

BUKU PANDUAN TUTOR
BLOK 2.1
IMUNITAS DAN NEOPLASMA DASAR



TIM PENYUSUN:

dr. Rizka Ariani, M.Biomed

dr. Fitria Puspita, Sp.PA

dr. Bombong Nur Pagino, Sp.MK

dr. Khairina, Sp.OG

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

TA 2024/2025

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 panduan ini berisi penjelasan umum tentang skenario Blok, pembahasan, dan *blueprint assessment*. Panduan ini merupakan acuan bagi tutor untuk memandu diskusi mahasiswa pada kegiatan tutorial agar tujuan belajar tercapai.

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

Wassalamua'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, September 2024

Tim Blok 2.1 Imunitas dan Neoplasma

Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran UAD

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Skenario 1 "Respon Imun Alamiah"	
Skenario	1
Tujuan Belajar	1
Mind maps	1
Blueprint assessment.....	2
Pembahasan	2
Referensi.....	12
Skenario 2 "Alergi"	
Skenario	13
Tujuan Belajar	13
Mind maps	13
Blueprint assessment.....	13
Pembahasan	14
Referensi.....	23
Skenario 3 "Vaksin dan Imunisasi"	
Skenario	24
Tujuan Belajar	24
Mind maps	24
Blueprint assessment.....	25
Pembahasan	25
Referensi.....	39
Skenario 4 "Sel Abnormal"	
Skenario	40
Tujuan Belajar	40
Mind maps	40
Blueprint assessment.....	41
Pembahasan	41
Referensi.....	54

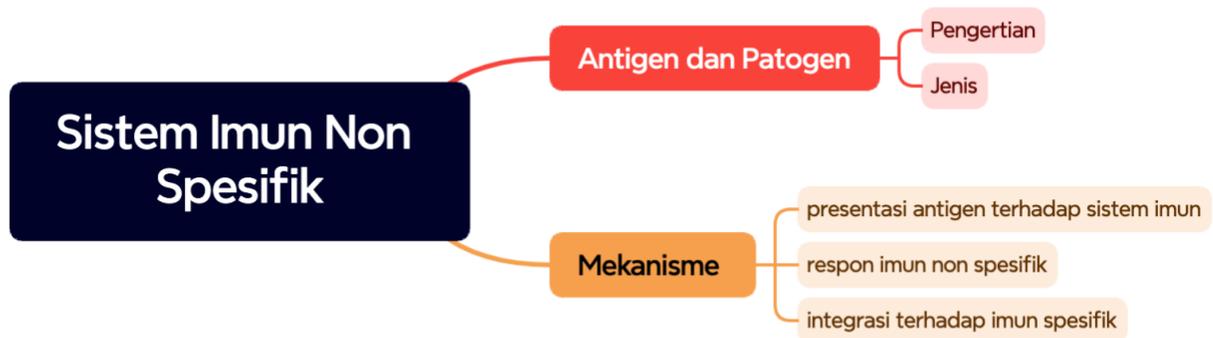
SKENARIO 1 (Respon Imun Alamiah)

Setiap bayi yang baru lahir, memiliki sistem pertahanan tubuh alamiah yang akan melindungi dirinya dari antigen dan patogen. Antigen yang lolos dari pertahanan awal akan diproses dan mengaktivasi sistem imun yang spesifik terhadap antigen tersebut.

TUJUAN BELAJAR

1. Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari antigen dan patogen
2. Menjelaskan mekanisme antigen atau patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik
3. Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen
4. Integrasi antara sistem imun non spesifik dengan sistem imun spesifik sebagai respon terhadap antigen

MIND MAPS



Presented with xmind

BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPM K	Sub-CPM K	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif (Recall/Reasoning)	Jenis Soal	Jumlah Soal
1.	11 - KU 1	16	8	Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari antigen dan patogen	Kognitif	Recall	MCQ	2
2.				Menjelaskan mekanisme antigen atau patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2
3.				Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2
4.				Integrasi antara sistem imun non spesifik dengan sistem imun spesifik sebagai respon terhadap antigen	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1

PEMBAHASAN

TUJUAN BELAJAR 1: Menjelaskan pengertian dan jenis-jenis dari 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.

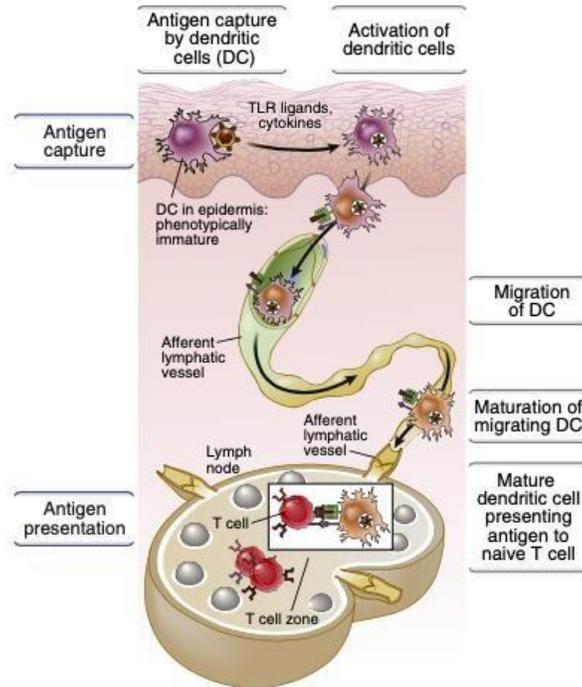
Secara general, sel T mengenal linear epitope sedangkan sel B mengenal conformational epitope. Patogen adalah organisme yang menyebabkan penyakit pada inang. Patogen dapat berupa organisme prokariot dan eukariot. Organisme yang termasuk dalam prokariot adalah bakteri dan algae. Organisme yang termasuk 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.

TUJUAN BELAJAR 2: Menjelaskan mekanisme antigen atau patogen dipresentasikan kepada sistem imun non spesifik

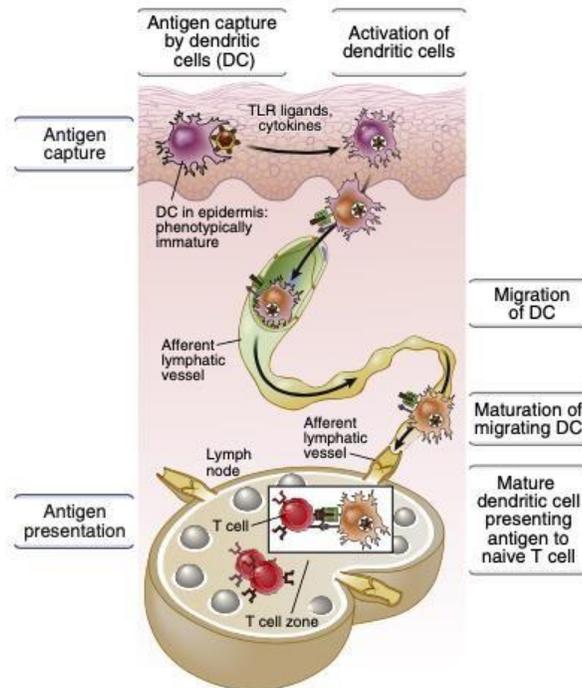
Antigen protein mikroba yang masuk ke dalam tubuh ditangkap terutama oleh sel dendritik dan terkonsentrasi di organ limfoid perifer, tempat respons imun dimulai.



Gambar 1. Proses penangkapan dan presentasi antigen mikrobal

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 plasmaitoid, 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 plasmaitoid karena kemiripan morfologisnya dengan sel plasma; mereka terdapat dalam darah dan jaringan. Sel dendritik plasmaitoid juga merupakan sumber utama interferon tipe I pada respon imun bawaan terhadap infeksi virus.



Gambar 2. 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.

TUJUAN BELAJAR 3: Menjelaskan mekanisme respon imun non spesifik untuk menghancurkan antigen

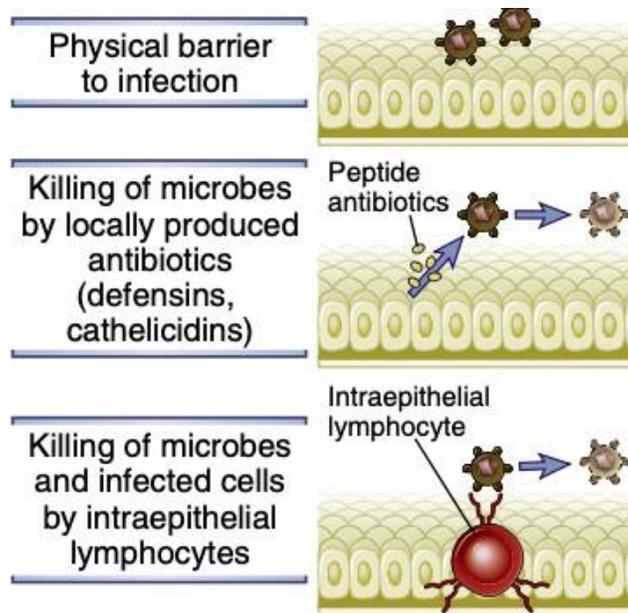
Sel-sel sistem kekebalan non spesifik/alamiah berfungsi sebagai protektor untuk mendeteksi mikroba dan sel-sel yang rusak dalam jaringan dan melakukan beberapa fungsi yang penting untuk pertahanan tubuh dalam melawan mikroorganisme.

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 3. 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.

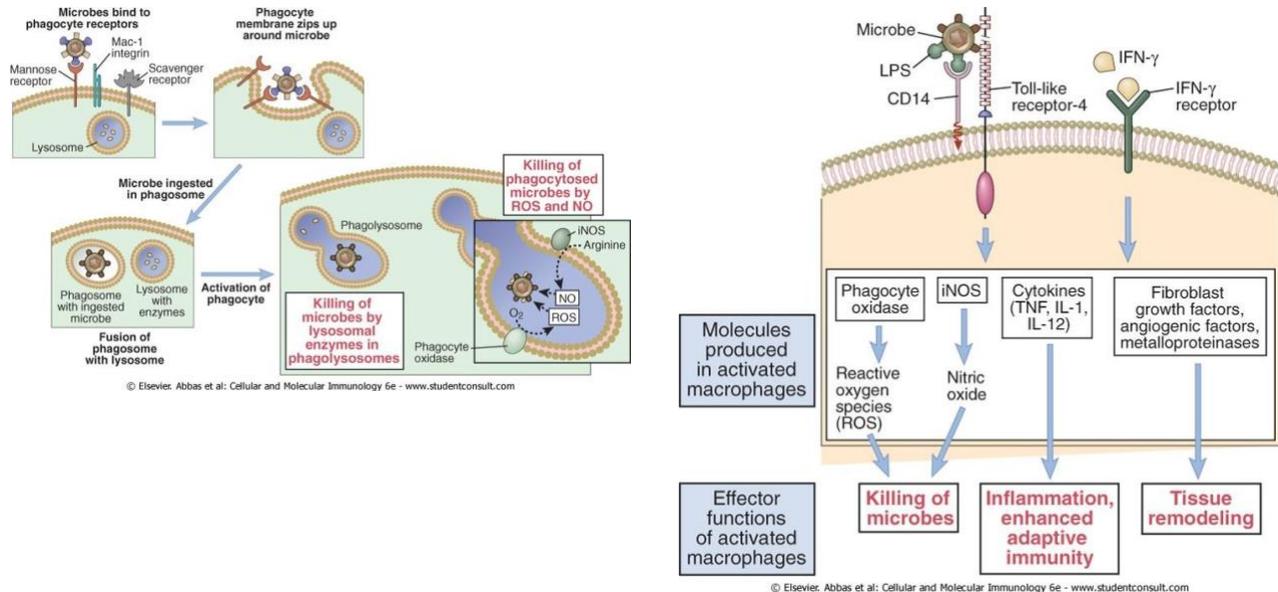
Sel Dendritik

Sel dendritik melakukan antigen recognition dan peran efektor dalam imunitas non spesifik. Sel dendritik secara unik mampu menstimulasi dan mengarahkan respons imun yang dimediasi sel limfosit T, sel limfosit T efektor teraktivasi dan berproses sangat tergantung pada proses respons imun non spesifik terhadap antigen/mikroba. Kemampuan ini mencerminkan kemampuan sel dendritik untuk mengenali dan menangkap protein antigen mikroba dan kemudian mengangkutnya ke kelenjar getah bening di mana sel T naif berada, dan untuk mempresentasikan protein antigen dalam bentuk yang dapat dikenali oleh sel T.

Sel Makrofag

Sel monosit merupakan sel imun non spesifik yang bersirkulasi di dalam darah, ketika sel monosit bermigrasi ke jaringan yang terinfeksi atau rusak, sel tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel makrofag. Fungsi dari sel makrofag adalah memfagositosis mikroba, sebagai APC (antigen presenting cells) yang mempresentasikan antigen kepada sel T helper, menghasilkan beberapa sitokin yang berperan dalam menghancurkan bakteri intraseluler.

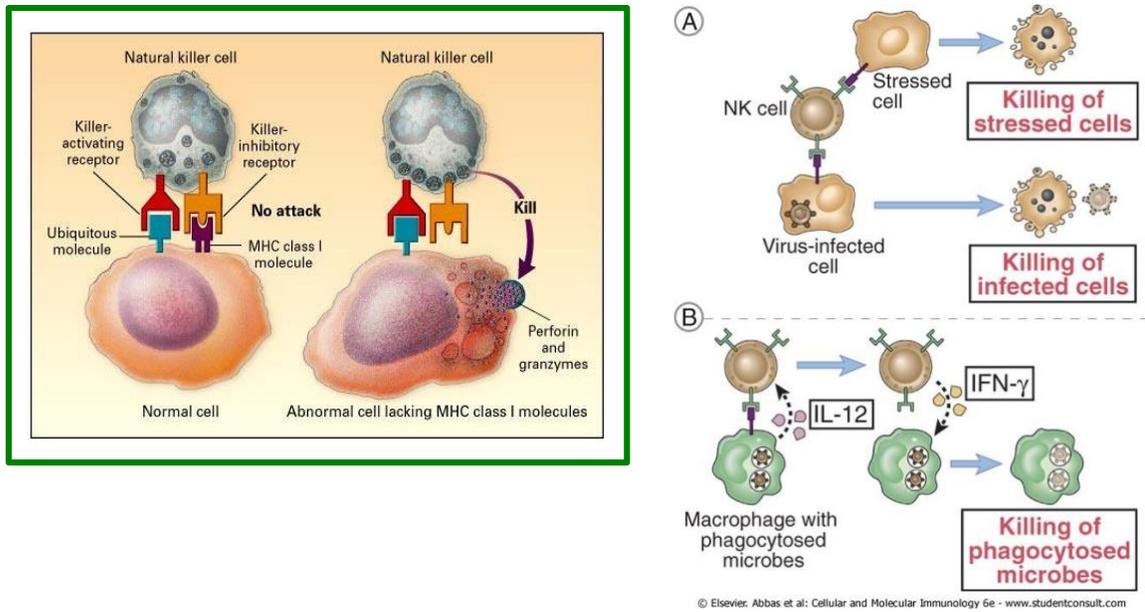
Hal ini merupakan proses sel makrofag yang dapat menghancurkan antigen/mikroba yang dapat dilakukan oleh sel makrofag.



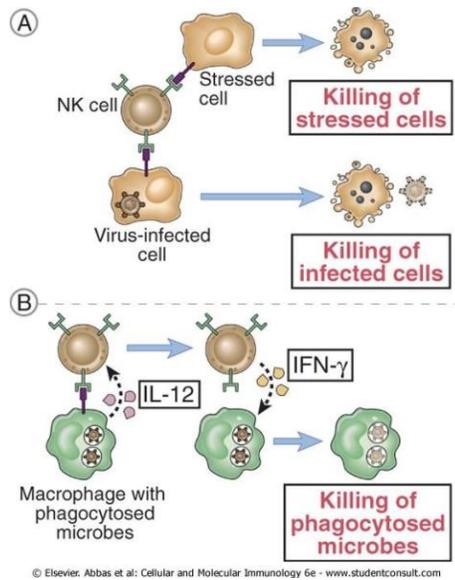
Gambar 4. Mekanisme sel makrofag dalam menghancurkan mikroba/antigen

Sel Natural Killer (NK)

Sel Natural Killer (NK) adalah sel limfoid aliamiah yang memainkan peran penting dalam respons imun aliamiah terutama terhadap virus dan bakteri intraseluler. Fungsi efektor sel NK adalah untuk membunuh sel yang terinfeksi dan menghasilkan IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dengan cara difagositosis. Mekanisme sitotoksitas yang dimediasi sel NK pada dasarnya sama dengan CD8+ (sel T sitotoksik). Ketika sel NK diaktifkan, eksositosis granul melepaskan protein yang berdekatan dengan sel target. Satu protein granul sel NK, yang 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 5. Mekanisme sel NK menghancurkan sel rusak atau sel yang terinfeksi

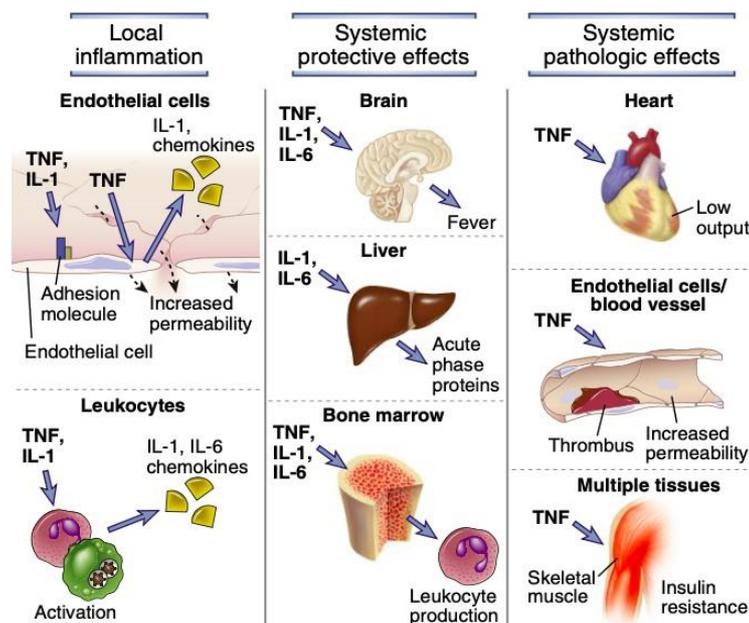


Gambar 6. Perbedaan mekanisme membunuh sel antara sel NK dan sel Makrofag

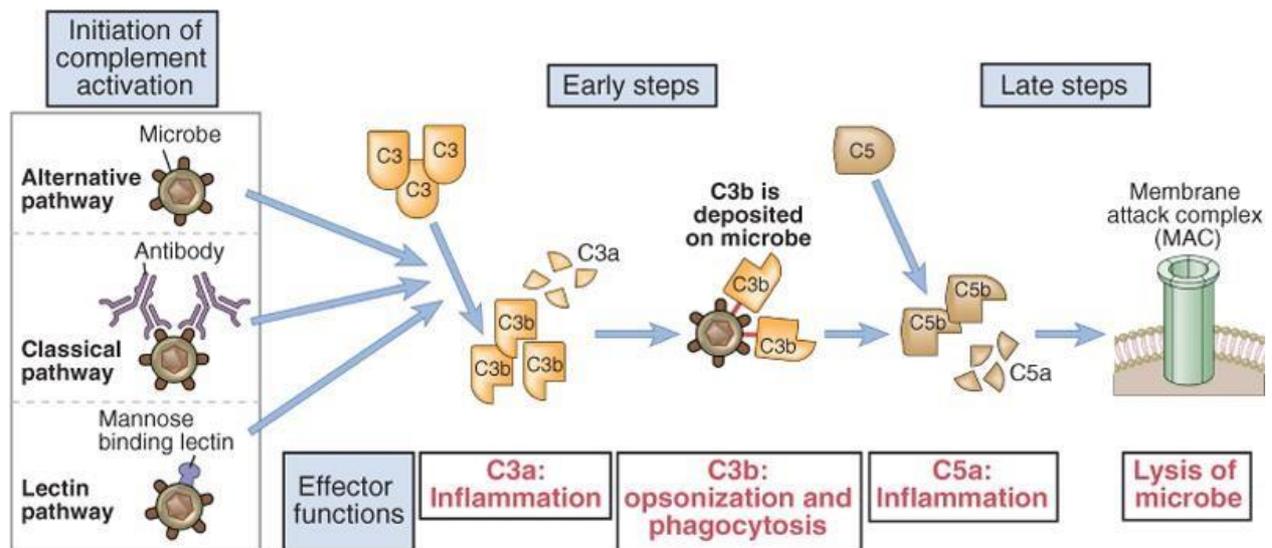
Respon inflamasi

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 ekstrasvaskular.

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



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Gambar 8. Hasil akhir dari aktivasi sistem komplemen.

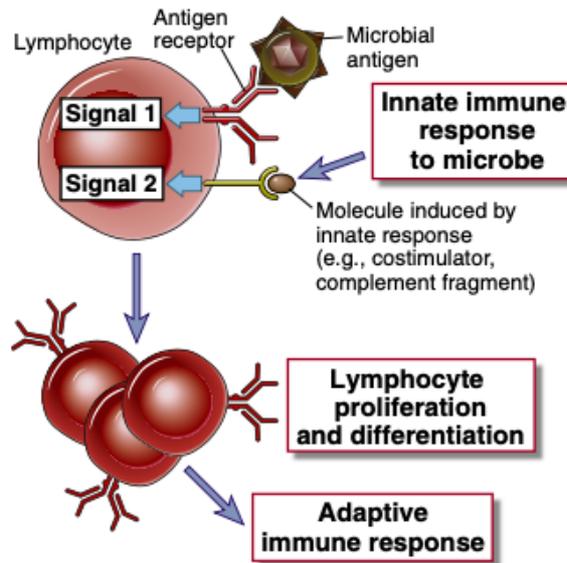
TUJUAN BELAJAR 4: Integrasi antara sistem imun non spesifik dengan sistem imun spesifik sebagai respon terhadap antigen

Respon imun alamiah memberikan sinyal yang berfungsi bersama dengan antigen untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi limfosit T dan B yang spesifik terhadap suatu antigen. Karena respon imun alamiah memberikan pertahanan awal melawan mikroba, respon imun adaptif juga akan teraktivasi. Aktivasi limfosit membutuhkan dua sinyal yang berbeda, yang pertama adalah antigen dan yang kedua adalah molekul yang dihasilkan selama proses respon imun alamiah melawan mikroba atau sel yang terluka. Hal ini disebut hipotesis dua sinyal untuk aktivasi limfosit. Persyaratan antigen (disebut sinyal 1) memastikan bahwa respons imun berikutnya bersifat spesifik. Persyaratan untuk rangsangan tambahan yang dipicu oleh reaksi imun alamiah terhadap mikroba (sinyal 2) memastikan bahwa respons imun adaptif diinduksi ketika ada infeksi berbahaya dan bukan ketika limfosit mengenali antigen yang tidak berbahaya, termasuk self-antigen. Molekul yang dihasilkan selama reaksi imun alamiah yang berfungsi sebagai sinyal kedua untuk aktivasi limfosit termasuk kostimulator (untuk sel T), sitokin (untuk sel T dan B), dan produk pemecahan komplemen (untuk sel B).

Sinyal kedua yang dihasilkan selama respons imun alamiah terhadap mikroba yang berbeda tidak hanya meningkatkan besarnya respons imun adaptif berikutnya tetapi juga memengaruhi sifat respons adaptif. Fungsi utama dari imunitas yang diperantarai sel T adalah untuk mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba intraseluler dan untuk menginduksi respon inflamasi yang kuat, sehingga pasukan fagosit yang banyak dipanggil ke lokasi infeksi. Ketika fagosit bertemu mikroba, TLRs dan PRR lainnya merangsang sekresi sitokin dan respon imun yang diperantarai sel T, yang pada gilirannya mengaktifkan dan merekrut fagosit untuk membunuh mikroba. Proses ini dimediasi oleh sitokin. Dengan demikian, respon imun alamiah terhadap mikroba dalam makrofag merangsang respon sel T adaptif yang efektif melawan mikroba tersebut.

Sitokin yang diproduksi oleh sel selama respon imun bawaan terhadap mikroba merangsang proliferasi dan diferensiasi limfosit dalam respon imun adaptif. Terdapat beberapa sitokin yang disekresikan oleh PAMP sel yang terstimulasi dan bekerja pada sel B, sel T CD4+, dan sel T CD8+.

- IL-12 merangsang diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi subset TH1 sel efektor.
- IL-1, IL-6, dan IL-23 merangsang diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi subset sel efektor TH17
- IL-15 meningkatkan kelangsungan hidup sel T CD8+ memori.
- IL-6 meningkatkan produksi antibodi oleh sel B yang diaktifkan



Gambar 9. Mekanisme imun alamiah menginduksi respon imun adaptif

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.

SKENARIO 2

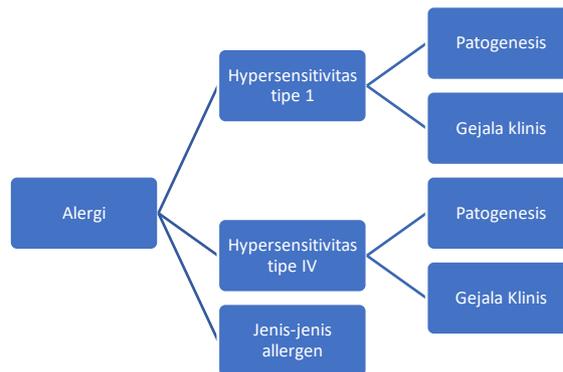
(Alergi)

Seorang pasien memiliki riwayat bersin-bersin tiap pagi hari dan gatal pada telapak tangan setiap selesai mencuci piring. Dokter menyampaikan bahwa pasien mengalami alergi terhadap alergen tertentu.

TUJUAN BELAJAR

1. Jenis-jenis antigen sebagai allergen
2. Mekanisme terjadinya hipersensitivitas tipe I
3. Mekanisme terjadinya hipersensitivitas tipe IV
4. Mekanisme terjadinya manifestasi klinis akibat hipersensitivitas I dan IV

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

NO	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/ Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1.	11-KU 1	16	23	Jenis-jenis antigen sebagai allergen	Kognitif	Recall	MCQ	1
2.				Mekanisme terjadinya	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2

				hipersensitivitas tipe I				
3.				Mekanisme terjadinya hipersensitivitas tipe IV	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2
4.				Mekanisme terjadinya manifestasi klinis akibat hipersensitivitas I dan IV	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2

PEMBAHASAN TUJUAN BELAJAR

TUJUAN BELAJAR 1 : JENIS-JENIS ANTIGEN SEBAGAI 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 dikontrol, menyerang jaringan dari host, atau dicetuskan oleh mikroorganisme komensal atau antigen dari lingkungan. Antigen yang dapat menginduksi reaksi hipersensitivitas disebut allergen. Kebanyakan dari lergen adalah protein dari lingkungan, produk hewani, dan bahan kimia yang dapat memodifikasi protein tubuh. Contoh allergen yaitu protein pada pollen (serbuk sari), tungau, bulu binatang, makanan, bahan kimia seperti antibiotic (penisilin). Dua karakteristik penting dari alergen adalah paparan berulang kali dan umumnya tidak merangsang respon imun bawaan yang berhubungan dengan makrofag dan sekresi sel dendritik TH1 dan sitokin penginduksi TH17. Aktivasi sel berulang tanpa adanya kekebalan bawaan yang kuat dapat mendorong sel T CD4+ secara khusus menuju jalur TH2. 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 TH 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.

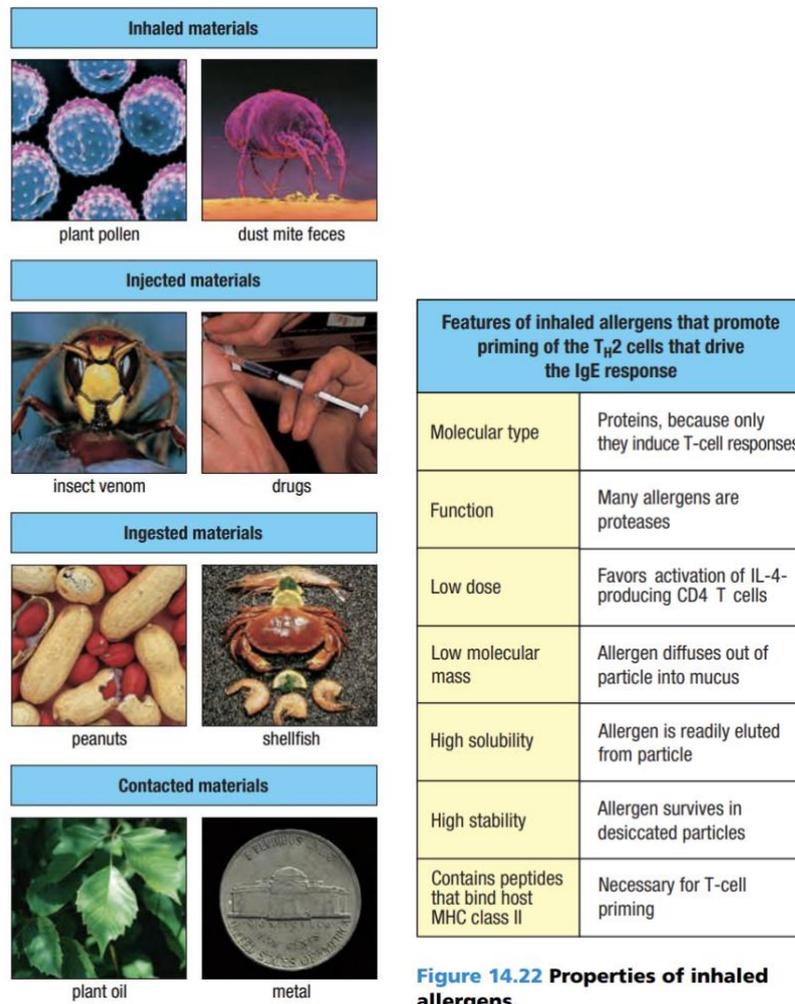


Figure 14.22 Properties of inhaled allergens.

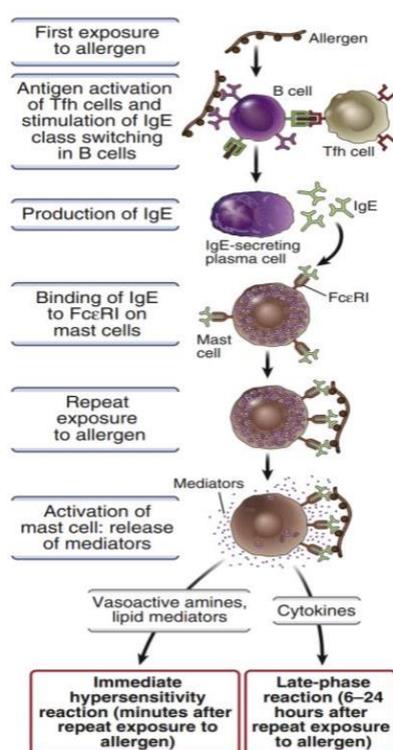
Figure 14.1 Common causes of hypersensitivity reactions. Inhaled materials include plant pollens, the dander of domesticated animals, mold spores, and proteins in the feces of house dust mites. Injected materials include insect venoms, vaccines, drugs, and therapeutic proteins such as monoclonal antibodies.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

TUJUAN BELAJAR 2: MEKANISME TERJADINYA HIPERSENSITIVITAS TIPE I

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 antibodi 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 :

1. Aktivasi sel Th2 dan produksi antibody IgE

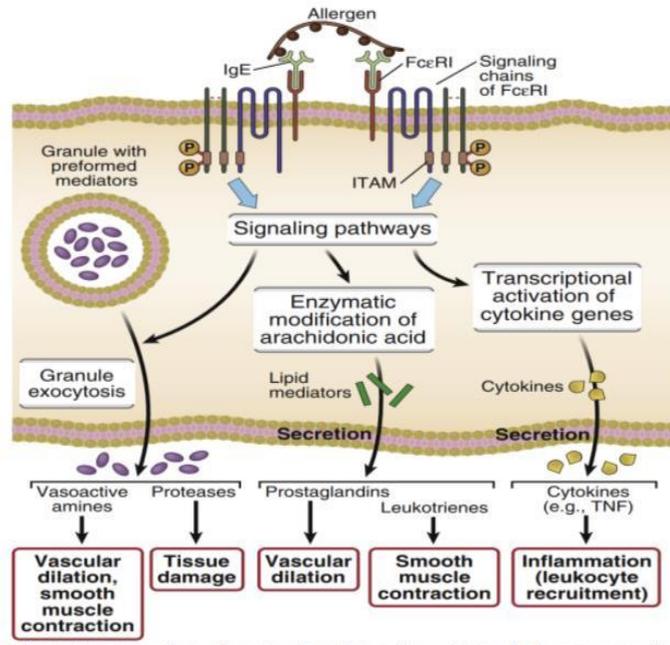


Pada paparan alergen, IL-4 yang disekresi oleh Tfh menstimulasi perubahan sel limfosit B untuk menjadi sel plasma yang mensekresi IgE. Pada individu atopik, terjadi produksi IgE yang berlebihan. IL-4 dan IL-13 yang disekresi sel Th2 menginduksi beberapa respon dan reaksi alergi seperti motilitas intestinal dan sekresi mucus berlebihan. Sel Th2 juga mensekresi IL-5 yang menyebabkan inflamasi eosinofilik. Produksi IL-5 dan IL4 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.

2. 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 kontraksi otot polos bronkial dan intestinal.



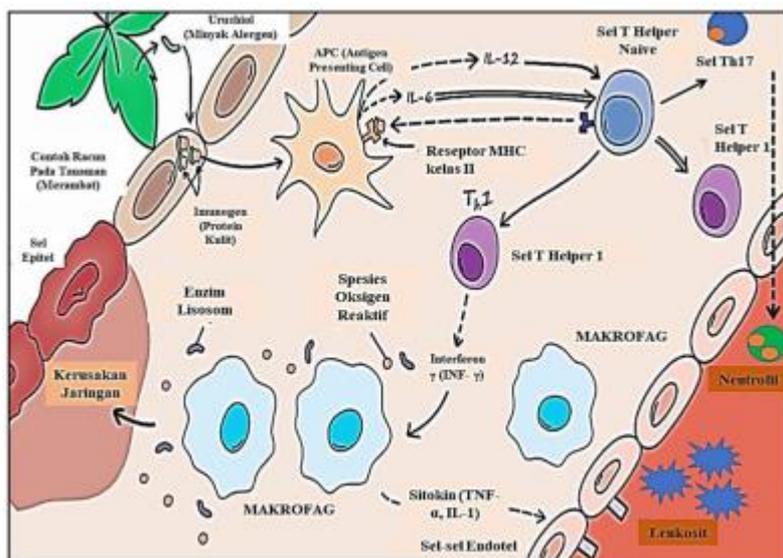
Protease dapat menyebabkan kerusakan jaringan sekitarnya. Metabolit asam arakidonat termasuk prostaglandin menyebabkan dilatasi vascular dan leukotriene yang menyebabkan kontraksi otot polos bronkus yang berkepanjangan. Sitokin menyebabkan inflamasi local. Mediator sel mast bertanggung jawab terhadap 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.

TUJUAN BELAJAR 3: MEKANISME TERJADINYA HIPERSENSITIVITAS TIPE IV

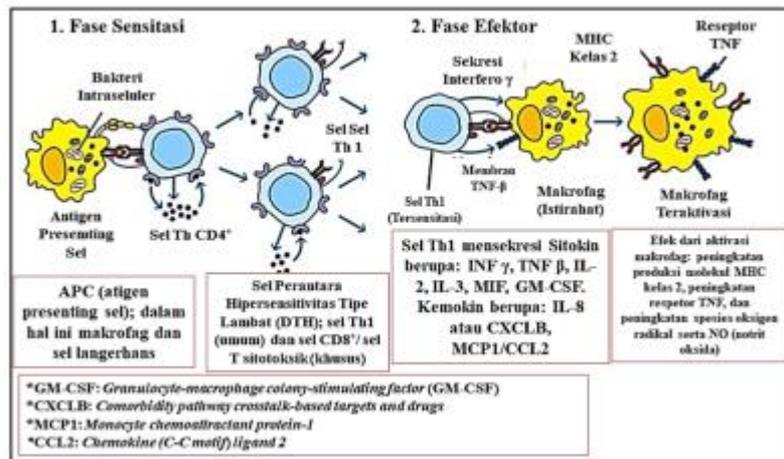
Hipersensitivitas tipe IV dikenal juga sebagai reaksi tipe lambat atau delayed type hypersensitivity (DTH). Reaksi tipe IV tidak melibatkan antibodi, tetapi sel T. akibatnya reaksi yang timbul merupakan respon imun seluler. Hipersensitivitas tipe terakhir yaitu tipe IV merupakan gangguan atau kelainan yang diperantari oleh sel T sebagai pemain utamanya. Sehingga tidak seperti tipe lain yang melibatkan antibodi (IgE, IgG, IgM atau kompleks antigen-antibodi). Reaksi tipe IV ini diakibatkan oleh peradangan (inflamasi) yang disebabkan oleh sitokin yang diproduksi dan disekresikan oleh sel Th1 (CD4+) dan sel Th17. Atau

sitotoksitas dan pembunuhan (killing) yang dilakukan oleh sel CTLs CD8+ atau yang dapat kita sebut sebagai sel T sitotoksik. Tipe IV ini sangat umum dijumpai pada reaksi infeksi mikroorganisme seperti bakteri, virus, ataupun fungi dan mikroparasit. Tahapan reaksi tipe IV dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Reaksi Contoh Hipersensitivitas Tipe IV

Hipersensitivitas tipe IV membutuhkan waktu yang lama dari awal terjadinya paparan sampai munculnya reaksi dan respon. Seperti terlihat pada ilustrasi Gambar 6, antigen yang dicontohkan (misal alergen) yang masuk ke dalam tubuh akan berikatan dengan imunogen, kemudian akan di presentasikan ke APC (makrofag) setelah antigen terikat pada reseptor MHC kelas II yang dapat dikenali oleh sel Th naive . Selanjutnya terjadi pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL6, IL-12). Pelepasan sitokin ini juga menyebabkan sel Th Naïve berdiferensiasi (terutama akibat stimulasi IL-12), menjadi sel Th1. Peran sel Th1 ini adalah mensekresi interferon- γ , yang berfungsi untuk mengaktifasi makrofag. Makrofag yang teraktivasi akibat induksi IFN- γ akan menyebabkan ekspresi reseptor pada sel endotel meningkat yang berfungsi untuk merekrut lebih banyak leukosit ke area. Aktivitas fagositik dari makrofag menyebabkan pelepasan enzim lisosom dan spesies oksigen reaktif yang dapat menyebabkan peningkatan reaksi inflamasi. Kenyataan bahwa APC yang melepaskan IL-6, juga melepaskan sitokin lain yang berperan untuk menstimulasi diferensiasi sel Th Naïve menjadi sel Th17, yang berperan dalam releasing IL-17 (berperan sebagai aktivator neutrofil), dan menyebabkan reaksi inflamasi (Gambar 6).



Gambar 6. Fase Sensitasi dan Efektor Pada

Hipersensitivitas Tipe Lambat (DTH)

Gambar 6 menunjukkan ada dua reaksi utama yang terjadi pada hipersensitivitas tipe IV ini yaitu fase sensitasi dan efektor.

a) Fase Sensitasi

pada fase ini akan diawali “inisiasi sensitasi” melalui kontak antigen secara primer. Antigen akan dikenali dan disajikan kepada APC yaitu sel Th CD4+ . Aktivasi sel CD4+ akan menstimulasi pembentukan sel Th (perlu diingat bahwa selama kejadian ini, sel Th akan berkembang dengan mengikat molekul MHC kelas 2). APC yang terlibat pada DTH diantaranya makrofoag dan sel Langerhans, dan sel T CD4+ merupakan sel utama pada fase sensitasi pada DTH. Beberapa kasus juga melibatkan sel T CD8+ , yang turut berperan pada DTH

b) Fase efektor

pada fase ini terjadi paparan antigen kedua kalinya, sehingga menginduksi effector phase. Kemudian sel Th1 akan mensekresi sitokin dan berperan dalam rekrutmen serta aktivasi makrofoag serta sel inflamasi nonspesifik pada site masuknya antigen. Makrofoag sebagai efektor utama DTH menunjukkan dua tindakan, apakah istirahat atau teraktivasi (Gambar 6). Tingkat fagositosis yang meningkat ditunjukkan pada makrofoag yang teraktivasi sehingga proses killing lebih tinggi. Makrofoag teraktivasi akan mengeluarkan enzim litik yang akan merusak jaringan sekitar serta bakteri intraseluler. Aktivasi makrofoag sangat penting pada reaksi tipe IV ini, sebagai pertahanan terhadap parasit atau bakteri intraseluler. DTH dapat berlangsung negatif jika antigen tidak mudah untuk dibersihkan, sehingga reaksi DTH berlangsung terus-menerus dan berakibat pada inflamasi yang intensif dan kronis, serta reaksi granulomatosa.

TUJUAN BELAJAR 4: MEKANISME TERJADINYA MANIFESTASI KLINIS AKIBAT HIPERSENSITIVITAS I DAN

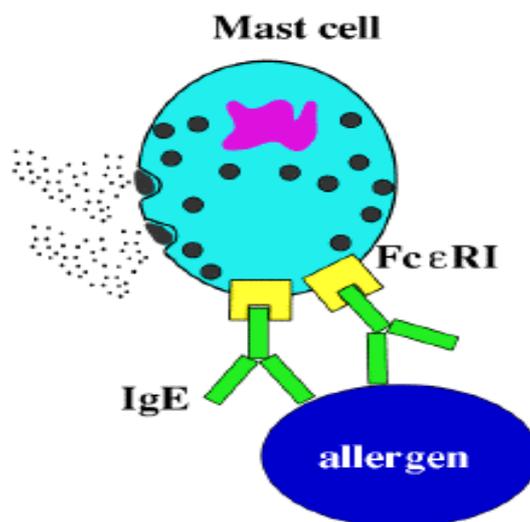
IV

1. Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe I

Hipersensitivitas tipe I dapat disebut juga dengan hipersensitivitas segera/ cepat. Hal tersebut merujuk pada waktu yang berlangsung dengan cepa antara pajanan dari antigen (allergen) dan manifestasi klinis reaksi. Sementara hipersensitivitas lain berlangsung lebih lambat disbanding tipe I. Pada tipe I ini terjadi pelepasan mediator-mediator dari mast cell (sel mast), sehingga menyebabkan reaksi patologis.

Kebanyakan reaksi yang timbul disebabkan karena adanya produksi dari antibodi berupa immunoglobulin E (IgE) terhadap adanya antigen lingkungan serta ikatan IgE dengan mast cells di berbagai jaringan tubuh.

Manifestasi klinis dari hipersensitivitas tipe I yang diakibatkan oleh adanya pelepasan mediator yang sebelumnya telah disintesis, atau bahkan dengan mediator yang baru disintesis baik oleh mast cells atau basofil. Efek yang ditimbulkan dapat bersifat lokal ataupun menyeluruh.



Gambar 7. Pelepasan Mediator *Mast Cells*

Pada pelepasan mediator yang dipicu adanya ikatan antara IgE dengan allergen membutuhkan energi (Gambar 7). Tahapan yang terjadi adalah ifluks kalsium ke dalam mast cells yang kemudian dilanjutkan pengaktifan enzim fosodiesterase pada sitoplasma dan terjadi penurunan cAMP (cyclic adenosine monophosphate). Hal tersebut menyebabkan granul granul pada mast cells yang berisi mediator akan bergerak ke permukaan sel, dan terjadilah mekanisme eksositosis. Pada cedera jaringan dan penyakit mediator mast cells yaitu

amines vasoaktif, mediator lipid dan sitokin, sementara inflamasi diperantarai oleh sitokin (eosinophil, neutrophil, dan limfosit). Pada mekanisme imun patologik yang berperan adalah sel Th2, immunoglobulin E, mast cells dan eosinophil.

Salah satu kelainan dan efek yang ditimbulkan dari reaksi hipersensitivitas tipe I (reaksi segera) adalah sinusitis serta alergi rhinitis (yang merupakan contoh kejadian paling ringan pada reaksi hipersensitivitas segera/ immediate). Kejadian ini merupakan suatu respon alergi terhadap allergen yang masuk melalui jalur inhalasi (pernafasan) karena terhirup. Paling umum biasanya adalah serbuk sari dari bunga/ pollen. Ketika reaksi ini terjadi maka kejadian awal adalah mast cells akan melakukan releasing histamin (terutama sel mas yang ada di mukosa hidung). Selain itu juga akan dihasilkan sel Th2 dan sitokin (IL-13). Kedua jenis mediator tersebut yang akan berperan dalam reaksi peningkatan produksi mucus. Apabila kejadian tersebut mengarah pada reaksi lambat, maka akan menyebabkan kejadian peradangan (inflamasi) yang berkelanjutan.

Kejadian lainnya yang termasuk ke dalam kelainan akibat hipersensitivitas tipe I dan tergolong pada efek yang berat, adalah reaksi anafilaksis. Contoh kejadian anafilaksis yang dapat kita jumpai dan umum adalah sengatan atau gigitan serangga (misal lebah) ataupun injeksi antibiotik. Kejadian dapat berlangsung dalam beberapa detik atau menit saja, sejak allergen/ antigen dari lingkungan masuk. Anafilaksis terjadi ketika degranulasi yang massif oleh mast cells kemudian tersebar luas, hal ini diakibatkan karena adanya distribusi yang cukup luas dan sistemik dari antigen di dalam tubuh. Kejadian anafilaksis dapat berakibat fatal karena secara tiba-tiba dapat menyebabkan penurunan tekanan sistolik dan diastolik atau bahkan obstruksi pernafasan.

2. Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe IV

a) Reaksi Jones Mote

Reaksi Jones-Mote merupakan reaksi yang timbul hanya sebentar, mencapai puncaknya paling lambat setelah 24 jam dan kemudian berkurang atau menghilang. Reaksi Jones- Mote disebut juga cutaneous basophil hypersensitivity, karena menunjukkan infiltrasi basofil dalam jumlah besar di kulit. Mekanisme reaksi Jones-Mote dan manifestasi kliniknya hingga saat ini belum jelas.

b) Reaksi kontak (contact hypersensitivity)

Reaksi kontak ditandai dengan reaksi eksim pada tempat terjadinya kontak dengan allergen yang dapat berupa haptan seperti logam, zat warna maupun zat kimia. Haptan umumnya terlalu kecil untuk menjadi antigenik tetapi pada reaksi hipersensitivitas kontak, haptan menembus epidermis kemudian mengikat protein yang disebut carrier protein.

Hapten yang sejak lama dikenal sering menimbulkan hipersensitivitas pada hampir setiap individu adalah dinitrochlorobenzene (DNCB). Pengenalan oleh sel T adalah spesifik untuk konjugat hapten-carrier bersangkutan, dan tidak untuk masing-masing komponen. Reaksi kontak terjadi dalam lapisan epidennis (berbeda dengan reaksi tuberkulin yang terjadi dalam lapisan dermis. Sel APC yang berperan dalam reaksi ini adalah sel Langerhans yang mengekspresikan CD1, MHC kelas II serta reseptor untuk Fe dan komplemen. Proses sensitisasi pada manusia berlangsung selama 10-14 hari. Segera setelah diabsorpsi, hapten berikatan dengan protein dan ditangkap oleh sel Langerhans yang kemudian bergerak melalui pembuluh limfe menuju bagian parakortikal kelenjar limfe. Dalam waktu 4 jam setelah pemaparan dengan DNCB, sel-sel Langerhans tampak dalam bagian parakortikal kelenjar limfe. Dalam kelenjar ini ia mempresentasikan konjugat hapten-carrier kepada limfosit CD4+ yang menghasilkan populasi sel memory. Respons yang terjadi bergantung pada dosis hapten yang masuk; dosis yang sangat rendah tidak menimbulkan respons tetapi sebaliknya dosis yang melebihi dosis tertentu tidak meningkatkan respon. Gejala pertama reaksi dapat terlihat setelah 4-8 jam dan mencapai puncaknya dalam 48-72 jam. Gejala awal menunjukkan sel-sel mononuklear sekitar kelenjar peluh, sebacea, folikel dan pembuluh darah yang mulai menginfiltrasi epidermis. Dalam waktu 48-72 jam jumlah sel yang menginfiltrasi epidermis bertambah banyak dan terjadi edema. Sebagian besar sel yang ada adalah limfosit CD4+, dengan sedikit CD8+. Jumlah sel Langerhans (GDI+) dalam epidermis bertambah dalam waktu 24-48 jam kemudian ia terlihat dalam lapisan dermis. Makrofag kemudian masuk ke dalam infiltrat, demikian pula basofil dan mastosit. Mekanisme patofisiologik yang mendasari reaksi ini telah banyak dipelajari. Pada saat sel Langerhans mempresentasikan haptencarrier yang telah diproses kepada sel CD4+ memory, terjadilah transduksi reseptor CD3 pada limfosit T disusul dengan pelepasan sitokin IL-2, IL-3, IFN- γ dan GM-CSF. Sel T juga mengekspresikan reseptor IL-2. Proliferasi sel T diinduksi oleh pengikatan IL-2 pada reseptornya. IFN- γ dan TNF menginduksi sel-sel keratin dalam epidermis untuk mengekspresikan molekul adhesi intraselular (ICAM-1) dalam waktu 24-48 jam setelah pemaparan. ICAM1 diperlukan untuk lokalisasi limfosit dan makrofag dalam kulit. IFN- γ merangsang sel keratin untuk mengekspresikan HLA-DR. Sel keratin yang teraktivasi ini melepaskan IL-1, IL-6 dan GMCSF yang meningkatkan respons imun setempat. Reaksi

mulai mereda setelah 48-72 jam. Penurunan reaksi diduga disebabkan pelepasan beberapa mediator, di antaranya prostaglandin E yang menghambat produksi IL-1 dan IL-2 di samping degradasi konjugat hapten-protein.

c) Reaksi tuberculin

Seperti halnya reaksi kontak, reaksi tuberkulin juga mencapai puncaknya 48-72 jam setelah pemaparan. Reaksi ini dapat diikuti dengan reaksi yang lebih lambat yang ditandai dengan agregasi dan proliferasi makrofag membentuk granuloma yang menetap selama beberapa minggu. Ditinjau dari segi klinik jenis reaksi granuloma merupakan jenis reaksi imunologik selular yang paling patologik. Pemaparan ulang sel T memory pada kompleks antigenMHC kelas II yang ditampilkan oleh APC merangsang sel T CD4+ untuk melakukan transreseptor merupakan sinyal yang diteruskan ke dalam sel sebagai instruksi untuk melakukan aktivitas. Ternyata bahwa sinyal yang sama dapat dicetuskan oleh interaksi antara antibodi terhadap kelenjar liroid dengan reseptor TSH atau interaksi antibodi tersebut dengan salah satu bagian reseptor sehingga menimbulkan rangsangan yang sama dengan yang dicetuskan oleh TSH, yaitu stimulasi sel kelenjar untuk berproliferasi dan memproduksi hormon. Karena itu reaksi semacam ini disebut stimulatory hypersensitivity.

REFERENSI

1. Darwin, Eryati dkk. 2021. *Imunologi dan Infeksi*. Padang : Andalas University Press
2. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai, *cellular and molecular immunology 8th edition*
3. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai, *Basic Immunology 6th edition*
4. Luthfianto, Dodik dkk. 2023. *Buku Ajar Imunologi*. Pangkalpinang : CV. Science Techno Direct.
5. Peter Parham, *the immune system 4th edition*

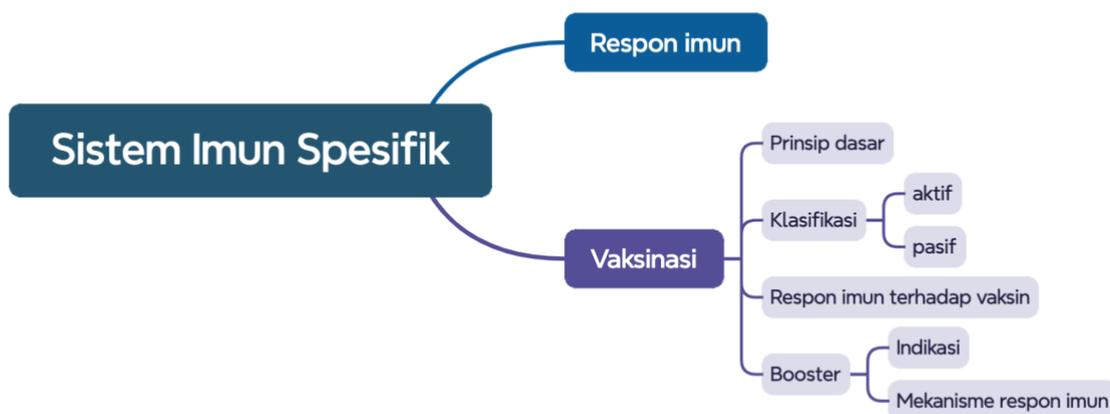
SKENARIO 3 (Vaksin dan Imunisasi)

Pemerintah daerah Yogyakarta melakukan pekan imunisasi polio pada Juli 2024 dan pemberian booster pada Agustus 2024. Tujuan program tersebut adalah untuk membentuk imunitas aktif pada peserta vaksin terutama anak-anak.

TUJUAN BELAJAR

1. Mekanisme respon imun spesifik terhadap antigen
2. Vaksin dan imunisasi :
 - a. prinsip dasar vaksinasi dan imunisasi
 - b. jenis imunisasi (aktif dan pasif) serta contohnya
 - c. mekanisme respon imun tubuh spesifik terhadap vaksin
 - d. pemberian booster pada vaksin (indikasi, mekanisme respon tubuh)

MIND MAPS



Presented with xmind

BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	Tujuan Belajar	Domain	Tingkat Kognitif (Recall/ Reasoning)	Jenis Soal	Jumlah Soal
1.	11 - KU 1	16	15	Mekanisme respon imun spesifik terhadap antigen	Kognitif	Reasoning	MCQ	2
2.				prinsip dasar vaksinasi dan imunisasi	Kognitif	Recall	MCQ	1
3.				jenis imunisasi (aktif dan pasif) serta contohnya	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 2
4.				mekanisme respon imun tubuh spesifik terhadap vaksin	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
5.				pemberian booster pada vaksin (indikasi, mekanisme respon tubuh)	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1

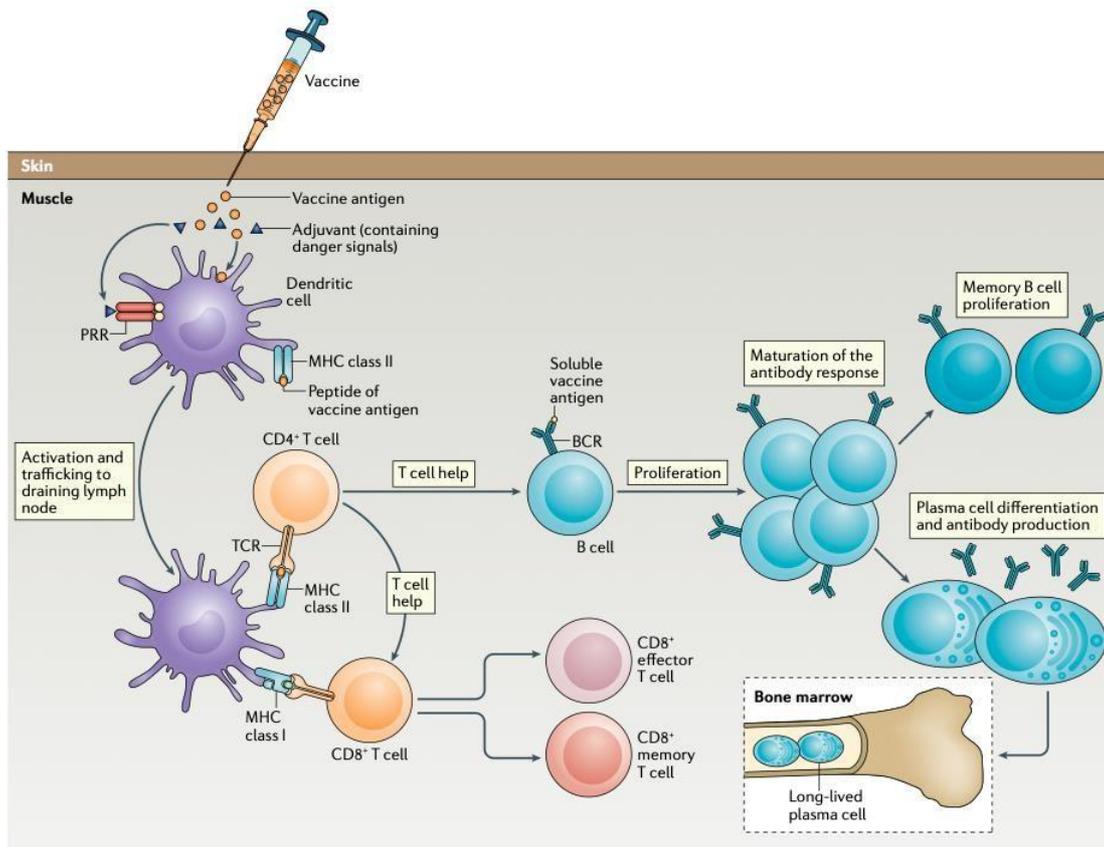
PEMBAHASAN

TUJUAN BELAJAR 1: Mekanisme respon imun spesifik terhadap antigen

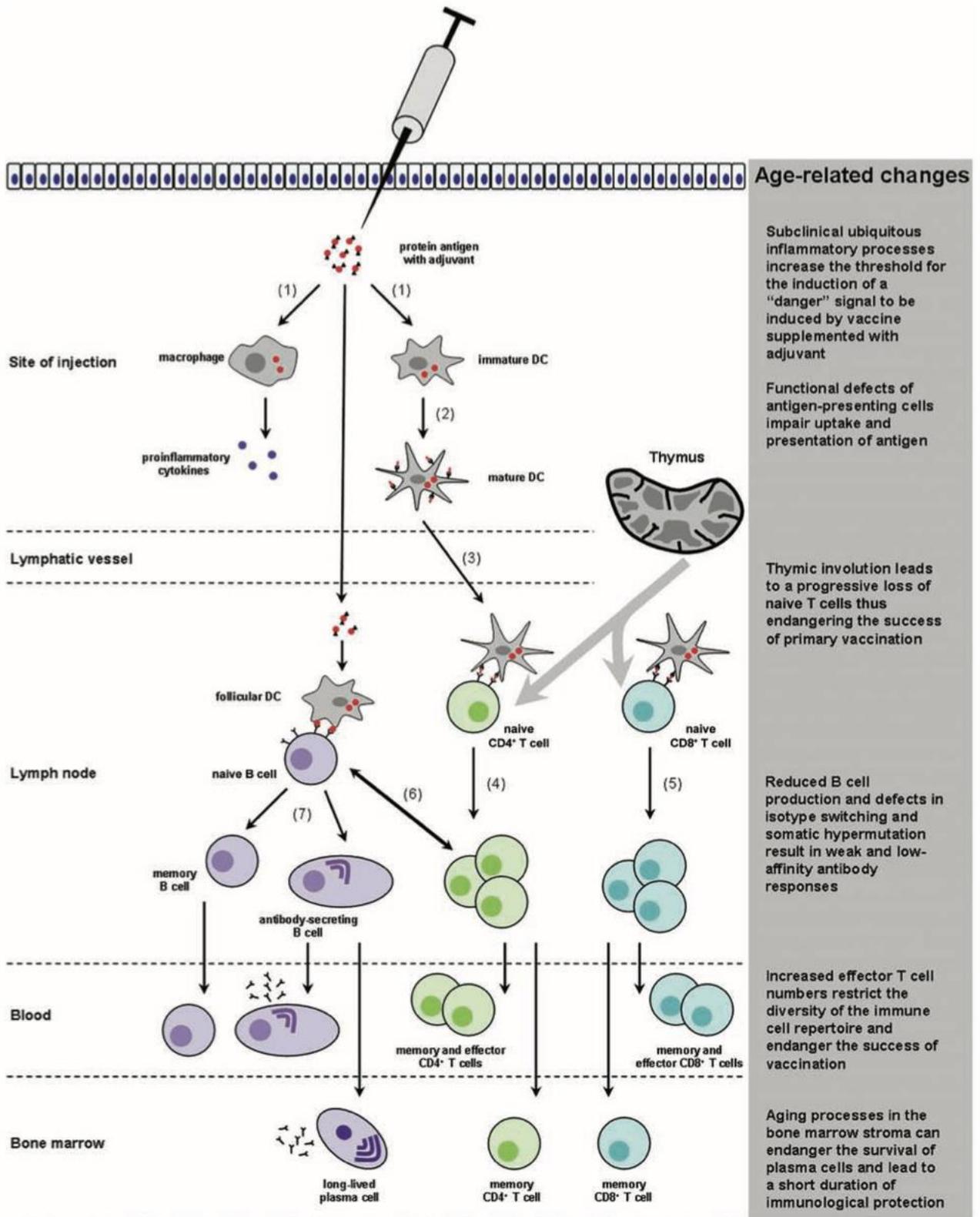
Seperti halnya stimulasi terhadap sistem kekebalan, tubuh harus terlebih dahulu mendeteksi ancaman baik itu agen patogen atau imunisasi. Deteksi awal ini biasanya dilakukan oleh sistem imun bawaan; meskipun, sel-B juga dapat melakukan fungsi ini. Proses deteksi ini dimulai ketika sistem kekebalan mengenali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

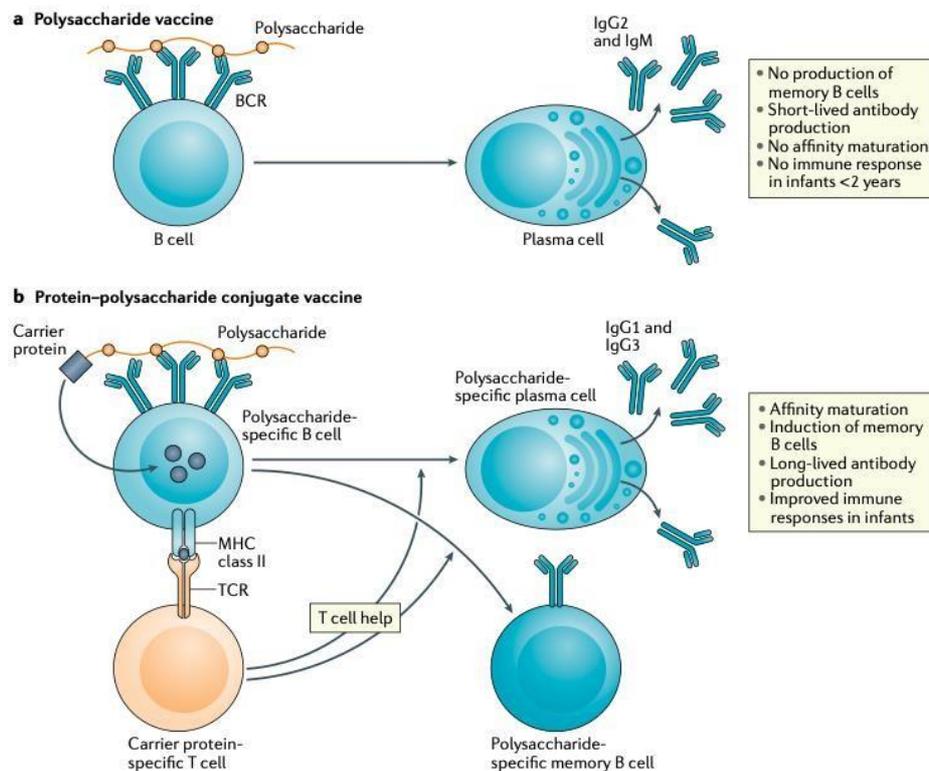


Gambar 1. Respon imun terhadap antigen dari vaksin



Gambar 2. Skematik respon imun terhadap 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 3. 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.

TUJUAN BELAJAR 2: Prinsip dasar 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.

Vaksin adalah produk biologis yang dapat digunakan secara aman untuk memicu respon imun yang memberikan perlindungan terhadap infeksi dan/atau penyakit pada paparan berikutnya terhadap patogen. Untuk mencapai ini, vaksin harus mengandung antigen yang berasal dari patogen atau diproduksi secara sintesis untuk mewakili komponen dari patogen tersebut. Komponen penting dari sebagian besar vaksin adalah satu atau lebih antigen protein yang memicu respon imun yang memberikan perlindungan. Namun, antigen polisakarida juga dapat memicu respon imun yang melindungi dan menjadi dasar 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 mengaitkan respon imun terhadap antigen vaksin dengan titik akhir klinis. Menemukan respon imun yang berkorelasi dengan perlindungan dapat mempercepat pengembangan dan akses terhadap vaksin-vaksin baru.

TUJUAN BELAJAR 3: Jenis imunisasi (aktif dan pasif) serta contohnya

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).

Tabel 1. Contoh vaksin yang dapat menginduksi imunitas aktif

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)	

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.

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

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.

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.

Tabel 3. Contoh vaksinasi yang memberikan imunisasi pasif

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-immunization (RhIG)	Human	Treatment of Rh-ve mother following delivery of a Rh +ve baby

Abbreviation: PEP, post-exposure prophylaxis.

TUJUAN BELAJAR 4: Mekanisme respon imun tubuh spesifik terhadap 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 imunogenisitasnya
- 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

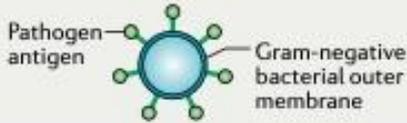
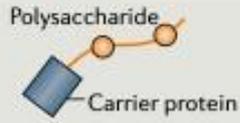
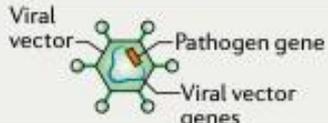
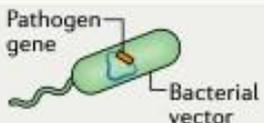
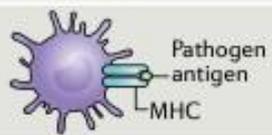
antigen ini sampai usia 15 - 24 bulan. Oleh karena itu, polisakarida digabungkan dengan protein seperti toksoid difteri atau tetanus; pendekatan ini telah menghasilkan vaksin yang sangat sukses untuk *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib), yang memberikan perlindungan yang signifikan bahkan dalam 2 bulan.

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.

Tabel 4. Jenis-jenis vaksin

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	-

TUJUAN BELAJAR 5: Pemberian booster pada vaksin (indikasi, mekanisme respon tubuh)

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 respon 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.

Jadwal vaksinasi juga mengatur besarnya dan durasi respon antibodi. Ketika dosis *priming* diberikan dengan interval kurang dari satu bulan, respons imun yang dihasilkan kurang bertahan lama dibandingkan ketika jumlah dosis vaksin yang sama diberikan dengan interval yang lebih panjang. (1-2 bulan). Hal ini karena lebih sedikit sel B pasca-GC (*Germinal Centre*) yang dihasilkan, yang mampu bertahan dalam jangka panjang. Periode yang lebih pendek antara gelombang reaksi primer meningkatkan persaingan, yang berdampak negatif pada daya tahan. Untuk pengambilan memori yang terbaik dan respon imun yang lebih baik, diperlukan interval yang lebih lama, setidaknya 3 hingga 4 bulan. Waktu yang optimal untuk dosis booster adalah setidaknya 4-6 bulan

setelah dosis *priming* terakhir, memungkinkan pematangan afinitas yang diperlukan dari sel B di pusat germinal dan menciptakan sel memori. Memberikan dosis booster 'terlalu awal' menyebabkan peningkatan antibodi pada saat booster, menciptakan kompleks antigen-antibodi, yang mengurangi antigen yang tersedia untuk pematangan sel B. Selain itu, mekanisme umpan balik yang dimediasi antibodi dapat berdampak negatif secara langsung pada sel B. Jadwal optimal untuk imunisasi *non-live T-cell dependent* berdasarkan 'prinsip prime-boost' adalah '0, 1, 6 bulan'.

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. Vashishtha, V. M., & Kumar, P. (2024). The durability of vaccine-induced protection: An overview. *Expert Review of Vaccines*, 23(1), 389-408.
7. Weinberger, B., Herndler-Brandstetter, D., Schwanninger, A., Weiskopf, D., & Grubeck-Loebenstein, B. (2008). Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clinical Infectious Diseases*, 46(7), 1078-1084.
8. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/administer-vaccines.html>
9. <https://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf>

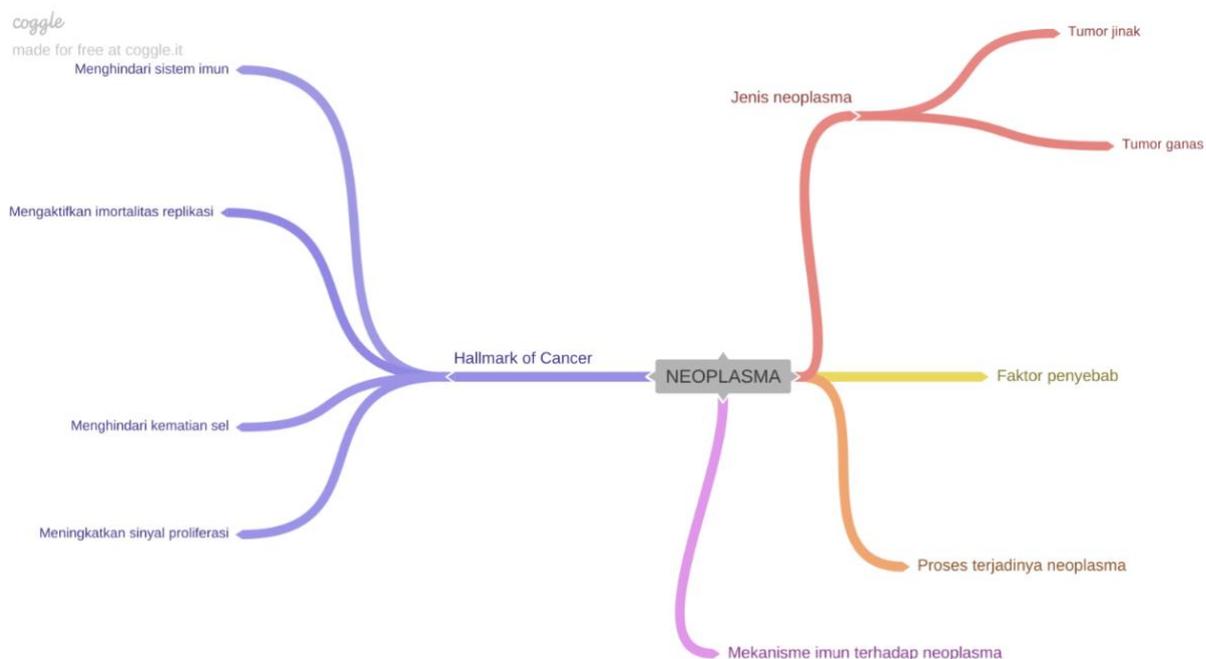
SKENARIO 4 (Sel Abnormal)

Sel neoplasma merupakan sel normal yang berubah karakteristiknya dikarenakan berbagai faktor. Sistem imun dalam tubuh dapat berperan diawal dalam menghambat terjadinya perubahan sel abnormal tersebut. Sel neoplasma akan tetap berkembang dengan beberapa mekanisme yaitu kemampuan sel menghindari dari sistem imun, menginisiasi respon inflamasi, menghindari kematian sel, dan meningkatkan sinyal proliferasi.

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

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

NO	CPL	CPM K	Sub- CPM K	TUJUAN BELAJAR	DOMA IN	TINGKAT KOGNITIF <i>(Recall/ Reasoning)</i>	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
5.	11- KU 1	16	37	Menjelaskan faktor penyebab dan proses terjadinya neoplasma	Kognitif	Recall	MCQ	1
6.				Menjelaskan jenis dan karakteristik neoplasma (neoplasma jinak dan ganas)	Kognitif	Recall	MCQ	1
7.				Menjelaskan mekanisme awal respon imun terhadap sel kanker (neoplasma ganas)	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
8.				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	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	2 4

PEMBAHASAN TUJUAN BELAJAR

TUJUAN BELAJAR 1 : MENJELASKAN FAKTOR PENYEBAB DAN PROSES TERJADINYA NEOPLASMA

1. Bagaimana proses terjadinya neoplasma?

Neoplasma berasal dari Bahasa Yunani, *neos* = baru dan *plasein* + bentukan. Neoplasma merupakan penyakit pertumbuhan sel yang ditandai dengan pembentukan dan proliferasi sel-sel baru yang menghasilkan sel-sel dengan bentuk dan sifat yang berbeda dengan sel asal. Kanker disebabkan karena adanya abnormalitas genetik kompleks yang melibatkan berbagai macam jalur *signaling* molekuler maupun seluler. Salah satu penyebab paling utama dari terjadinya kanker adalah adanya mutasi pada gen-gen tertentu. Mutasi tersebut dapat menyebabkan perubahan fungsi protein yang di ekspresikan sehingga akan menyebabkan transformasi sel normal menjadi sel kanker. Beberapa gen yang mengalami mutase akan memunculkan suatu sinyal yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas proliferasi dan penurunan apoptosis secara terus-menerus atau tidak terkendali pada suatu jaringan. Selanjutnya massa tumor ini akan berkembang dan menyebabkan perubahan metabolisme sel, salah satunya adalah peningkatan aktivitas metabolisme dari energi untuk nutrisi sel-sel tumor. Hal ini akan menyebabkan sel-sel normal di sekitarnya menjadi kekurangan nutrisi dan mengalami hipoksia yang akan menginduksi terbentuknya proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Angiogenesis bertujuan untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang dikirim ke sel-sel tumor. Angiogenesis ini di mediasi oleh reseptor faktor-faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Ketika sel tumor semakin berkembang dan terjadi mutase sekunder, maka akan terjadi peningkatan kebutuhan nutrisi pada sel-sel tumor. Hal ini akan menyebabkan sel tumor semakin agresif dengan ditandai migrasi dan invasi sel-sel tumor ke organ lainnya (metastasis).

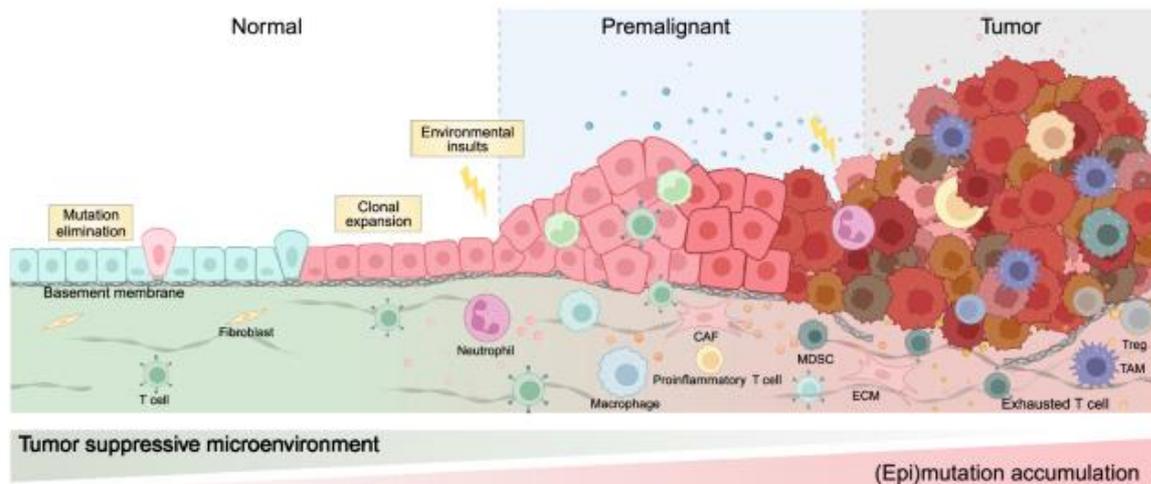
Mutasi gen yang ditemukan pada sel kanker sangat bervariasi. Secara umum, gen yang terkait dengan karsinogenesis terbagi menjadi onkogen dan *tumor supresor gen*.

Onkogen merupakan jenis proto-onkogen yang mengalami mutase. Proto-onkogen merupakan gen yang berperan penting dalam pengaturan proliferasi sel, apoptosis, dan diferensiasi sel. Proto-onkogen yang mengalami mutasi menjadi onkogen akan menyebabkan terjadi disfungsi sehingga akan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Sedangkan *tumor supresor gen* adalah gen yang dalam kondisi normal berperan untuk menghambat perkembangan sel kanker. Sehingga ketika terjadi disfungsi pada kedua gen ini, akan menyebabkan proliferasi sel yang tidak bisa dihambat. Karsinogenesis adalah proses transformasi sel-sel normal menjadi sel kanker yang disebabkan

karena abnormalitas genetik. 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



Gambar 1. *Multistage* pada tumorigenesis

2. Apakah saja faktor yang mempengaruhi?

Beberapa studi epidemiologi menyebutkan faktor-faktor terjadinya kanker dapat dibagi menjadi 2, yaitu faktor intrinsik dan faktor non- intrinsik. Faktor risiko intrinsik merujuk pada kesalahan acak akibat replikasi DNA. Faktor risiko non-intrinsik selanjutnya terdiri dari faktor risiko endogen dan eksogen tergantung pada apakah faktor tersebut lebih bersifat internal atau eksternal pada individu.

Intrinsic risk factors	Non-intrinsic risk factors	
	Endogenous risk factors	Exogenous risk factors
❖ Random errors in DNA replication	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Biologic aging ❖ Genetic susceptibility ❖ DNA repair machinery ❖ Hormones ❖ Growth factors ❖ Inflammation ❖ etc. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Radiation ❖ Chemical carcinogens ❖ Tumour causing viruses ❖ Bad lifestyles such as smoking, lack of exercise, nutrient imbalance ❖ etc.
[Unmodifiable]	[Partially modifiable]	[Modifiable]

Gambar 2. Faktor-faktor terjadinya kanker

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).

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.

Kegagalan 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.

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.

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.

Tabel 3. Agen infeksius penyebab neoplasma

The Link Between Bacterial Infection And Cancer			
Infection Related Disease	Bacteria Involved	Adaptation Strategy for evading treatment	Cancer type associated with infection
1. <i>H. pylori</i> Infection	<i>Helicobacter pylori</i>	locomotion, chemotaxis, urease synthesis, cytotoxin formation	Gastric cancer, mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT)
2. Periodontal Disease	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	formation of dental plaques/ biofilms	Esophageal cancer colorectal cancer pancreatic cancer
3. Bacterial Gastroenteritis and Acute Diarrhea Infections	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> spp. ** <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Campylobacter</i> spp. ** <i>Shigella</i> Enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> (ETBF) ** bacteria is not as well studied.	Encapsulate their surface with polysaccharide rich capsule, release of cytolethal distending toxins e.g <i>Bacteroides fragilis</i> toxin (BFT)	Colorectal cancer
4. Bacterial Pneumonia	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Utilizes a dormant persistent state "Chlamydia persistence"	Lung cancer
5. Typhoid	<i>Salmonella typhi</i>	Secretion of biofilm (thick protective extracellular matrix), release of toxins	Gall bladder cancer
6. Bacterial Sexually transmitted Infection	<i>Chlamydia trachomatis</i> in concert with HPV Infection <small>HPV: Human Papillomavirus</small>	Use of a dormant state "chlamydia persistence"	Cervical cancer

TUJUAN BELAJAR 2: MENJELASKAN JENIS DAN KARAKTERISTIK NEOPLASMA (NEOPLASMA JINAK DAN GANAS)

- Apa saja jenis neoplasma?
- Apakah karakteristik neoplasma jinak?
- 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.

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

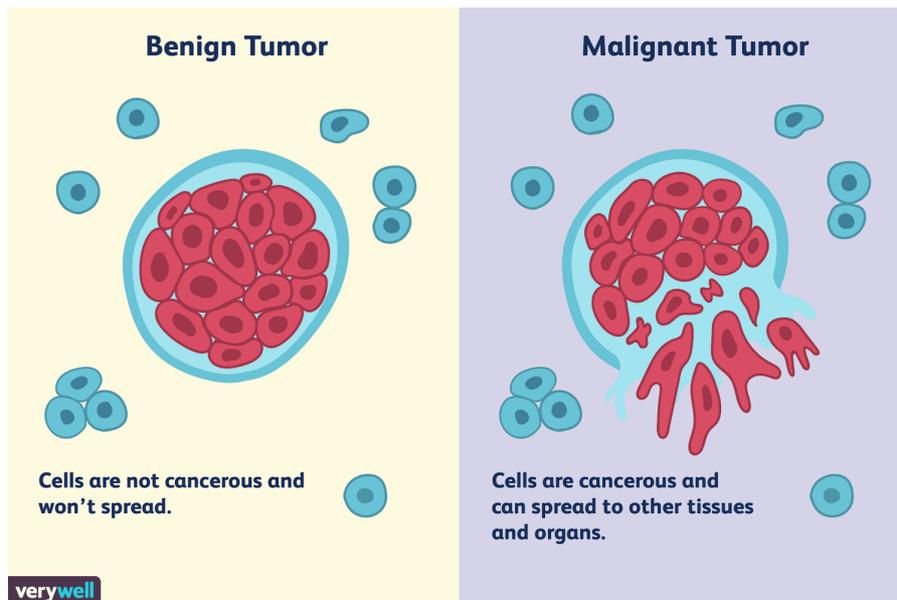
Neoplasma jinak biasanya terlokalisir di area jaringan asalnya dan tidak dapat menginvasi dan metastasis ke lokasi yang jauh dari asalnya. Sebaliknya, pada neoplasma ganas terjadi infiltrasi, invasi, dan destruksi ke jaringan sekitarnya.

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.

Tabel 3. Perbedaan neoplasma jinak dan ganas

Benign tumors	Malignant tumor
Slowly growing mass	Rapidly growing mass
Regular surface, capsulated, not attached to deep structures	Irregular surfaces, Non-capsulated attached to deep structures
Noninvasive to another organ or tissues	Invasive to other organs
No spread or metastasis	Spread and metastasis
Well differentiated all the them	Poorly differentiated, moderately or well differentiated
No recurrence after surgery	Recurrence after surgery
No bleeding in cut surfaces	Bleeding from cut surfaces is common
Named by adding suffix -oma	Named by adding suffix sarcoma or carcinoma
Slight pressure effect on the neighboring organ	Remarkable pressure effect on neighboring tissue



Gambar 3. Ilustrasi pada neoplasma jinak dan ganas

TUJUAN BELAJAR 3: MENJELASKAN MEKANISME AWAL RESPON IMUN TERHADAP SEL KANKER (NEOPLASMA GANAS)

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.

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 “musuh” oleh sistem kekebalan individu.

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 (peptide 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.

TUJUAN BELAJAR 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**

Sel kanker memiliki kemampuan biologis untuk menghindar dari sistem imun tubuh. Respon imun merupakan mekanisme pertahanan intra organisme yang merespons ancaman terhadap diri sendiri. Reaksi defensif ini berlangsung dalam tiga tahap: pengenalan, pemrosesan, dan reaksi. Sel tumor dikenali sebagai zat asing oleh sel atau molekul aktif yang terlibat dalam respon imun. Sel atau molekul aktif yang terlibat dalam imunitas bawaan mengenali pola molekuler antigen. Imunitas bawaan mencakup sel-sel seperti sel pembunuh alami (NK), makrofag, sel dendritik (DC), dan neutrofil, serta molekul aktif seperti sistem komplemen dalam serum. Limfosit dan antibodi yang terlibat dalam imunitas adaptif memiliki kemampuan untuk mengenali struktur antigen non-diri atau urutan asam amino secara rinci dengan akurasi tinggi. Untuk menginduksi respon imun yang efektif yang dapat melawan penyakit menular atau kanker, sel atau molekul aktif dalam sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif harus berinteraksi secara terkoordinasi. Ketika sel dari kedua sistem merespons dengan benar pada tahap awal kanker, sel kanker dapat dihilangkan dan jaringan kembali ke keadaan normal. Namun, sel kanker tumbuh dan berkembang biak secara spontan lebih cepat daripada yang dapat ditangani oleh sistem imun melalui strategi yang mengelabui sistem imun dan mencegah serangan dari sel imun. Untuk melakukannya, sel kanker mulai membangun lingkungan mikro sejak kanker muncul, dan dalam kebanyakan kasus, saat massa kanker ditemukan, lingkungan mikro tumor (TME) sudah ada, sehingga menyulitkan sistem imun untuk menghilangkan sel kanker secara efisien

Signal antiproliferatif bekerja untuk menjaga keteraturan sel dan homeostatis jaringan pada sel normal. *Signal* antiproliferatif dapat mengeblok proliferasi dengan dua mekanisme berbeda yaitu sel dipaksa keluar dari fase proliferasi yang aktif menuju fase istirahat (G0) atau sel diinduksi untuk melepaskan potensi proliferasi secara permanen dengan menginduksi sel masuk kedalam fase postmitotik. Sel kanker mampu menghindar dari *signal* antiproliferatif yang berhubungan dengan daur sel secara spesifik dengan kemampuannya mengatur fase G1. Mekanismenya antara lain melarutkan *signal* molekul TGF β . TGF β menyebabkan sintesis protein p15 dan p21, yang dapat memblok kompleks Cyc-Cdk sehingga tidak dapat memfosforilasi pRb.

Program ini memiliki peranan yang amat penting untuk menjaga homeostatis perkembangbiakan sel. Peran penting apoptosis adalah untuk membatasi proliferasi sel-sel yang tidak diperlukan yang sekiranya dapat menyebabkan kanker (Meiyanto, 1999). Bila program apoptosis telah selesai pada sebuah sel maka akan meninggalkan kepingan sel mati yang disebut badan apoptosis yang akan segera dikenali oleh makrofag dan dimakan (*engulfed*) (Peter *et al.*, 1997 *cit* Meiyanto, 2001). Pada kanker, mekanisme apoptosis ini hilang, karena mutasi pada gen p53.

Tiga kemampuan sel diatas menyebabkan hilangnya hubungan dengan *signal* pertumbuhan sel dalam lingkungan, sehingga sel kanker mampu tumbuh terus menerus tidak terbatas. Pertumbuhan tidak terbatas ini disebabkan oleh karena sel-sel kanker mampu mengatasi krisis batas maksimum pertumbuhan yang disebabkan oleh adanya inhibisi kontak. *Senescence* adalah keadaan tidak terjadi pembelahan (*non dividing state*) yang umum terjadi pada sel normal ketika pertumbuhan telah mencapai inhibisi kontak. Keadaan ini terjadi karena pada setiap kali sel mengalami pembelahan akan terjadi pemendekan telomer (*telomer erosion*) dan pada saat panjang telomer mencapai batas ambang (sel mengalami krisis), sel akan berhenti untuk membelah dan selanjutnya diikuti dengan kematian sel (*mortal*). Sel kanker mempunyai kemampuan untuk mengatasi keadaan krisis ini sehingga sel menjadi *immortal*. Mekanismenya melalui upregulasi telomerase, yaitu enzim yang berperan dalam perpanjangan telomere

REFERENSI

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. March 4, 2011. Elsevier Inc.
2. Kim SK, Cho SW. The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Front Pharmacol*. 2022 May 24;13:868695. doi: 10.3389/fphar.2022.868695
3. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier - Health Sciences Division.
4. Rahmawati Selvi. The Role of Oncogene and Tumor Suppressor Gene in Carcinogenesis. JK Unila. 2021. Oktober.
5. Yusuf, K.; Sampath, V.; Umar, S. Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 3110. <https://doi.org/10.3390/ijms24043110>
6. Zhang S, Xiao X, Yi Y, Wang X, Zhu L, Shen Y, Lin D. Tumor initiation and early tumorigenesis : molecular mechanism and interventional targets. *Sig Transduct Target Ther* **9**, 149 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7>
7. Penuntun Praktikum Patologi Anatomi FK UAD.

