga mungkin terlibat: setelah aktivasi mereka oleh mediator seperti IL-6 dan IFN- γ , pada gilirannya, sel-sel ini mulai memproduksi sitokin pro-inflamasi lebih lanjut dan dapat berkontribusi pada timbulnya koagulopati.

Kemampuan limfosit T untuk memulai badai sitokin dicontohkan dengan baik oleh efek hiperaktivasi iatrogenik sel-sel ini dalam konteks sel T CAR dan terapi antibodi anti-CD28. Beberapa sub tipe

limfosit T mungkin terlibat dalam skenario yang berbeda. Sel T helper tipe 1 (Th1) dapat menghasilkan sejumlah besar interferon (IFN), mengaktifkan makrofag, dan bertanggung jawab untuk reaksi hipersensitivitas tertunda. Sel T helper 17 (Th17) merekrut neutrofil dan dapat menyebabkan reaksi autoimunitas. Selain itu, mereka dapat memulai badai sitokin dalam model eksperimental MAS. Sel T sitotoksik (CTL) bekerja untuk menghilangkan sel yang terinfeksi atau kanker dengan aktivasi sistem kekebalan yang berkepanjangan; mereka juga berpartisipasi dalam patogenesis sHLH (*sHemophagocytic Lymphohistiocytosis*). Meskipun peran limfosit B dalam genesis badai sitokin dianggap sekunder, kemanjuran terapi yang menargetkan sel-sel ini dalam kondisi seperti MCD (*multicentric Castleman disease*) menunjukkan bahwa mereka juga dapat berkontribusi dalam kasus-kasus tertentu.

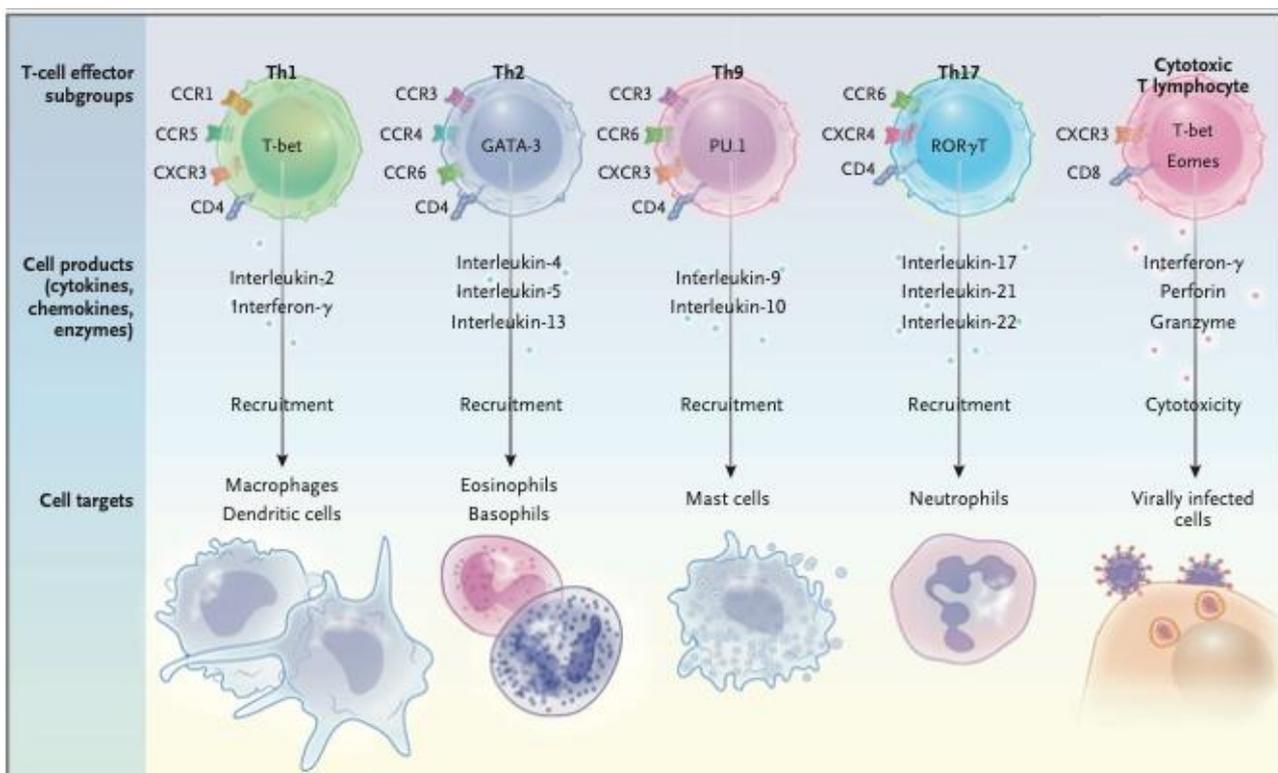
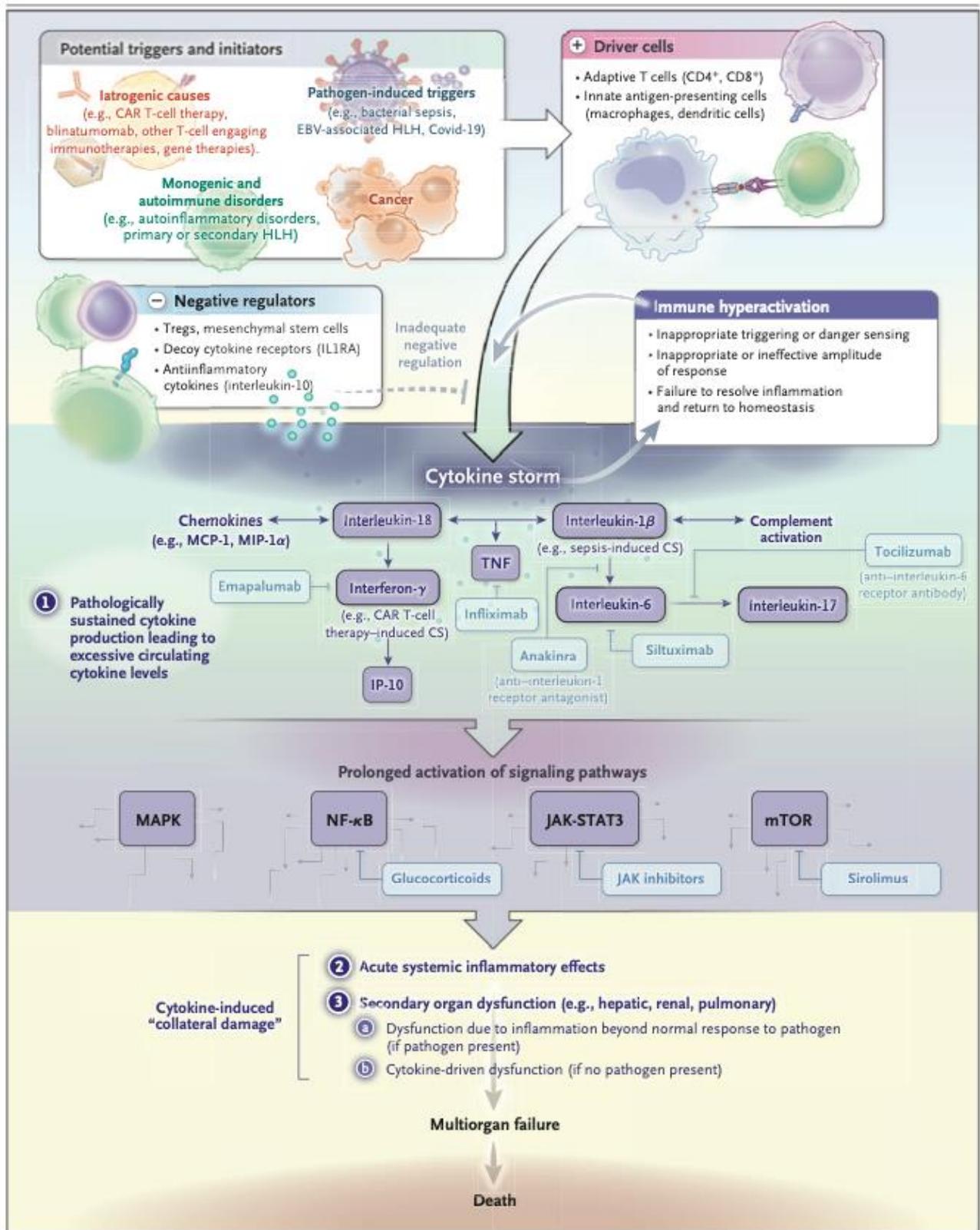


Figure 3. T-Cell Effector Subgroups Involved in Cytokine Storm.

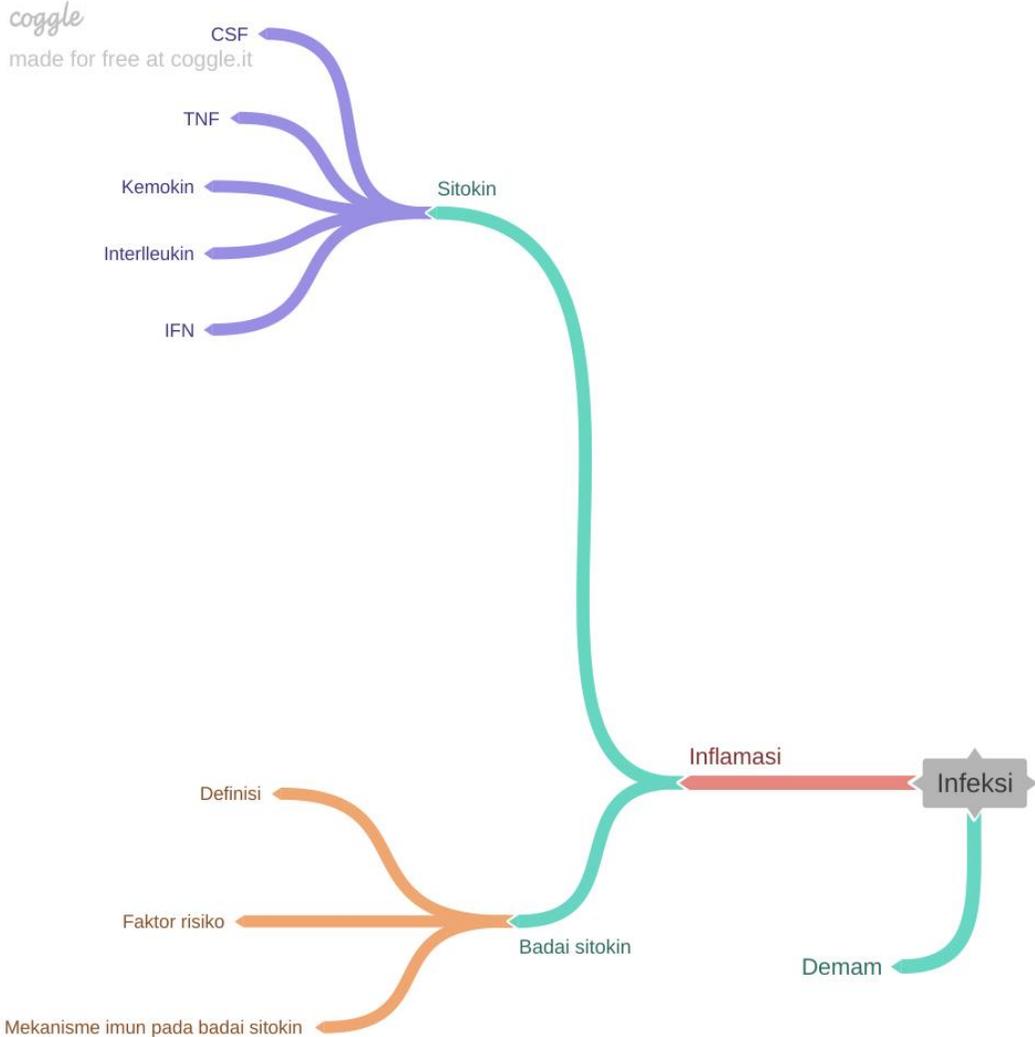
The master transcription factors (T-bet, GATA-3, PU.1, RORγT, and eomesodermin [eomes]), effector molecules, and cell targets are shown for the following T-cell subgroups: types 1, 2, 9, and 17 helper T (Th1, Th2, Th9, and Th17, respectively) cells and cytotoxic T lymphocytes.



E. REFERENSI

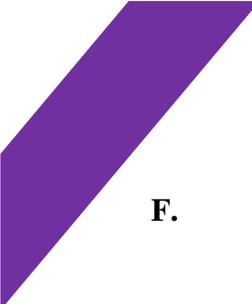
1. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Basic Immunology_ Functions and Disorders of the Immune System-Elsevier (2015)
2. Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology, Thirteenth Edition. 2016
3. Lauralee Sherwood. Human Physiology From Cells to Systems. 2016
4. David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. N Engl J Med 2020; 383:2255-2273 DOI: 10.1056/NEJMra2026131
5. Jennifer R. Tisoncik,^a Marcus J. Korth,^a Cameron P. Simmons,^b Jeremy Farrar,^b Thomas R. Martin,^c and Michael G. Katzea. Into the Eye of the Cytokine Storm. 2012. American Society for Microbiology. doi:10.1128/MMBR.05015-11
6. Benjamin G. Chousterman & Filip K. Swirski & Georg F. Weber. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017. DOI 10.1007/s00281-017-0639-8
7. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, Maiese A, Savioli G, Volonnino G, Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. Medicina (Kaunas). 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144. PMID: 35208467; PMCID: PMC8876409.

F. MIND MAP



G. BLUEPRINT MINI KUIS

No	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif	Jenis Soal	Jumlah Soal
1	Menjelaskan proses terjadinya inflamasi pada infeksi	Kognitif	Recall	MCQ	1
2	Menjelaskan mekanisme demam pada infeksi	Kognitif	Reasoning Recall	MCQ	1 1
3	Menjelaskan definisi badai sitokin	Kognitif	Recall	MCQ	1
4	Menjelaskan faktor risiko terjadinya badai sitokin	Kognitif	Reasoning Recall	MCQ MCQ	2 2
5	Menjelaskan mekanisme respon imun yang mendasari terjadinya badai sitokin	Kognitif	Recall	MCQ	2



F.

SKENARIO 5

SKENARIO 5

Pertumbuhan sel yang abnormal

A. SKENARIO

Sel normal dapat berubah karakteristiknya dan berkembang menjadi neoplasma jinak dan ganas dikarenakan berbagai faktor. Sistem imun tubuh akan merespon dan menghambat perkembangan sel abnormal. Kemampuan sel menghindari dari sistem imun, menginisiasi respon inflamasi, menghindari kematian sel, dan meningkatkan sinyal proliferasi menyebabkan sel neoplasma ganas tetap berkembang.

B. TUJUAN BELAJAR

1. Menjelaskan faktor penyebab dan proses terjadinya neoplasma
2. Menjelaskan jenis dan karakteristik neoplasma (neoplasma jinak dan ganas)
3. Menjelaskan mekanisme awal respon imun terhadap sel kanker (neoplasma ganas)
4. Menjelaskan sifat dan mekanisme survival sel kanker/neoplasma ganas (empat prinsip dasar dari hallmark of cancer) :
 - a. menghindari sistem imun,
 - b. mengaktifkan imortalitas replikasi,
 - c. menghindari kematian sel, dan
 - d. meningkatkan sinyal proliferasi

C. KETERANGAN

1. Hallmark of cancer terdiri dari 10 prinsip hallmark of cancer tapi pada tutorial hanya ditekankan 4 prinsip sesuai LO, hallmark cancer yang lengkap akan dijelaskan di kuliah pakar.
2. Sudah ada kuliah pakar PA mengenai : Hallmark of Cancer serta aspek molekuler sel kanker yang mendukung LO 4 yang diberikan setelah pertemuan pertama tutorial.

D. PEMBAHASAN

1. Menjelaskan faktor penyebab dan proses terjadinya neoplasma.

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 1 :

a. Apakah faktor penyebab terjadi neoplasma?

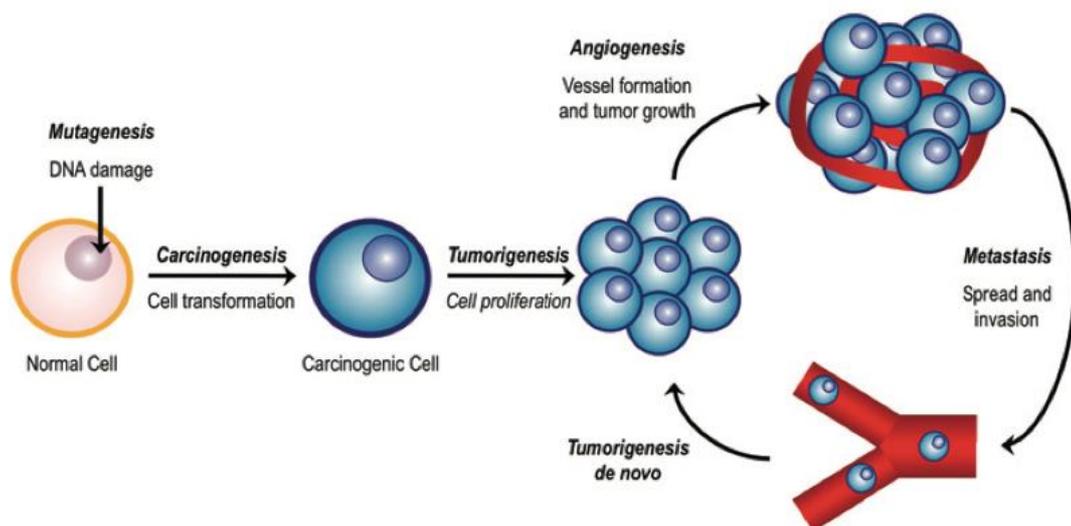
b. Bagaimana proses terjadinya neoplasma?

Tumor merupakan sekelompok sel-sel abnormal yang terbentuk hasil proses pembelahan sel yang berlebihan dan tak terkoordinasi, atau dikenal dengan istilah neoplasia. Neo berarti baru, plasia berarti pertumbuhan atau pembelahan, jadi neoplasia mengacu pada pertumbuhan sel yang baru, yang berbeda dari pertumbuhan sel-sel di sekitarnya yang normal. Neoplasma memiliki arti yang sama dengan tumor yang dapat dibedakan menjadi benign (jinak) dan malignant (ganas/kanker). Neoplasma terdiri dari ekosistem klon yang berkembang, bersaing dan bekerja sama satu sama lain ataupun sel lain dalam lingkungan mikronya, dan hal ini memiliki implikasi penting untuk perkembangan dan terapi neoplastik. Neoplasma dapat dilihat dari perspektif evolusi sebagai populasi sel individu yang besar, secara genetik dan epigenetik. Perubahan genetik dan epigenetik yang bermanfaat bagi klon neoplastik, memungkinkannya untuk berkembang, umumnya merusak inang, yang pada akhirnya menyebabkan kematian inang dan neoplasma. Karena kelainan somatik ini memiliki efek yang berbeda dan dapat diwariskan pada kemampuan sel neoplastik, klon mutan mungkin berkembang atau berkontraksi dalam neoplasma melalui seleksi alam dan *genetic drift*, terlepas dari efek negatif apa pun pada organisme. Proliferasi sel neoplastik dibentuk oleh interaksinya dengan sel dan faktor lain dalam lingkungan mikronya (ekologinya), termasuk intervensi untuk mencegah atau menyembuhkan kanker. Evolusi klon umumnya memilih untuk meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup, dan mungkin menyebabkan invasi, metastasis dan resistensi terapeutik.

Jika sel-sel tumor non-kanker, tumor itu dianggap jinak. Sel tidak akan menyerang jaringan di dekatnya atau menyebar ke area lain dari tubuh (bermetastasis). Tumor jinak kurang berbahaya kecuali jika ada di dekat organ penting, jaringan, saraf, atau pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan. Fibroid di rahim dan payudara, polip usus besar dan tahi lalat adalah beberapa contoh tumor jinak. Tumor jinak dapat diangkat dengan operasi. Mereka bisa tumbuh sangat besar, terkadang dengan berat beberapa kilogram. Mereka bisa berbahaya, seperti ketika terjadi di otak dan memadati struktur normal di ruang tertutup tengkorak. Mereka dapat menekan organ vital atau memblokir saluran. Juga, beberapa jenis tumor jinak seperti polip usus dianggap sebagai prakanker dan segera diangkat untuk mencegahnya menjadi ganas. Tumor jinak biasanya tidak muncul kembali setelah diangkat, tetapi jika terjadi berulang biasanya di tempat yang sama.

Neoplasia adalah kelainan pertumbuhan dan multiplikasi sel yang ditandai dengan ciri-ciri berikut: (1) proliferasi sel yang berlebihan yang biasanya tetapi tidak selalu menghasilkan massa atau tumor yang abnormal; (2) pertumbuhan tidak terkoordinasi yang terjadi tanpa tujuan yang jelas; dan (3) persistensi proliferasi dan pertumbuhan sel yang berlebihan bahkan setelah stimulus yang memicu perubahan telah dihilangkan—yaitu, neoplasia adalah proses yang tidak dapat diubah. Pada tingkat molekuler, neoplasia merupakan kelainan pada gen pengatur pertumbuhan (proto-onkogen dan gen supresor tumor). Ini berkembang dalam mode multistep, sehingga neoplasma yang berbeda, bahkan dari tipe histologis yang sama, dapat menunjukkan perubahan genetik yang berbeda.

Dalam kondisi normal, keseimbangan antara proliferasi sel dan kematian sel tetap diatur dengan ketat untuk memastikan homeostasis jaringan. Namun, keseimbangan ini dapat terganggu setelah perubahan metabolisme sel. Oleh karena itu, langkah pertama untuk transformasi sel, dan penyebab terjadinya perkembangan kanker, adalah mutagenesis. Akibatnya, onkogen menjadi aktif, sementara gen supresor tumor tidak aktif atau ekspresinya diblokir, proses ini digambarkan sebagai karsinogenesis. Proliferasi yang cepat dan tidak terkendali dari sel-sel abnormal ini menyatu pada tumor jinak dan/atau ganas, yang merupakan langkah yang bertanggung jawab terjadinya tumorigenesis. Secara umum, tumor jinak tidak menyebar ke tempat yang jauh atau menyerang jaringan lain. Kebutuhan selanjutnya adalah nutrisi dan pertumbuhan tumor, yang difasilitasi oleh pembuluh darah baru yang terbentuk pada massa tumor, proses yang dikenal sebagai angiogenesis. Namun, peristiwa ini memainkan peran ganda, mempercepat penyebaran sel kanker ke bagian lain dari tubuh. Oleh karena itu, sel-sel ganas menyerang organ terdekat atau jauh lainnya, proses yang dikenal sebagai metastasis.



Gambar 1. Proses terbentuknya kanker

Terdapat 2 hipotesis tentang penyebab neoplasma yaitu :

MONOKLONAL ORIGIN

Menurut konsep asal monoklonal, perubahan neoplastik awal mempengaruhi satu sel, yang kemudian berkembang biak dan menimbulkan neoplasma. Asal monoklonal neoplasma telah jelas ditunjukkan pada neoplasma limfosit B (limfoma sel B dan myeloma sel plasma) yang menghasilkan imunoglobulin dan pada beberapa jenis tumor lainnya dengan studi isoenzim. Pada studi terdapat neoplasma yang berlangsung, subklon lebih lanjut dapat berevolusi dari klon awal sebagai akibat dari perubahan genetik tambahan yang sedang berlangsung.

FIELD ORIGIN

Agen karsinogenik yang bereaksi pada sejumlah besar sel serupa dapat menghasilkan bagian sel yang berpotensi neoplastik. Neoplasma kemudian dapat muncul dari satu atau lebih sel. Dalam banyak kasus hasilnya adalah beberapa *discrete neoplasm*, yang masing-masing berasal dari prekursor klon yang terpisah. Perubahan bagian dapat dianggap sebagai yang pertama dari 2 atau lebih langkah berurutan yang mengarah pada.

Neoplasma multifokal terjadi pada kulit, urothelium, hati, payudara, dan usus besar. Mengetahui bahwa neoplasma berasal dari bagian yang memiliki implikasi praktis karena satu neoplasma di salah satu situs ini meningkatkan kemungkinan neoplasma serupa berikutnya. Di payudara, misalnya, kanker di satu payudara membawa risiko kanker di payudara yang berlawanan sekitar 10 kali lebih tinggi daripada populasi umum.

Faktor Multipel dan Proses Multipel

Knudson mengusulkan bahwa karsinogenesis membutuhkan dua proses. Peristiwa pertama adalah **iniasi**, dan karsinogen yang menyebabkannya adalah inisiator. Peristiwa kedua, yang menginduksi pertumbuhan neoplastik, adalah **promosi**, dan agennya adalah promotor. Pada saat ini diyakini bahwa sebenarnya beberapa proses terjadi (lima atau lebih), bahwa beberapa faktor dapat menyebabkan proses ini, dan bahwa setiap proses menghasilkan perubahan dalam genom sel yang terkena yang ditransmisikan ke keturunannya (yaitu, klon neoplastik).

Onkogen & Gen *Tumor Suppressor*

Ada dua kategori utama gen yang mengatur pertumbuhan sel, dan tindakan abnormal dari salah satu atau keduanya dapat menyebabkan neoplasia. Proto-onkogen (onkogen seluler: c-onc) mengkode berbagai faktor pertumbuhan, reseptor, dan sinyal-relay atau faktor transkripsi, yang bertindak bersama-sama untuk mengontrol masuk ke dalam siklus sel (misalnya, efek promotor pertumbuhan). Aksi gen ini ditentang oleh aksi gen *Tumor Suppressor*, yang berfungsi untuk menurunkan siklus sel. Peningkatan dalam produksi faktor stimulator (promotor), penurunan

penghambat (penekan) faktor pertumbuhan, atau produksi faktor abnormal fungsional dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali.

Sel neoplastik merupakan hasil dari beberapa perubahan yang berinteraksi secara sumatif (multiple hits). Proses ini dapat terjadi akibat kelainan genetik yang diturunkan, mutasi spontan, atau akibat aksi agen eksternal yang dapat memengaruhi gen. Mutagen* termasuk karsinogen kimia, radiasi pengion, dan virus (yang memperkenalkan DNA baru). Efek agen ini diperburuk oleh mekanisme perbaikan DNA yang tidak kompeten seperti mutasi gen yang mengawasi fidelity duplikasi DNA (perbaikan ketidakcocokan). Perbaikan yang rusak sering terjadi pada orang tua dan pada orang dengan kondisi bawaan tertentu (seperti xeroderma pigmentosum [sinar matahari; kanker kulit], sindrom Bloom (DNA ligase yang rusak; beberapa jenis tumor), dan ataksia-telangiectasia (limfoma). Orang dengan kondisi tersebut, proses pertama (misalnya, mekanisme perbaikan yang rusak) diwariskan dan sudah ada di setiap sel dalam tubuh.

Tabel 1. Onkogen dan Gen Tumor Supresor yang Terlibat Proses Kanker Pada Manusia

ONCOGENES
PDGF Codes for platelet-derived growth factor. Involved in glioma (a brain cancer)
EGFR Codes for the receptor for epidermal growth factor. Involved in glioblastoma (a brain cancer) and breast cancer
HER-2 or ERBB2. Codes for a growth factor receptor. Involved in breast, salivary gland and ovarian cancers
RET Codes for a growth factor receptor. Involved in thyroid cancer
KRAS Involved in lung, ovarian, colon and pancreatic cancers
NRAS Involved in leukaemias
MYC1 Involved in leukaemias and breast, stomach and lung cancers
NMYC Involved in neuroblastoma (a nerve cell cancer) and glioblastoma
LMYC Involved in lung cancer
BCL2 Codes for a protein that normally blocks cell suicide. Involved in follicular B cell lymphoma
CCND1 or PRAD1 Codes for cyclin D1, a stimulatory component of the cell cycle clock. Involved in breast, head and neck cancers
CTNB1 Codes for beta-catenin, involved in liver cancers
MDM2 Codes for an antagonist of the p53 tumor suppressor protein. Involved in sarcomas (connective tissue cancers) and other cancers
TUMOUR SUPPRESSOR GENES
APC Involved in colon and stomach cancers
DPC4 Codes for a relay molecule in a signalling pathway that inhibits cell division. Involved in pancreatic cancer
NF-1 Codes for a protein that inhibits a stimulatory (Ras) protein. Involved in neurofibroma and pheochromocytoma (cancers of the peripheral nervous system) and myeloid leukemia
NF-2 Involved in meningioma and ependymoma (brain cancers) and schwannoma (affecting the wrapping around peripheral nerves)
CDKN2A or MTS1 Codes for the p16 protein, a braking component of the cell cycle clock. Involved in a wide range of cancers
RB1 Codes for the pRB protein, a master brake of the cell cycle. Involved in retinoblastoma and bone, bladder, small cell lung and breast cancer
TP53 Codes for the p53 protein, which can halt cell division and induce abnormal cells to kill themselves. Involved in a wide range of cancers
WT1 Involved in Wilms' tumour of the kidney
BRCA1 Involved in breast and ovarian cancers
BRCA2 Involved in breast cancer
VHL Involved in renal cell cancer

Mekanisme Aktivasi & Inaktivasi Gen

Telah ditemukan bahwa transformasi neoplastik terjadi sebagai akibat dari aktivasi (atau derepresi) gen promotor pertumbuhan (proto-onkogen) atau inaktivasi atau hilangnya gen supresor. Aktivasi adalah konsep fungsional dimana tindakan normal regulasi pertumbuhan dialihkan ke onkogenesis. Proto-onkogen teraktivasi yang dihasilkan disebut sebagai onkogen teraktivasi (atau onkogen mutan, jika diubah secara struktural), atau hanya sebagai onkogen seluler (c-onc). Aktivasi dan inaktivasi dapat terjadi melalui beberapa mekanisme : (1) mutasi, termasuk kehilangan nukleotida tunggal (frameshift) atau substitusi (kodon nonsense atau missense), kehilangan kodon, delesi gen atau kehilangan kromosom yang lebih besar; (2) translokasi ke bagian genom yang berbeda di mana pengaruh regulasi mungkin mendukung ekspresi atau represi yang tidak tepat; (3) penyisipan virus onkogenik pada lokasi yang berdekatan; (4) amplifikasi (produksi banyak salinan proto-onkogen), yang muncul sebagai pita kromosom tambahan atau fragmen DNA ekstra; (5) pengenalan onkogen virus; atau (6) derepresi (kehilangan kontrol supresor).

Hipotesis Onkogen Virus

Virus RNA tertentu mengandung urutan asam nukleat yang melengkapi proto-onkogen dan dapat (dengan reverse transcriptase) menghasilkan urutan DNA virus yang pada dasarnya identik, hanya kekurangan intron dari sel inang hewan. Urutan ini disebut onkogen virus (v-onc). Retrovirus RNA onkogenik mengandung urutan tersebut dan ditemukan dalam neoplasma yang sesuai. Saat ini, diperkirakan bahwa virus onkogenik RNA memperoleh urutan v-onc dengan menggabungkan onkogen seluler dari sel hewan melalui mekanisme seperti rekombinasi.

Virus onkogenik DNA tampaknya tidak mengandung sekuens DNA intrinsik (onkogen seluler) yang analog dengan onkogen virus dari virus RNA. Sebaliknya, virus DNA tampaknya mengerahkan efek onkogeniknya dengan menghalangi aksi produk protein gen supresor.

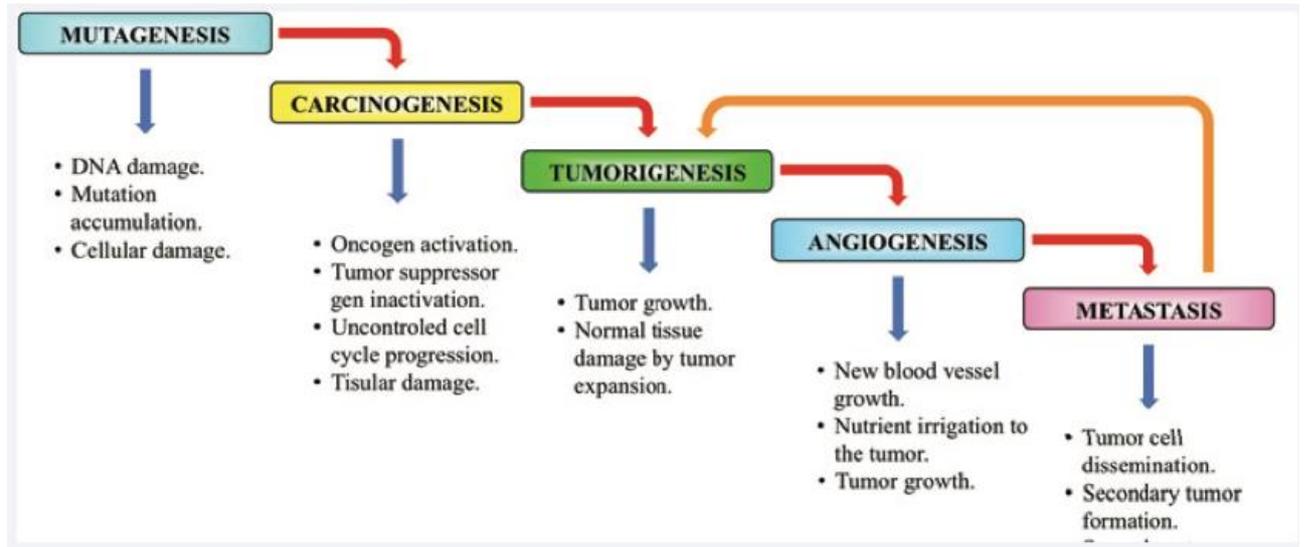
Hipotesis Epigenetik

Menurut hipotesis epigenetik, perubahan seluler mendasar tidak terjadi pada aparatus genetik sel melainkan dalam regulasi ekspresi gen, khususnya produk protein dari gen pengatur pertumbuhan. Berbagai pola ekspresi gen yang mencirikan diferensiasi jaringan dianggap dipertahankan oleh mekanisme epigenetik yang diwariskan.

Bukti utama peran mekanisme epigenetik dalam neoplasia berasal dari kanker yang dihasilkan oleh bahan kimia yang tidak diketahui efeknya pada aparatus genetik sel. Dipostulasikan bahwa bahan kimia ini dapat berfungsi sebagai promotor dengan mengikat berbagai protein pengatur pertumbuhan, sehingga menjadikannya tidak aktif.

Hipotesis Kegagalan Surveilans Imun

Hipotesis surveilans imun mencakup beberapa konsep: (1) Perubahan neoplastik sering terjadi pada sel-sel tubuh. (2) Sebagai hasil dari perubahan DNA mereka, sel neoplastik menghasilkan molekul baru (neoantigen, antigen terkait tumor). (3) Sistem kekebalan tubuh mengenali neoantigen ini sebagai benda asing dan memasang respons imun sitotoksik yang menghancurkan sel-sel neoplastik. (4) Sel neoplastik menghasilkan neoplasma yang dapat dideteksi secara klinis hanya jika mereka lolos dari pengenalan dan penghancuran oleh sistem kekebalan.



Gambar 2. Sub Fase dari Kanker

Agen Penyebab Neoplasma (Agen Onkogenik; Karsinogen)

Agen yang menyebabkan neoplasma adalah agen onkogenik; agen penyebab neoplasma ganas (kanker) adalah agen karsinogenik.

Karsinogen adalah zat yang diketahui menyebabkan kanker atau setidaknya menghasilkan peningkatan insiden kanker pada hewan atau populasi manusia. Banyak karsinogen telah diidentifikasi pada hewan percobaan, tetapi karena efek yang berhubungan dengan dosis dan perbedaan metabolisme di antara spesies, relevansi penelitian ini dengan manusia tidak selalu jelas. Penting untuk ditekankan bahwa (1) penyebab kanker manusia yang paling umum tidak diketahui; (2) kebanyakan kasus kanker mungkin berasal dari multifaktorial; dan (3) kecuali untuk merokok, agen-agen yang lain hanya terlibat dalam persentase kecil kasus.

Pentingnya karsinogen lingkungan tidak boleh diminimalkan hanya karena mereka mungkin belum diidentifikasi. Variasi geografis yang mencolok dalam insiden kanker yang berbeda diperkirakan lebih disebabkan oleh aksi karsinogen yang berbeda daripada variasi susunan genetik. Jika keyakinan ini valid, maka agen lingkungan yang masih belum teridentifikasi mungkin memainkan peran utama dalam menyebabkan sekitar 95% kanker pada manusia.

Tabel 2. Karsinogen Kimia Utama pada Manusia

Chemical	Types of Cancer
Polycyclic hydrocarbons	
Soot (benzo[<i>a</i>]pyrene, dibenzanthracene)	Skin; scrotal cancer in chimney sweeps
Inhalation or chewing of tobacco products (mainly cigarettes) ²	Lung, bladder, oral cavity, larynx, esophagus
Aromatic amines	
Benzidine, 2-naphthylamine	Bladder
Aflatoxins	Liver
Nitrosamines	?Esophagus, ?stomach
Cancer chemotherapeutic agents	
Cyclophosphamide, chlorambucil, thiotepa, busulfan	Leukemias
Asbestos	Lung cancer, mesothelioma
Heavy metals	
Nickel, chromium, cadmium	Lung
Arsenic	Skin
Vinyl chloride	Liver (angiosarcoma)

Radiasi dan banyak bahan kimia karsinogen bekerja dengan merusak DNA dan menginduksi mutasi. Karsinogen ini umumnya disebut sebagai agen inisiasi, karena induksi mutasi pada gen target utama dianggap sebagai peristiwa awal yang mengarah pada perkembangan kanker. Beberapa agen pemicu yang berkontribusi terhadap kanker manusia termasuk radiasi ultraviolet matahari (penyebab utama kanker kulit), bahan kimia karsinogenik dalam asap tembakau, dan aflatoksin (karsinogen hati yang kuat yang dihasilkan oleh beberapa jamur yang mencemari persediaan kacang dan biji-bijian lainnya yang tidak disimpan dengan benar). Karsinogen dalam asap tembakau (termasuk senyawa benzo(a)pyrene, dimethylnitrosamine, dan nikel) adalah penyebab utama kanker pada manusia. Merokok adalah penyebab tak terbantahkan dari 80 hingga 90% kanker paru-paru, serta terlibat dalam kanker rongga mulut, faring, laring, kerongkongan, dan situs lainnya. Secara total, diperkirakan bahwa merokok bertanggung jawab atas hampir sepertiga dari semua kematian akibat kanker—jumlah yang mengesankan untuk satu agen karsinogenik.

Karsinogen lain berkontribusi terhadap perkembangan kanker dengan merangsang proliferasi sel, bukan dengan menginduksi mutasi. Senyawa tersebut disebut sebagai promotor tumor, karena peningkatan pembelahan sel yang mereka induksi diperlukan untuk pertumbuhan populasi sel proliferasi selama tahap awal perkembangan tumor. Ester phorbol yang merangsang proliferasi sel dengan mengaktifkan protein kinase C adalah contoh klasik. Aktivitas mereka ditentukan oleh

studi induksi kimia tumor kulit pada tikus. Tumorigenesis dalam sistem ini dapat dimulai dengan pengobatan tunggal dengan karsinogen mutagenik. Tumor tidak berkembang, bagaimanapun, kecuali tikus kemudian diobati dengan promotor tumor (biasanya phorbol ester) untuk merangsang proliferasi sel yang bermutasi.

Hormon, terutama estrogen, penting sebagai promotor tumor dalam perkembangan beberapa jenis kanker pada manusia. Proliferasi sel-sel endometrium rahim, misalnya, dirangsang oleh estrogen, dan paparan estrogen yang berlebihan secara signifikan meningkatkan kemungkinan seorang wanita akan terkena kanker endometrium. Oleh karena itu, risiko kanker endometrium secara substansial meningkat dengan terapi penggantian estrogen pascamenopause jangka panjang dengan estrogen dosis tinggi saja. Untungnya, risiko ini diminimalkan dengan pemberian progesteron untuk melawan efek stimulasi estrogen pada proliferasi sel endometrium. Namun, terapi jangka panjang dengan kombinasi estrogen dan progesteron dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara.

Selain bahan kimia dan radiasi, beberapa virus menginduksi kanker baik pada hewan percobaan maupun pada manusia. Kanker manusia umum yang disebabkan oleh virus termasuk kanker hati dan karsinoma serviks, yang bersama-sama menyumbang 10 hingga 20% dari kejadian kanker di seluruh dunia. Virus-virus ini penting tidak hanya sebagai penyebab kanker manusia; studi tentang virus tumor telah memainkan peran kunci dalam menjelaskan peristiwa molekuler yang bertanggung jawab untuk perkembangan kanker yang disebabkan oleh karsinogen virus dan nonviral.

2. Menjelaskan jenis dan karakteristik neoplasma (neoplasma jinak dan ganas).

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 2 :

a. Apa saja jenis neoplasma?

b. Apakah karakteristik neoplasma jinak?

c. Apakah karakteristik neoplasma ganas?

Jika sel-selnya non-kanker, tumor itu dianggap jinak. Itu tidak akan menyerang jaringan di dekatnya atau menyebar ke area lain dari tubuh (bermetastasis). Tumor jinak kurang berbahaya kecuali jika ada di dekat organ penting, jaringan, saraf, atau pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan. Fibroid di rahim dan payudara, polip usus besar dan tahi lalat adalah beberapa contoh tumor jinak. Tumor jinak dapat diangkat dengan operasi. Mereka bisa tumbuh sangat besar, terkadang dengan berat beberapa kilogram. Mereka bisa berbahaya, seperti ketika terjadi di otak dan memadati struktur normal di ruang tertutup tengkorak. Mereka dapat menekan organ vital atau memblokir saluran. Beberapa jenis tumor jinak seperti polip usus dianggap sebagai prakanker dan

segera diangkat untuk mencegahnya menjadi ganas. Tumor jinak biasanya tidak muncul kembali jika diangkat tapi dapat timbul kembali di tempat yang sama.

Malignan berarti tumor terbuat dari sel kanker dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya. Beberapa sel kanker dapat berpindah ke aliran darah atau kelenjar getah bening, di mana mereka dapat menyebar ke jaringan lain di dalam tubuh—ini disebut metastasis. Kanker dapat terjadi di mana saja di tubuh termasuk payudara, paru-paru, usus, organ reproduksi, darah, atau kulit. Misalnya, kanker payudara dimulai di jaringan payudara dan dapat menyebar ke kelenjar getah bening di ketiak jika tidak segera terdeteksi dan diobati. Setelah kanker payudara menyebar ke kelenjar getah bening, sel kanker dapat menyebar ke area lain di tubuh, seperti tulang atau hati. Sel kanker payudara kemudian dapat membentuk tumor di lokasi yang disebut tumor sekunder. Biopsi tumor ini mungkin menunjukkan karakteristik tumor kanker payudara asli.

Perbedaan neoplasma jinak dan ganas dapat ditentukan melalui:

1. Diferensiasi dan anaplasia

Diferensiasi dan anaplasia terjadi di sel parenkim yang akan membentuk suatu neoplasma. Neoplasma jinak terdiri dari sel yang berdiferensiasi baik dengan fungsi seperti sel normal. Pada neoplasma ganas memiliki diferensiasi sel parenkim yang luas dari mulai berdiferensiasi baik hingga tidak berdiferensiasi. Anaplasia yaitu suatu bentuk diferensiasi yang tidak sempurna sehingga mempengaruhi fungsi suatu jaringan. Pada kondisi anaplasia, terdapat variasi bentuk dan ukuran, nucleus hiperkromatik, perbandingan nucleus: sitoplasma 1:1.

2. Pertumbuhan tumor

Sebagian besar neoplasma jinak tumbuh membesar dalam waktu lama sementara neoplasma ganas tumbuh membesar dalam waktu singkat. Pembesaran ukuran neoplasma ganas dalam waktu singkat tersebut tidak dibarengi dengan suplai oksigen yang cukup sehingga biasanya disertai dengan adanya area nekrotik.

3. Invasi lokal

Neoplasma jinak biasanya terlokalisir di area jaringan asalnya dan tidak dapat menginvasi dan metastasis ke lokasi yang jauh dari asalnya. Sebaliknya, pada neoplasma ganas terjadi infiltrasi, invasi, dan destruksi ke jaringan sekitarnya.

4. Metastasis

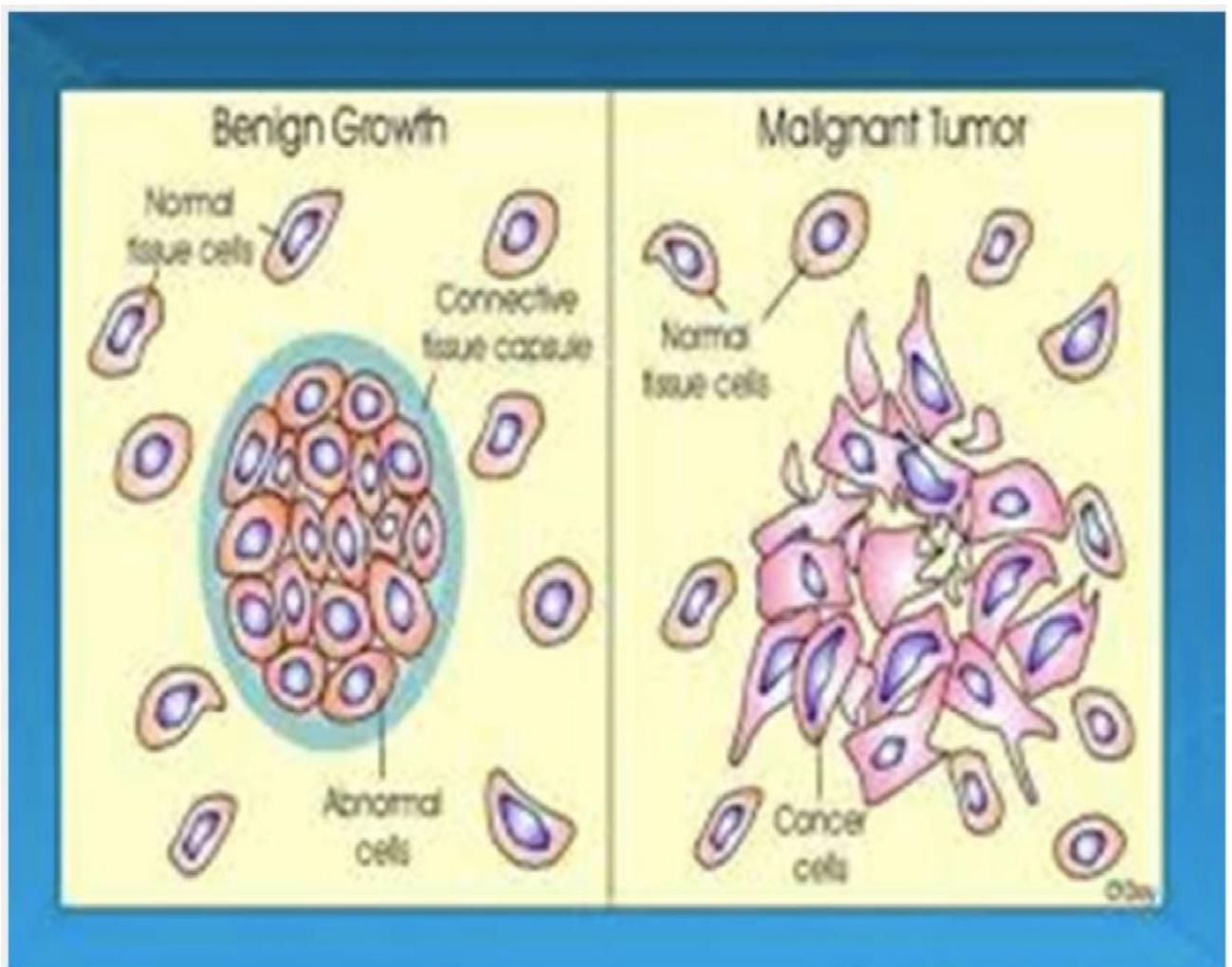
Metastasis adalah tumor sekunder yang karakternya sama dengan tumor primer dengan lokasi yang jauh dari tempat asalnya. Metastasis terjadi pada neoplasma ganas, dengan cara menyebar melalui rongga di tubuh, aliran limfa, dan aliran darah.

5. Efek Sistemik

Ada beberapa tumor jinak yang mengeluarkan hormon, seperti pheochromocytomas jinak, tumor ganas lebih mungkin untuk melakukannya. Tumor ganas dapat mengeluarkan zat yang menyebabkan efek ke seluruh tubuh, seperti kelelahan.

6. Penatalaksanaan

Tumor jinak biasanya dapat sepenuhnya diobati dengan pembedahan, meskipun beberapa dapat diobati dengan terapi radiasi atau kemoterapi. Beberapa tumor jinak tidak diobati karena tidak menimbulkan risiko kesehatan. Tumor ganas mungkin memerlukan kemoterapi, terapi radiasi, atau obat imunoterapi untuk menghilangkan sel tumor yang masih tersisa setelah perawatan atau untuk mengobati tumor sekunder yang ada di bagian lain dari tubuh.



Gambar 3. Perbedaan Tumor Jinak dan Tumor Ganas

3. Menjelaskan mekanisme awal respon imun terhadap sel kanker (neoplasma ganas)

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 5 :

a. Bagaimana mekanisme awal imun merespon sel kanker atau sel neoplasma?

Selama lebih dari satu abad telah ditemukan bahwa fungsi fisiologis dari sistem imun adaptif adalah untuk mencegah pertumbuhan sel-sel yang telah berubah dan untuk menghancurkan sel-sel ini sebelum mereka menjadi tumor yang berbahaya.

Kontrol dan eliminasi sel-sel ganas oleh sistem kekebalan disebut pengawasan kekebalan. Beberapa bukti mendukung gagasan bahwa pengawasan imun terhadap tumor adalah penting untuk mencegah pertumbuhan tumor. Namun, fakta bahwa tumor ganas yang umum berkembang pada individu yang imunokompeten menunjukkan bahwa kekebalan tumor seringkali tidak mampu mencegah pertumbuhan tumor atau dengan mudah dikalahkan oleh tumor yang tumbuh dengan cepat. Selain itu, salah satu ciri khas kanker adalah kemampuannya untuk menghindari kerusakan oleh sistem imun. Hal ini menyebabkan disimpulkan bahwa respon imun terhadap tumor seringkali didominasi oleh toleransi atau regulasi, bukan oleh imunitas yang efektif. Bidang imunologi tumor telah difokuskan pada pendefinisian jenis antigen tumor terhadap sistem kekebalan tubuh yang bereaksi dan sifat dari respon imun, dan mengembangkan strategi untuk secara maksimal meningkatkan kekebalan antitumor.

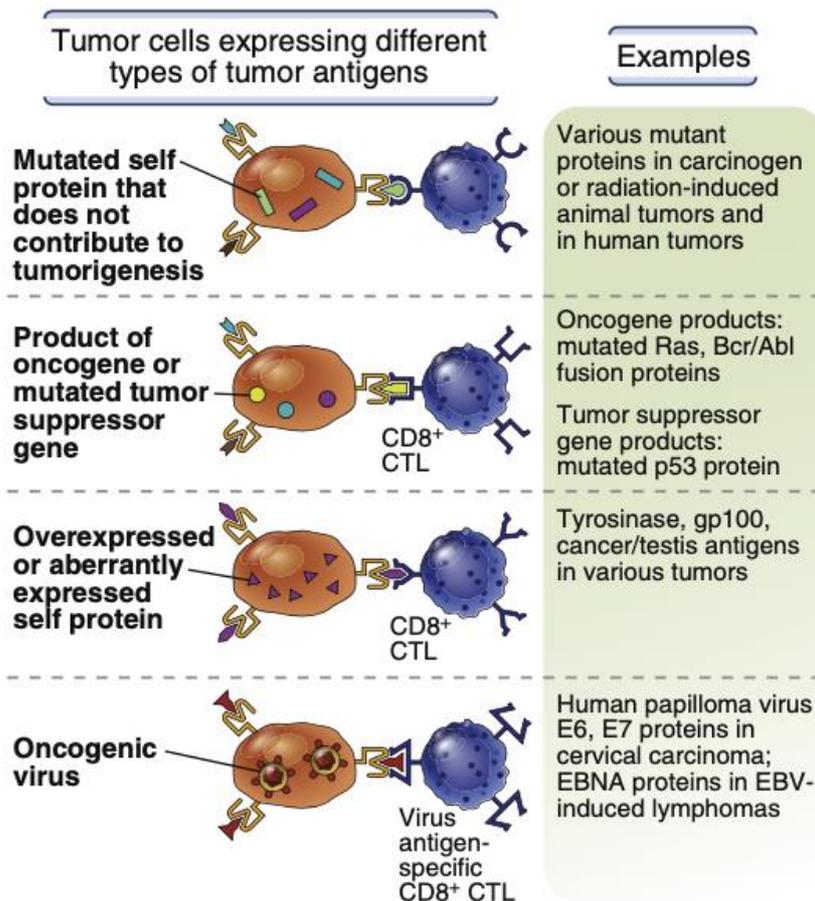
Antigen Tumor

Tumor ganas mengekspresikan berbagai jenis molekul yang dapat dikenali oleh sistem kekebalan sebagai antigen asing. Jika sistem kekebalan mampu bereaksi terhadap tumor pada individu, tumor harus mengekspresikan antigen yang dilihat sebagai nonself oleh sistem kekebalan individu. Antigen tumor yang umum dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok:

- Produk dari beragam gen bermutasi. Urutan genom tumor baru-baru ini telah mengungkapkan bahwa tumor manusia yang umum menyimpan sejumlah besar mutasi pada gen yang beragam, yang tidak berperan dalam tumorigenesis dan disebut mutasi penumpang. Produk dari banyak gen yang diubah ini dapat merangsang respon imun adaptif pada pasien tumor. Pada tumor eksperimental yang diinduksi oleh karsinogen kimia atau radiasi, antigen tumor juga merupakan mutan dari protein seluler normal. Hampir semua gen dapat mengalami mutagenisasi secara acak pada tumor yang berbeda.
- Produk dari onkogen atau gen supresor tumor yang bermutasi. Beberapa antigen tumor adalah produk dari onkogen atau gen supresor tumor yang bermutasi atau translokasi yang

diduga terlibat dalam proses transformasi maligna, yang disebut mutasi driver. Jenis mutasi ini dapat mengkodekan protein yang dianggap asing. Protein baru yang dihasilkan melintasi breakpoint translokasi juga dapat berfungsi sebagai antigen tumor.

- Protein yang diekspresikan secara menyimpang. Pada beberapa tumor manusia, antigen yang menimbulkan respon imun tampak sebagai protein normal (tidak bermutasi) yang ekspresinya tidak diatur dalam tumor. Antigen self yang secara struktural normal ini tidak diharapkan untuk menimbulkan respon imun, tetapi ekspresi menyimpang mereka mungkin cukup untuk membuat mereka imunogenik. Misalnya, protein self yang diekspresikan hanya dalam jaringan embrionik mungkin tidak menginduksi toleransi pada orang dewasa; dengan demikian, protein yang sama yang diekspresikan dalam tumor dapat dikenali sebagai asing oleh sistem kekebalan.
- Antigen virus. Pada tumor yang disebabkan oleh virus onkogenik, antigen tumor mungkin merupakan produk dari virus.



Gambar 4. Mekanisme Antigen Tumor Dikenali Sel Imun

Mekanisme Imun terhadap *Tumor Rejection*

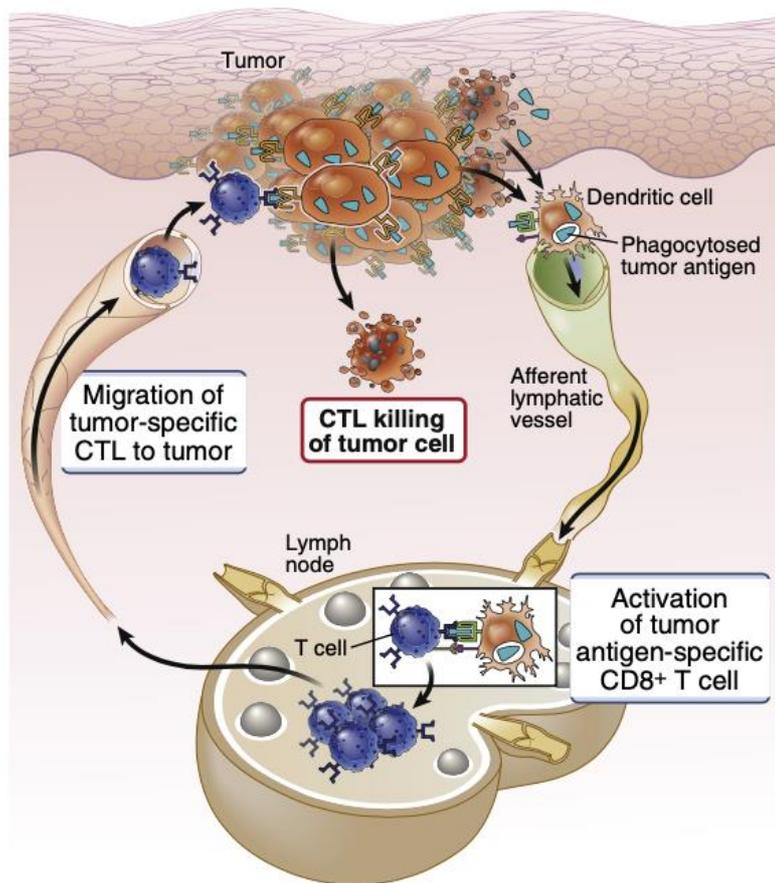
Mekanisme imun utama dari eradikasi tumor adalah membunuh sel tumor oleh CTL yang spesifik untuk antigen tumor. Mayoritas antigen tumor yang menimbulkan respons imun pada individu pembawa tumor adalah protein sitosol atau nukleus yang disintesis secara endogen yang ditampilkan sebagai peptida terkait kompleks histokompatibilitas utama (MHC) kelas I. Oleh karena itu, antigen ini dikenali oleh CD8⁺ CTL yang dibatasi MHC kelas I, yang berfungsi untuk membunuh sel yang memproduksi antigen. Peran CTL dalam penolakan tumor telah ditetapkan pada model hewan: transplantasi tumor dapat dihancurkan dengan mentransfer sel T CD8⁺ reaktif tumor ke hewan pembawa tumor. Studi dari beberapa tumor manusia menunjukkan bahwa infiltrasi CTL yang melimpah memprediksi perjalanan klinis yang lebih baik dibandingkan dengan tumor dengan CTL yang jarang.

Respons CTL terhadap tumor diinduksi oleh pengenalan antigen tumor pada sel penyaji antigen inang (APC). APC menelan sel tumor atau antigennya dan menyajikan antigen ke sel T. Tumor dapat muncul dari hampir semua jenis sel berinti, dan, seperti semua sel berinti, mereka mengekspresikan molekul MHC kelas I, tetapi seringkali mereka tidak mengekspresikan kostimulator atau molekul MHC kelas II. Namun, kita tahu bahwa aktivasi sel T CD8⁺ naif untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi CTL aktif memerlukan pengenalan antigen (peptida terkait MHC kelas I) pada sel dendritik dan juga kostimulasi dan/atau bantuan dari MHC kelas II – sel T CD4⁺ terbatas. Lalu, bagaimana tumor dari tipe sel yang berbeda dapat merangsang respon CTL? Jawaban yang mungkin adalah bahwa sel tumor atau proteinnya dicerna oleh sel dendritik inang, dan antigen sel tumor diproses dan ditampilkan oleh molekul MHC kelas I pada sel dendritik inang. Proses ini, yang disebut presentasi silang atau priming silang. Sel dendritik juga dapat menyajikan peptida yang tertelan dari antigen tumor pada molekul MHC kelas II. Dengan demikian, antigen tumor dapat dikenali oleh sel T CD8⁺ dan oleh sel T CD4⁺.

Pada saat yang sama sel dendritik menyajikan antigen tumor, mereka dapat mengekspresikan kostimulator yang memberikan sinyal untuk aktivasi sel T. Tidak diketahui bagaimana tumor menginduksi ekspresi kostimulator pada APC karena, rangsangan fisiologis untuk induksi kostimulator biasanya mikroba, dan tumor umumnya steril. Salah satu kemungkinannya adalah bahwa sel tumor mati jika pertumbuhannya melebihi suplai darah dan nutrisinya, dan sel yang hampir mati melepaskan produk yang merangsang respons bawaan. Aktivasi APC untuk mengekspresikan kostimulator adalah bagian dari respon ini.

Setelah sel T CD8+ naif berdiferensiasi menjadi CTL efektor, sel tersebut mampu membunuh sel tumor yang mengekspresikan antigen yang relevan tanpa memerlukan kostimulasi atau bantuan sel T. Dengan demikian, diferensiasi CTL dapat diinduksi oleh presentasi silang antigen tumor oleh sel dendritik inang, tetapi CTL efektif melawan tumor itu sendiri.

Mekanisme kekebalan selain CTL mungkin berperan dalam penolakan tumor. Respon sel T CD4+ antitumor dan antibodi telah terdeteksi pada pasien, tetapi apakah respons ini benar-benar melindungi individu terhadap pertumbuhan tumor belum ditetapkan. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa makrofag yang diaktifkan dan sel *natural killer* (NK) mampu membunuh sel tumor secara *in vitro*, tetapi peran protektif mekanisme efektor ini pada individu pembawa tumor juga sebagian besar tidak diketahui.



Gambar 5. Respon Imun terhadap Tumor

4. Menjelaskan sifat dan mekanisme survival sel kanker/neoplasma ganas (empat prinsip dasar dari hallmark of cancer)

Pertanyaan Petunjuk tutor LO 4 :

- a. Apa saja sifat dari sel kanker?
- b. Bagaimana sel kanker dapat bertahan dan terus memperbanyak diri?
- c. Bagaimana mekanisme sel kanker menghindari sistem imun?
- d. Bagaimana mekanisme sel kanker mengaktifkan imortalitas replikasi?
- e. Bagaimana mekanisme sel kanker menghindari kematian sel?
- f. Bagaimana mekanisme sel kanker meningkatkan sinyal proliferasi?

Ciri-ciri kanker terdiri dari enam kemampuan biologis yang diperoleh selama perkembangan bertahap tumor manusia. Ciri-ciri ini merupakan prinsip pengorganisasian untuk merasionalisasi kompleksitas penyakit neoplastik. Mereka termasuk mempertahankan pensinyalan proliferasi, menghindari *growth factor*, melawan kematian sel, mengaktifkan imortal replikasi, menginduksi angiogenesis, dan mengaktifkan invasi dan metastasis. Mendasari ciri-ciri ini adalah ketidakstabilan genom, yang menghasilkan keragaman genetik yang mempercepat akuisisi mereka, dan peradangan, yang mendorong beberapa fungsi ciri. Kemajuan konseptual dalam dekade terakhir telah menambahkan dua ciri umum potensial yang muncul ke dalam daftar ini— pemrograman ulang metabolisme energi dan menghindari sistem imun. Selain sel kanker, tumor menunjukkan dimensi lain dari kompleksitas: mereka mengandung repertoar sel-sel yang direkrut, seolah-olah normal yang berkontribusi pada perolehan ciri-ciri dengan menciptakan "lingkungan mikro tumor". Pengetahuan tentang konsep akan semakin mempengaruhi pengembangan cara baru untuk mengobati kanker manusia.

a. Menghindari sistem imun

Masalah yang masih belum terselesaikan seputar pembentukan tumor melibatkan peran yang dimainkan sistem kekebalan dalam melawan atau memberantas pembentukan dan perkembangan neoplasia yang baru jadi, tumor stadium akhir, dan mikrometastasis. Teori lama pengawasan kekebalan mengusulkan bahwa sel dan jaringan terus-menerus dipantau oleh sistem kekebalan yang selalu waspada, dan bahwa pengawasan kekebalan tersebut bertanggung jawab untuk mengenali dan menghilangkan sebagian besar sel kanker baru jadi dan juga tumor yang baru terbentuk. Menurut logika, tumor padat yang muncul entah bagaimana berhasil menghindari deteksi oleh berbagai lengan sistem kekebalan atau telah mampu membatasi tingkat pembunuhan imunologis, sehingga menghindari penghancuran.

Peran pemantauan imunologis tumor yang rusak tampaknya akan divalidasi oleh peningkatan mencolok kanker tertentu pada individu dengan gangguan kekebalan. Namun, sebagian besar adalah kanker yang disebabkan oleh virus, menunjukkan bahwa sebagian besar pengendalian kelas kanker ini biasanya bergantung pada pengurangan beban virus pada individu yang terinfeksi, sebagian melalui eliminasi sel yang terinfeksi virus. Pengamatan ini tampaknya sedikit menjelaskan kemungkinan peran sistem kekebalan dalam membatasi pembentukan >80% tumor etiologi nonviral. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti, baik dari tikus yang direkayasa secara genetik dan dari epidemiologi klinis, menunjukkan bahwa sistem kekebalan bekerja sebagai penghalang yang signifikan terhadap pembentukan dan perkembangan tumor, setidaknya dalam beberapa bentuk kanker yang tidak disebabkan oleh virus.

Ketika tikus yang direkayasa secara genetik untuk kekurangan berbagai komponen sistem kekebalan dinilai untuk pengembangan tumor yang diinduksi karsinogen, diamati bahwa tumor muncul lebih sering dan/atau tumbuh lebih cepat pada tikus imunodefisiensi relatif terhadap kontrol imunokompeten. Secara khusus, defisiensi dalam perkembangan atau fungsi limfosit T sitotoksik CD8+ (CTL), sel T helper CD4+ Th1, atau sel pembunuh alami (NK) masing-masing menyebabkan peningkatan insiden tumor yang dapat dibuktikan; selain itu, tikus dengan imunodefisiensi gabungan pada sel T dan sel NK bahkan lebih rentan terhadap perkembangan kanker. Hasil menunjukkan bahwa, setidaknya dalam model eksperimental tertentu, baik lengan seluler bawaan dan adaptif dari sistem kekebalan dapat berkontribusi secara signifikan untuk pengawasan kekebalan dan dengan demikian pemberantasan tumor.

Selain itu, percobaan transplantasi telah menunjukkan bahwa sel kanker yang awalnya muncul pada tikus imunokompeten sering tidak efisien dalam memulai tumor sekunder pada host imunokompeten, sedangkan sel kanker dari tumor yang timbul pada tikus imunokompeten sama-sama efisien dalam memulai transplantasi tumor di kedua jenis tumor. Perilaku tersebut telah ditafsirkan sebagai berikut: Klon sel kanker yang sangat imunogenik secara rutin dieliminasi pada inang yang imunokompeten—suatu proses yang disebut sebagai "immunoediting"—meninggalkan hanya varian imunogenik yang lemah untuk tumbuh dan menghasilkan tumor padat; sel-sel imunogenik yang lemah tersebut selanjutnya dapat berkoloni pada host yang imunodefisiensi dan imunokompeten. Sebaliknya, ketika timbul pada pejamu yang imunodefisiensi, sel kanker imunogenik tidak terkuras secara selektif dan sebaliknya, dapat berkembang bersama dengan rekan-rekan mereka yang imunogenik lemah. Ketika sel-sel dari tumor yang tidak diedit tersebut secara serial ditransplantasikan ke penerima *syngeneic*,

sel-sel kanker imunogenik ditolak ketika mereka menghadapi untuk pertama kalinya sistem kekebalan yang kompeten dari host sekunder mereka.

Epidemiologi klinis juga semakin mendukung adanya respon imun antitumor pada beberapa bentuk kanker manusia. Misalnya, pasien dengan tumor usus besar dan ovarium yang banyak diinfiltrasi dengan sel CTL dan NK memiliki prognosis yang lebih baik daripada mereka yang kekurangan limfosit pembunuh yang melimpah; kasus untuk kanker lain adalah sugestif tetapi kurang menarik dan merupakan subjek penyelidikan yang sedang berlangsung. Selain itu, beberapa penerima transplantasi organ dengan imunosupresi telah diamati untuk mengembangkan kanker yang diturunkan dari donor, menunjukkan bahwa pada donor yang seolah-olah bebas tumor, sel-sel kanker ditahan, dalam keadaan tidak aktif, oleh sistem kekebalan yang berfungsi penuh.

Namun, epidemiologi pasien dengan imunosupresi kronis tidak menunjukkan peningkatan insiden yang signifikan dari bentuk utama kanker manusia nonviral, seperti disebutkan di atas. Hal ini mungkin dianggap sebagai argumen yang menentang pentingnya surveilans kekebalan sebagai penghalang efektif untuk tumorigenesis dan perkembangan tumor. Terdapat pendapat bahwa HIV dan pasien imunosupresi secara farmakologis sebagian besar mengalami defisiensi imun di kompartemen sel T dan B dan dengan demikian tidak menunjukkan defisiensi imunologi multikomponen yang telah dihasilkan pada tikus mutan rekayasa genetika yang kekurangan sel NK dan CTL; ini membuka kemungkinan bahwa pasien tersebut masih memiliki kemampuan residual untuk pertahanan imunologis melawan kanker yang dipasang oleh NK dan sel imun bawaan lainnya.

Sebenarnya, diskusi imunologi kanker di atas menyederhanakan interaksi imunologi tumor-host, karena sel kanker yang sangat imunogenik mungkin menghindari penghancuran kekebalan dengan menonaktifkan komponen sistem kekebalan yang telah dikirim untuk menghilangkannya. Misalnya, sel kanker dapat melumpuhkan infiltrasi sel CTL dan NK, dengan mensekresi TGF- β atau faktor imunosupresif lainnya. Mekanisme yang lebih halus bekerja melalui perekrutan sel inflamasi yang secara aktif imunosupresif, termasuk sel T regulator (Tregs) dan sel penekan turunan myeloid (MDSCs). Keduanya dapat menekan aksi limfosit sitotoksik.

b. Mengaktifkan imortalitas replikasi

Pada tahun 2000, telah diterima secara luas bahwa sel kanker membutuhkan potensi replikasi yang tidak terbatas untuk menghasilkan tumor makroskopik. Kemampuan ini sangat kontras dengan perilaku sel di sebagian besar garis keturunan sel normal dalam tubuh, yang hanya

mampu melewati sejumlah terbatas siklus pertumbuhan dan pembelahan sel yang berurutan. Keterbatasan ini telah dikaitkan dengan dua hambatan berbeda untuk proliferasi: penuaan, pintu masuk yang biasanya ireversibel ke keadaan nonproliferatif tetapi layak, dan krisis, yang melibatkan kematian sel. Dengan demikian, ketika sel-sel diperbanyak dalam kultur, siklus pembelahan sel yang berulang pertama-tama menyebabkan induksi penuaan dan kemudian, bagi sel-sel yang berhasil menghindari penghalang ini, ke fase krisis, di mana sebagian besar sel dalam populasi mati. Pada kesempatan langka, sel muncul dari populasi dalam krisis dan menunjukkan potensi replikasi tak terbatas. Transisi ini disebut keabadian, suatu sifat yang dimiliki sebagian besar garis sel berdasarkan kemampuannya untuk berkembang biak dalam kultur tanpa bukti penuaan atau krisis.

Berbagai bukti menunjukkan bahwa telomer yang melindungi ujung kromosom terlibat secara sentral dalam kemampuan proliferasi tanpa batas. Telomer, yang terdiri dari pengulangan heksanukleotida multipel tandem, secara progresif memendek dalam sel-sel yang tidak abadi yang disebarkan dalam kultur, akhirnya kehilangan kemampuan untuk melindungi ujung DNA kromosom dari fusi ujung ke ujung; fusi semacam itu menghasilkan kromosom disentrik yang tidak stabil yang resolusinya menghasilkan pengacakan kariotipe yang mengancam viabilitas sel. Dengan demikian, panjang DNA telomer dalam sel menentukan berapa banyak generasi sel berturut-turut yang dapat dilalui oleh keturunannya sebelum telomer sebagian besar terkikis dan akibatnya kehilangan fungsi pelindungnya, memicu masuknya ke dalam krisis.

Telomerase, DNA polimerase khusus yang menambahkan segmen pengulangan telomer ke ujung DNA telomer, hampir tidak ada dalam sel yang tidak abadi tetapi diekspresikan pada tingkat yang signifikan secara fungsional di sebagian besar (90%) sel yang diabadikan secara spontan, termasuk sel kanker manusia. Dengan memperluas DNA telomer, telomerase mampu melawan erosi telomer progresif yang akan terjadi jika tidak ada. Kehadiran aktivitas telomerase, baik dalam sel yang diabadikan secara spontan atau dalam konteks sel yang direkayasa untuk mengekspresikan enzim, berkorelasi dengan resistensi terhadap induksi baik penuaan maupun krisis/apoptosis; sebaliknya, menekan aktivitas telomerase menyebabkan pemendekan telomer dan aktivasi salah satu atau yang lain dari hambatan proliferasi ini.

Dua hambatan proliferasi—penuaan dan krisis/apoptosis—telah dirasionalisasikan sebagai pertahanan antikanker penting yang terprogram ke dalam sel kita, yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan klon sel praneoplastik dan terus terang neoplastik. Menurut pemikiran ini, kebanyakan neoplasia yang baru jadi menghabiskan anugerah penggandaan

replikatif mereka dan dihentikan oleh satu atau lain hambatan ini. Keabadian akhir sel varian langka yang melanjutkan untuk membentuk tumor telah dikaitkan dengan kemampuan mereka untuk mempertahankan DNA telomerik pada panjang yang cukup untuk menghindari memicu penuaan atau apoptosis, dicapai paling sering dengan meningkatkan ekspresi telomerase atau, lebih jarang, melalui alternatif mekanisme pemeliharaan telomer berbasis rekombinasi. Oleh karena itu, pemendekan telomer telah dilihat sebagai alat pencatat waktu yang menentukan potensi replikasi terbatas sel normal dan dengan demikian salah satu yang harus diatasi oleh sel kanker.

Menilai Ulang Penuaan Replikatif

Sedangkan pemeliharaan telomer telah semakin dibuktikan sebagai kondisi kritis untuk keadaan neoplastik, konsep penuaan yang diinduksi replikasi sebagai penghalang umum memerlukan perbaikan dan reformulasi. (Perbedaan dalam struktur dan fungsi telomer pada sel tikus versus sel manusia juga telah memperumit penyelidikan tentang peran telomer dan telomerase dalam penuaan replikatif.) Eksperimen terbaru telah mengungkapkan bahwa induksi penuaan pada sel kultur tertentu dapat ditunda dan mungkin dihilangkan oleh penggunaan kondisi kultur sel yang lebih baik, menunjukkan bahwa sel-sel primer yang baru saja dieksplantasi mungkin dapat berkembang biak tanpa hambatan dalam kultur sampai titik krisis dan induksi terkait apoptosis yang dipicu oleh telomer yang sangat pendek.

Aktivasi Telomerase yang Tertunda Dapat Membatasi dan Mendorong Perkembangan Neoplastik

Sekarang ada bukti bahwa klon sel kanker yang baru terbentuk sering mengalami krisis akibat kehilangan telomer relatif awal selama perkembangan tumor multistep karena ketidakmampuan mereka untuk mengekspresikan tingkat telomerase yang signifikan. Dengan demikian, telomer yang terkikis secara luas telah didokumentasikan dalam pertumbuhan pramaligna melalui penggunaan hibridisasi fluoresensi in situ (FISH), yang juga mengungkapkan fusi kromosom ujung ke ujung yang menandakan kegagalan dan krisis telomer. Hasil ini juga menunjukkan bahwa sel-sel tersebut telah melewati sejumlah besar pembelahan sel pemendekan telomer berturut-turut selama evolusi mereka dari sel asal yang sepenuhnya normal. Dengan demikian, perkembangan beberapa neoplasia manusia dapat dibatalkan oleh krisis yang diinduksi telomer jauh sebelum mereka berhasil menjadi pertumbuhan makroskopik, terus terang neoplastik.

Sebaliknya, tidak adanya pengawasan integritas genomik yang dimediasi TP53 dapat memungkinkan neoplasias yang baru jadi lainnya untuk bertahan dari erosi telomer awal dan siklus pemutus-fusi-jembatan kromosom (BFB) yang menyertai siklus. Perubahan genomik

yang dihasilkan dari siklus BFB ini, termasuk penghapusan dan amplifikasi segmen kromosom, terbukti meningkatkan mutabilitas genom, sehingga mempercepat akuisisi onkogen mutan dan gen supresor tumor. Kesadaran bahwa gangguan fungsi telomer sebenarnya dapat mendorong perkembangan tumor berasal dari penelitian pada tikus mutan yang tidak memiliki fungsi p53 dan telomerase. Proposisi bahwa kedua kerusakan ini dapat secara kooperatif meningkatkan tumorigenesis manusia belum didokumentasikan secara langsung.

Dukungan tidak langsung untuk pentingnya defisiensi telomere sementara dalam memfasilitasi perkembangan keganasan telah terlihat, sebagai tambahan, dari analisis komparatif lesi prakanker dan keganasan pada payudara manusia. Lesi premaligna tidak menunjukkan tingkat telomerase yang signifikan dan ditandai dengan pemendekan telomer dan aberasi kromosom nonklonal. Sebaliknya, karsinoma nyata menunjukkan ekspresi telomerase sesuai dengan rekonstruksi telomer yang lebih panjang dan fiksasi (melalui pertumbuhan klon) dari kariotipe menyimpang yang tampaknya diperoleh setelah kegagalan telomer tetapi sebelum perolehan aktivitas telomerase. Ketika digambarkan dengan cara ini, perolehan fungsi telomerase yang tertunda berfungsi untuk menghasilkan mutasi yang mempromosikan tumor, sedangkan aktivasi selanjutnya menstabilkan genom mutan dan memberikan kapasitas replikasi tak terbatas yang dibutuhkan sel kanker untuk menghasilkan tumor yang tampak secara klinis.

Fungsi Baru Telomerase

Telomerase ditemukan karena kemampuannya untuk memanjangkan dan mempertahankan DNA telomer, dan hampir semua penelitian telomerase telah diajukan pada gagasan bahwa fungsinya terbatas pada fungsi penting ini. Namun, dalam beberapa tahun terakhir telah menjadi jelas bahwa telomerase memberikan fungsi yang relevan dengan proliferasi sel tetapi tidak terkait dengan pemeliharaan telomer. Peran nonkanonik telomerase, dan khususnya subunit protein TERT, telah diungkapkan oleh studi fungsional pada tikus dan sel yang dikultur; dalam beberapa kasus fungsi baru telah ditunjukkan dalam kondisi di mana aktivitas enzim telomerase telah dihilangkan. Di antara daftar fungsi telomer-independen TERT/telomerase yang terus bertambah adalah kemampuan TERT untuk memperkuat pensinyalan dengan jalur Wnt, dengan berperan sebagai kofaktor kompleks faktor transkripsi b-catenin/LEF. Efek telomer-independen lainnya yang dianggap berasal dari termasuk peningkatan nyata dari proliferasi sel dan/atau resistensi terhadap apoptosis, keterlibatan dalam perbaikan kerusakan DNA, dan RNA-dependent RNA polymerase fungsi. Konsisten dengan peran yang lebih luas ini, TERT dapat ditemukan terkait dengan kromatin di banyak tempat di sepanjang kromosom, tidak hanya di telomer. Oleh karena itu, pemeliharaan telomer terbukti menjadi yang paling

menonjol dari beragam rangkaian fungsi yang disumbangkan TERT. Kontribusi dari fungsi tambahan telomerase ini untuk tumorigenesis masih harus dijelaskan sepenuhnya.

c. Menghindari kematian sel

Konsep bahwa kematian sel terprogram oleh apoptosis berfungsi sebagai penghalang alami untuk perkembangan kanker telah ditetapkan oleh studi fungsional yang dilakukan selama dua dekade terakhir. Penjelasan dari sirkuit pensinyalan yang mengatur program apoptosis telah mengungkapkan bagaimana apoptosis dipicu sebagai respons terhadap berbagai tekanan fisiologis yang dialami sel kanker selama perjalanan tumorigenesis atau sebagai akibat dari terapi antikanker. Yang menonjol di antara tekanan yang menginduksi apoptosis adalah ketidakseimbangan pensinyalan yang dihasilkan dari peningkatan level pensinyalan onkogen, seperti yang disebutkan sebelumnya, dan kerusakan DNA yang terkait dengan hiperproliferasi. Namun penelitian lain telah mengungkapkan bagaimana apoptosis dilemahkan pada tumor yang berhasil berkembang menjadi keganasan tingkat tinggi dan resistensi terhadap terapi.

Mesin apoptosis terdiri dari kedua regulator hulu dan komponen efektor hilir. Regulator, pada gilirannya, dibagi menjadi dua sirkuit utama, satu menerima dan memproses sinyal pemicu kematian ekstraseluler (program apoptosis ekstrinsik, yang melibatkan misalnya ligan Fas/reseptor Fas), dan yang lainnya merasakan dan mengintegrasikan berbagai sinyal asal intraseluler (program intrinsik). Masing-masing memuncak dalam aktivasi protease yang biasanya laten (masing-masing caspases 8 dan 9), yang melanjutkan untuk memulai kaskade proteolisis yang melibatkan caspases efektor yang bertanggung jawab untuk fase eksekusi apoptosis, di mana sel secara progresif dibongkar dan kemudian dikonsumsi, keduanya oleh tetangganya dan oleh sel fagosit profesional. Saat ini, program apoptosis intrinsik lebih banyak terlibat sebagai penghalang patogenesis kanker.

"Pemicu apoptosis" yang menyampaikan sinyal antara regulator dan efektor dikendalikan oleh penyeimbang anggota pro dan antiapoptosis dari keluarga protein pengatur Bcl-2 (Adams dan Cory, 2007). Pola dasar, Bcl-2, bersama dengan kerabat terdekatnya (Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1) adalah penghambat apoptosis, bertindak sebagian besar dengan mengikat dan dengan demikian menekan dua protein pemicu proapoptosis (Bax dan Bak); yang terakhir tertanam di membran luar mitokondria. Ketika dibebaskan dari penghambatan oleh kerabat antiapoptotic mereka, Bax dan Bak mengganggu integritas membran mitokondria luar, menyebabkan pelepasan protein sinyal proapoptotic, yang paling penting adalah sitokrom c. Sitokrom c yang dilepaskan mengaktifkan, pada gilirannya, kaskade kaspase yang bertindak melalui aktivitas

proteolitiknya untuk menginduksi berbagai perubahan seluler yang terkait dengan program apoptosis. Bax dan Bak berbagi domain interaksi protein-protein, yang disebut motif BH3, dengan protein mirip Bcl-2 antiapoptosis yang memediasi berbagai interaksi fisik mereka. Aktivitas subfamili protein terkait, yang masing-masing mengandung satu motif BH3, digabungkan ke berbagai sensor kelainan seluler; protein "hanya BH3" ini bertindak baik dengan mengganggu protein Bcl-2 antiapoptosis atau dengan secara langsung merangsang anggota proapoptosis dari keluarga ini.

Meskipun kondisi seluler yang memicu apoptosis masih harus disebutkan secara lengkap, beberapa sensor kelainan yang memainkan peran kunci dalam perkembangan tumor telah diidentifikasi. Yang paling menonjol adalah sensor kerusakan DNA yang berfungsi melalui penekan tumor TP53; TP53 menginduksi apoptosis dengan meningkatkan ekspresi protein hanya Noxa dan Puma BH3, melakukannya sebagai respons terhadap sejumlah besar pemutusan DNA dan kelainan kromosom lainnya. Alternatifnya, pensinyalan faktor kelangsungan hidup yang tidak mencukupi (misalnya kadar interleukin-3 yang tidak memadai dalam limfosit atau faktor pertumbuhan seperti insulin 1/2 [Igf1/2] dalam sel epitel) dapat memicu apoptosis melalui protein khusus BH3 yang disebut Bim. Namun kondisi lain yang menyebabkan kematian sel melibatkan pensinyalan hiperaktif oleh onkoprotein tertentu, seperti Myc, yang memicu apoptosis (sebagian melalui Bim dan protein hanya BH3) kecuali diimbangi oleh faktor antiapoptosis.

Sel tumor mengembangkan berbagai strategi untuk membatasi atau menghindari apoptosis. Yang paling umum adalah hilangnya fungsi penekan tumor TP53, yang menghilangkan sensor kerusakan kritis ini dari sirkuit penginduksi apoptosis. Sebagai alternatif, tumor dapat mencapai tujuan yang sama dengan meningkatkan ekspresi regulator antiapoptosis (Bcl-2, Bcl-xL) atau sinyal kelangsungan hidup (Igf1/2), dengan menurunkan regulasi faktor proapoptosis (Bax, Bim, Puma), atau dengan hubungan pendek jalur kematian yang diinduksi ligan ekstrinsik. Banyaknya mekanisme penghindaran apoptosis mungkin mencerminkan keragaman sinyal penginduksi apoptosis yang dihadapi populasi sel kanker selama evolusi mereka ke keadaan ganas.

Struktur mesin dan program apoptosis, dan strategi yang digunakan oleh sel kanker untuk menghindari aksinya, secara luas diapresiasi pada awal dekade terakhir. Kemajuan konseptual yang paling menonjol sejak itu telah melibatkan bentuk lain dari kematian sel yang memperluas cakupan "kematian sel terprogram" sebagai penghalang kanker.

Autophagy Memediasi Kelangsungan Hidup dan Kematian Sel Tumor

Autophagy mewakili respons fisiologis sel penting yang, seperti apoptosis, biasanya beroperasi pada tingkat basal yang rendah dalam sel tetapi dapat diinduksi kuat dalam keadaan stres seluler tertentu, yang paling jelas adalah defisiensi nutrisi. Program autophagic memungkinkan sel untuk memecah organel seluler, seperti ribosom dan mitokondria, memungkinkan katabolit yang dihasilkan untuk didaur ulang dan dengan demikian digunakan untuk biosintesis dan metabolisme energi. Sebagai bagian dari program ini, vesikel intraseluler yang disebut autofagosom menyelimuti organel intraseluler dan kemudian menyatu dengan lisosom dimana degradasi terjadi. Dengan cara ini, metabolit dengan berat molekul rendah dihasilkan yang mendukung kelangsungan hidup di lingkungan yang stres dan terbatas nutrisi yang dialami oleh banyak sel kanker.

Seperti apoptosis, mesin autophagy memiliki komponen pengatur dan efektor. Di antara yang terakhir adalah protein yang memediasi pembentukan autophagosome dan pengiriman ke lisosom. Sebagai catatan, penelitian terbaru telah mengungkapkan persimpangan antara sirkuit regulasi yang mengatur autophagy, apoptosis, dan homeostasis seluler. Misalnya, jalur pensinyalan yang melibatkan PI3-kinase, AKT, dan mTOR kinase, yang dirangsang oleh sinyal kelangsungan hidup untuk memblokir apoptosis, juga menghambat autophagy; ketika sinyal kelangsungan hidup tidak mencukupi, jalur pensinyalan PI3K diturunkan regulasinya, sehingga autophagy dan/atau apoptosis dapat diinduksi.

Nekrosis Memiliki Potensi Proinflamasi dan Mempromosikan Tumor

Berbeda dengan apoptosis, di mana sel yang hampir mati berkontraksi menjadi sel mati yang hampir tak terlihat yang segera dikonsumsi oleh tetangga, sel nekrotik menjadi kembung dan meledak, melepaskan isinya ke dalam lingkungan mikro jaringan lokal. Meskipun nekrosis secara historis dipandang seperti kematian organisme, sebagai bentuk kelelahan dan kerusakan seluruh sistem, lanskap konseptual berubah: kematian sel oleh nekrosis jelas berada di bawah kendali genetik dalam beberapa keadaan, daripada menjadi proses acak dan tidak terarah.

Mungkin yang lebih penting, kematian sel nekrotik melepaskan sinyal proinflamasi ke dalam lingkungan mikro jaringan di sekitarnya, berbeda dengan apoptosis dan autophagy. Akibatnya, sel-sel nekrotik dapat merekrut sel-sel inflamasi dari sistem kekebalan, yang fungsinya khusus untuk mensurvei tingkat kerusakan jaringan dan menghilangkan yang terkait puing-puing nekrotik. Dalam konteks neoplasia, bagaimanapun, banyak bukti menunjukkan bahwa sel-sel inflamasi imun dapat secara aktif mempromosikan tumor, mengingat bahwa sel-sel tersebut mampu mendorong angiogenesis, proliferasi sel kanker, dan invasi. Selain itu, sel-sel nekrotik dapat melepaskan faktor regulasi bioaktif, seperti IL-1 α , yang secara langsung dapat

merangsang sel-sel yang hidup di sekitarnya untuk berkembang biak, dengan potensi, sekali lagi, untuk memfasilitasi perkembangan neoplastik. Akibatnya, kematian sel nekrotik, sementara tampaknya bermanfaat dalam mengimbangi hiperproliferasi terkait kanker, pada akhirnya dapat menyebabkan lebih banyak kerusakan daripada kebaikan. Dengan demikian, neoplasia yang baru jadi dan tumor yang berpotensi invasif dan metastasis dapat memperoleh keuntungan dengan menoleransi beberapa derajat kematian sel nekrotik, melakukannya untuk merekrut sel-sel inflamasi yang mempromosikan tumor yang membawa faktor-faktor perangsang pertumbuhan ke sel-sel yang masih hidup dalam pertumbuhan ini.

d. Meningkatkan sinyal proliferasi

Sifat paling mendasar dari sel kanker melibatkan kemampuan mereka untuk mempertahankan proliferasi kronis. Jaringan normal secara hati-hati mengontrol produksi dan pelepasan sinyal pemacu pertumbuhan yang menginstruksikan masuk ke dan perkembangan melalui siklus pertumbuhan dan pembelahan sel, sehingga memastikan homeostasis jumlah sel dan dengan demikian mempertahankan struktur dan fungsi jaringan normal. Sel-sel kanker, dengan menderegulasi sinyal-sinyal ini, menjadi host atas nasib mereka sendiri. Sinyal yang memungkinkan disampaikan sebagian besar oleh faktor pertumbuhan yang mengikat reseptor permukaan sel, biasanya mengandung domain tirosin kinase intraseluler. Yang terakhir melanjutkan untuk memancarkan sinyal melalui jalur pensinyalan intraseluler bercabang yang mengatur perkembangan melalui siklus sel serta pertumbuhan sel (yaitu, peningkatan ukuran sel); seringkali sinyal-sinyal ini mempengaruhi sifat-sifat biologis sel lainnya, seperti kelangsungan hidup sel dan metabolisme energi.

Hebatnya, identitas dan sumber yang tepat dari sinyal proliferasi yang beroperasi dalam jaringan normal kurang dipahami satu dekade lalu dan secara umum tetap demikian. Selain itu, kita masih tahu relatif sedikit tentang mekanisme yang mengendalikan pelepasan sinyal mitogenik ini. Sebagian, pemahaman mekanisme ini diperumit oleh fakta bahwa sinyal faktor pertumbuhan yang mengontrol jumlah dan posisi sel di dalam jaringan dianggap ditransmisikan secara temporal dan spasial dari satu sel ke sel tetangganya; pensinyalan parakrin seperti itu sulit diakses secara eksperimental. Selain itu, ketersediaan hayati faktor pertumbuhan diatur oleh sekuestrasi di ruang periseluler dan matriks ekstraseluler, dan oleh aksi jaringan kompleks protease, sulfatase, dan mungkin enzim lain yang membebaskan dan mengaktifkannya, tampaknya dengan cara yang sangat spesifik dan terlokalisasi. mode.

Pensinyalan mitogenik dalam sel kanker, sebaliknya, lebih dipahami. Sel kanker dapat memperoleh kemampuan untuk mempertahankan pensinyalan proliferasi dalam beberapa cara alternatif: Mereka dapat menghasilkan ligan faktor pertumbuhan itu sendiri, yang dapat mereka tanggap melalui ekspresi reseptor serumpun, menghasilkan stimulasi proliferasi autokrin. Sebagai alternatif, sel kanker dapat mengirimkan sinyal untuk merangsang sel normal dalam mendukung stroma terkait tumor, yang membalas dengan memasok sel kanker dengan berbagai faktor pertumbuhan. Sinyal reseptor juga dapat dideregulasi dengan meningkatkan level protein reseptor yang ditampilkan pada permukaan sel kanker, membuat sel tersebut hiperresponsif terhadap jumlah ligan faktor pertumbuhan yang membatasi; hasil yang sama dapat dihasilkan dari perubahan struktural dalam molekul reseptor yang memfasilitasi penembakan ligan-independen.

Independensi faktor pertumbuhan juga dapat berasal dari aktivasi konstitutif komponen jalur pensinyalan yang beroperasi di hilir reseptor ini, meniadakan kebutuhan untuk merangsang jalur ini dengan aktivasi reseptor yang dimediasi ligan. Mengingat bahwa sejumlah jalur pensinyalan hilir yang berbeda memancar dari reseptor yang distimulasi ligan, aktivasi satu atau yang lain dari jalur hilir ini, misalnya, yang merespons transduser sinyal Ras, mungkin hanya merekapitulasi sebagian dari regulasi. instruksi yang ditransmisikan oleh reseptor yang diaktifkan.

Mutasi Somatik Mengaktifkan Jalur Hilir Tambahan

Analisis sekuensing DNA throughput tinggi dari genom sel kanker telah mengungkapkan mutasi somatik pada tumor manusia tertentu yang memprediksi aktivasi konstitutif dari sirkuit pensinyalan yang biasanya dipicu oleh reseptor faktor pertumbuhan yang diaktifkan. Dengan demikian, kita sekarang tahu bahwa 40% melanoma manusia mengandung mutasi pengaktif yang mempengaruhi struktur protein B-Raf, menghasilkan pensinyalan konstitutif melalui jalur Raf ke mitogen-activated protein (MAP)-kinase. Demikian pula, mutasi pada subunit katalitik dari isoform fosfoinositida 3-kinase (PI3-kinase) sedang dideteksi dalam berbagai jenis tumor, yang berfungsi untuk menghiperaktivasi sirkuit pensinyalan PI3-kinase, termasuk transduser sinyal Akt/PKB kuncinya. Keuntungan sel tumor dalam mengaktifkan sinyal upstream (reseptor) versus downstream (transduser) tetap tidak jelas, seperti halnya dampak fungsional crosstalk antara beberapa jalur yang memancar dari reseptor faktor pertumbuhan.

Gangguan Mekanisme Umpan Balik Negatif yang Melemahkan Pensinyalan Proliferasi

Hasil terbaru telah menyoroti pentingnya loop umpan balik negatif yang biasanya beroperasi untuk meredam berbagai jenis pensinyalan dan dengan demikian memastikan regulasi

homeostatis dari fluks sinyal yang mengalir melalui sirkuit intraseluler. Kerusakan dalam mekanisme umpan balik ini mampu meningkatkan pensinyalan proliferasi. Prototipe regulasi jenis ini melibatkan onkoprotein Ras: efek onkogenik Ras tidak dihasilkan dari hiperaktivasi kekuatan pensinyalannya; sebaliknya, mutasi onkogenik yang mempengaruhi gen ras mengganggu aktivitas Ras GTPase, yang beroperasi sebagai mekanisme umpan balik negatif intrinsik yang biasanya memastikan bahwa transmisi sinyal aktif bersifat sementara.

Mekanisme umpan balik negatif analog beroperasi pada beberapa node dalam sirkuit pensinyalan proliferasi. Contoh yang menonjol melibatkan PTEN fosfatase, yang melawan PI3-kinase dengan mendegradasi produknya, fosfatidilinositol (3,4,5) trisfosfat (PIP3). Mutasi kehilangan fungsi pada PTEN memperkuat pensinyalan PI3K dan mempromosikan tumorigenesis dalam berbagai model eksperimental kanker; pada tumor manusia, ekspresi PTEN sering hilang oleh metilasi promotor.

Contoh lain melibatkan mTOR kinase, koordinator pertumbuhan sel dan metabolisme yang terletak di hulu dan hilir jalur PI3K. Dalam sirkuit beberapa sel kanker, hasil aktivasi mTOR, melalui umpan balik negatif, dalam penghambatan pensinyalan PI3K. Jadi, ketika mTOR dihambat secara farmakologis dalam sel kanker tersebut (seperti oleh obat rapamycin), hilangnya umpan balik negatif yang terkait menghasilkan peningkatan aktivitas PI3K dan efekturnya Akt/PKB, sehingga menumpulkan efek antiproliferasi dari penghambatan mTOR. Kemungkinan bahwa loop umpan balik negatif yang dikompromikan dalam ini dan jalur pensinyalan lainnya akan terbukti tersebar luas di antara sel-sel kanker manusia dan berfungsi sebagai sarana penting di mana sel-sel ini dapat mencapai kemandirian proliferasi. Selain itu, gangguan pensinyalan yang melemahkan diri tersebut dapat berkontribusi pada pengembangan resistensi adaptif terhadap obat yang menargetkan pensinyalan mitogenik.

Pensinyalan Proliferasi Berlebihan Dapat Memicu Penuaan Sel

Studi awal tentang aksi onkogen mendorong gagasan bahwa peningkatan ekspresi gen tersebut dan sinyal yang dimanifestasikan dalam produk proteinnya akan menghasilkan peningkatan proliferasi sel kanker dan pertumbuhan tumor. Penelitian yang lebih baru telah meruntuhkan gagasan ini, dalam pensinyalan yang terlalu tinggi oleh onkoprotein seperti RAS, MYC, dan RAF dapat memicu respons penangkal dari sel, khususnya induksi penuaan sel dan/atau apoptosis. Misalnya, sel-sel yang dikultur yang mengekspresikan onkoprotein Ras tingkat tinggi dapat masuk ke dalam keadaan nonproliferasi tetapi dapat hidup yang disebut senescence; sebaliknya, sel-sel yang mengekspresikan tingkat protein ini lebih rendah dapat menghindari penuaan dan berkembang biak.

Sel dengan ciri morfologi penuaan, termasuk sitoplasma yang membesar, tidak adanya penanda proliferasi, dan ekspresi enzim b-galaktosidase yang diinduksi penuaan, berlimpah di jaringan tikus yang direkayasa untuk mengekspresikan onkogen tertentu secara berlebihan dan lazim pada beberapa kasus melanoma manusia. Respons yang seolah-olah paradoks ini tampaknya mencerminkan mekanisme pertahanan seluler intrinsik yang dirancang untuk menghilangkan sel-sel yang mengalami tingkat berlebihan dari jenis pensinyalan tertentu. Dengan demikian, intensitas relatif pensinyalan onkogenik dalam sel kanker dapat mewakili kompromi antara stimulasi mitogenik maksimal dan penghindaran pertahanan antiproliferatif ini. Sebagai alternatif, beberapa sel kanker dapat beradaptasi dengan pensinyalan onkogenik tingkat tinggi dengan menonaktifkan sirkuit yang menginduksi penuaan atau apoptosis.

E. REFERENSI

1. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai-Basic Immunology_ Functions and Disorders of the Immune System-Elsevier (2015)
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. March 4, 2011. Elsevier Inc.
3. Sinha T. Tumors : Benign and Malignant. Cancer Therapy and Oncology. Juniper Publisher. 2018.
4. Ortiz LM. From Mutagenesis to Metastasis: A General Description of Cancer Development. 2018. *J Cancer Biol Res* 6(3): 1123.
5. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer in The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. 2000. Accessed : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
6. Chandrasoma P, Taylor CR. Concise Pathology. 3rd Ed. 2006. The McGrawHill.
7. WHO. Mechanism of Carcinogenesis.
8. Penuntun Praktikum Patologi Anatomi FK UAD.

F. MIND MAP

coggle

made for free at coggle.it

Menghindari sistem imun

Mengaktifkan imortalitas replikasi

Menghindari kematian sel

Meningkatkan sinyal proliferasi

Hallmark of Cancer

NEOPLASMA

Jenis neoplasma

Tumor jinak

Tumor ganas

Faktor penyebab

Proses terjadinya neoplasma

Mekanisme imun terhadap neoplasma

G. BLUEPRINT MINI KUIS

No	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif	Jenis Soal	Jumlah Soal
1	Menjelaskan faktor penyebab dan proses terjadinya neoplasma	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2	Menjelaskan jenis dan karakteristik neoplasma (neoplasma jinak dan ganas)	Kognitif	Recall	MCQ	1
3	Menjelaskan mekanisme awal respon imun terhadap sel kanker (neoplasma ganas)	Kognitif	Reasoning	MCQ	2
4	Menjelaskan sifat dan mekanisme survival sel kanker/neoplasma ganas	Kognitif	Recall	MCQ	1
5	Menghindari sistem imun	Kognitif	Recall	MCQ	1
6	Mengaktifkan imortalitas replikasi	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
7	Menghindari kematian sel	Kognitif	Recall	MCQ	1
8	Meningkatkan sinyal proliferasi	Kognitif	Reasoning	MCQ	1

