

BUKU REFERENSI IMUNITAS & INFLAMASI

Katheline, MD, PhD

Rachmat Hidayat, MD, M.Sc



HM Publisher

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan, HP
081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Inflamasi dan Penyembuhan Luka

Setiap hari orang terpapar lingkungan yang mengandung berbagai macam zat beracun dan mikroorganisme yang berpotensi menular dan menyebabkan penyakit. Tanpa sistem perlindungan yang efisien, sebagian besar individu akan menyerah pada bahaya ini sejak dini. Sistem itu terdiri dari beberapa lapisan yang saling melengkapi dan saling bergantung. Lapisan luar epitel khusus, termasuk kulit dan permukaan mukosa, relatif tahan terhadap sebagian besar bahaya lingkungan dan tahan terhadap infeksi mikroorganisme penyebab penyakit. Jika penghalang epitel rusak, respon lokal dan sistemik yang sangat efisien (**inflamasi**) dimobilisasi untuk membatasi tingkat kerusakan, melindungi terhadap infeksi, dan memulai perbaikan jaringan yang rusak. Penghalang epitel alami dan inflamasi memberikan resistensi dan perlindungan bawaan, yang biasa disebut sebagai **kekebalan bawaan**, juga dikenal sebagai **alami** atau **kekebalan asli**. Inflamasi yang terkait dengan infeksi biasanya memulai proses adaptif yang menghasilkan kekebalan jangka panjang dan sangat efektif terhadap mikroorganisme yang menginfeksi, yang disebut sebagai **imunitas adaptif**, juga dikenal sebagai **didapat** atau **imunitas spesifik**. Kekebalan adaptif relatif lambat untuk berkembang tetapi memiliki memori dan lebih cepat menargetkan dan memusnahkan infeksi kedua dengan mikroorganisme penyebab penyakit tertentu.

Informasi yang disajikan dalam bab ini memperkenalkan komponen dan proses imunitas bawaan dan menetapkan tahapan untuk Bab 8, yang membahas imunitas adaptif. Meskipun inflamasi dan imunitas adaptif memberikan perlindungan, baik penyimpangan genetik atau didapat dalam proses ini dapat menyebabkan penyakit.

Berkurangnya kekebalan bawaan atau adaptif dapat menyebabkan penurunan resistensi yang kritis terhadap infeksi. Inflamasi yang berlebihan atau kekebalan adaptif dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan atau organ normal. Keduanya dapat menyebabkan penyakit yang parah dan berpotensi fatal, contohnya dibahas di Bab 9. Banyak mikroorganisme yang menyebabkan penyakit telah mengembangkan metode untuk melewati sistem perlindungan kita. Ini dibahas dalam Bab 10. Setiap bab dirancang untuk memberikan gambaran umum dan tidak dimaksudkan untuk mencakup semua. Mekanisme protektif terdiri dari sejumlah besar faktor dan sel yang dapat larut dan akan membutuhkan lebih banyak halaman untuk dibahas secara mendetail. Kelas atau kelompok molekul dan sel yang berbeda akan dibahas, tetapi hanya beberapa contoh yang akan dijelaskan secara rinci. Beberapa komponen secara langsung berpartisipasi dalam respons protektif, sedangkan yang lain dirancang untuk membatasi tingkat respons.

Mekanisme Pertahanan Manusia

Imunitas bawaan mencakup dua garis pertahanan: hambatan alami dan inflamasi (Tabel 7.1). **Hambatan alami** meliputi fisik, mekanik, dan biokimia pada permukaan tubuh dan sudah ada sejak lahir untuk mencegah kerusakan oleh zat di lingkungan dan mencegah infeksi oleh mikroorganisme patogen. Jika penghalang permukaan dilanggar, garis pertahanan kedua, **respons inflamasi**, diaktifkan untuk melindungi tubuh dari cedera lebih lanjut, mencegah infeksi pada jaringan yang terluka, dan meningkatkan penyembuhan. Respons inflamasi adalah aktivasi cepat proses biokimia dan seluler yang relatif tidak spesifik, dengan respons serupa yang dimulai terhadap berbagai penyebab kerusakan jaringan.

TABEL 7.1

TINJAUAN PERTAHANAN MANUSIA

KARAKTERISTI K	IMUNITAS BAWAAN		IMUNITAS ADAPTIF (DIDAPAT)
	HAMBATAN	RESPON INFLAMASI	
Tingkat pertahanan	Lini pertama pertahanan melawan infeksi dan cedera jaringan	Lini pertahanan kedua; terjadi sebagai respons terhadap cedera jaringan atau infeksi	Lini pertahanan ketiga; dimulai ketika imunitas bawaan memberi sinyal pada sel kekebalan adaptif
Waktu pertahanan	Konstan	Respons segera	Jeda antara paparan primer terhadap antigen dan respon maksimal; segera melawan paparan sekunder antigen
Spesifisitas	Spesifik	Spesifik luas	Respon sangat spesifik terhadap “antigen”
Sel	Sel epitel	Sel mast, granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil), monosit/makrofag, sel natural killer (NK), platelet, sel endotel	Limfosit T, limfosit B, makrofag, sel dendritik

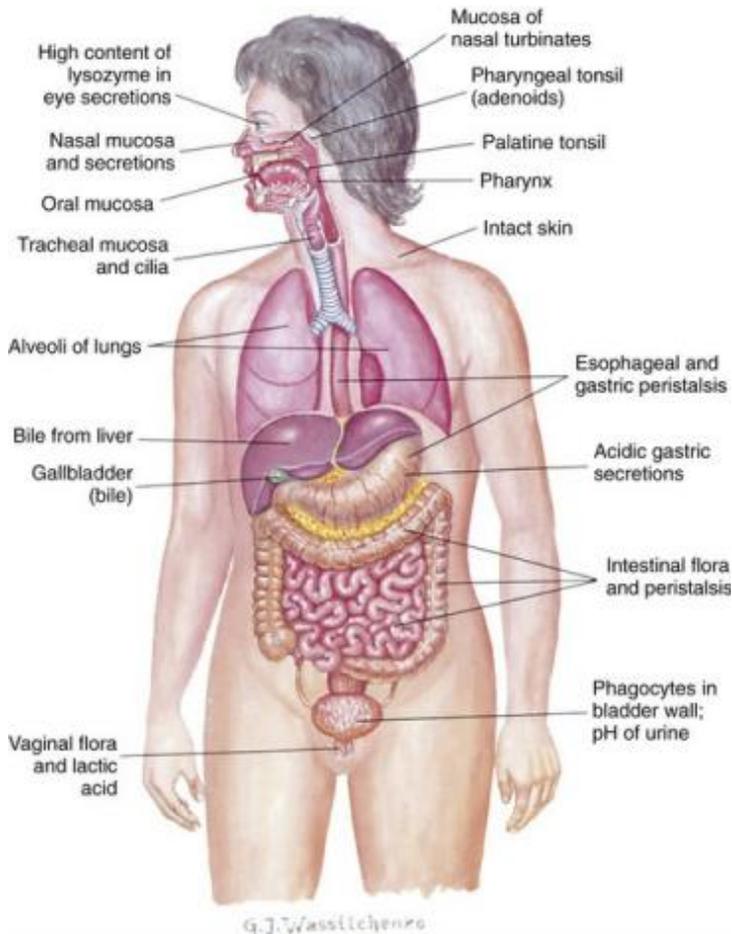
Memori	Tidak ada memori yang terlibat	Tidak ada memori yang terlibat	Memori imunologik spesifik oleh limfosit T dan B
Peptida	Defensin, cathelicidins, koletin, laktoferin, toksin bakteri	Komplemen, faktor pembekuan, kinin	Antibodi, komplemen
Proteksi	Proteksi meliputi hambatan anatomis (mis. kulit dan membran mukosa), sel dan molekul sekretori atau sitokin (mis. lisozim, pH rendah dari abdomen dan urin), dan aktivitas siliar	Proteksi meliputi respon vaskular, komponen seluler (mis. sel mast, neutrofil, makrofag), molekul sekretori atau sitokin dan aktivasi sistem protein plasma	Proteksi meliputi limfosit T dan B teraktivasi, sitokin, an antibodi

Lini Pertahanan Pertama: Sawar Fisik, Kimia, dan Biokimia dan Mikrobioma Normal

Penghalang Fisik dan Mekanik

Penghalang fisik yang melindungi terhadap kerusakan dan infeksi terdiri dari sel-sel epitel yang terkait erat termasuk kulit dan lembaran membran yang melapisi saluran pencernaan, genitourinari, dan pernapasan (Gbr. 7.1). Sel-sel epitel mukosa adalah sambungan yang sangat saling berhubungan yang melarang masuknya mikroorganisme ke dalam jaringan di bawahnya. Pergantian normal sel-sel di situs ini serta mekanisme untuk "mencuci" permukaan secara mekanis dapat menghilangkan banyak mikroorganisme menular dan mencegah tempat tinggal mereka di permukaan epitel. Misalnya, pengelupasan

rutin dan penggantian sel kulit mati juga menghilangkan bakteri yang menempel. Pembersihan mekanis permukaan termasuk muntah dan buang air kecil. Sel goblet saluran pernafasan atas menghasilkan mukus yang melapisi permukaan epitel dan menjebak mikroorganisme yang dikeluarkan oleh silia mirip rambut yang secara mekanis menggerakkan mukus ke atas untuk dikeluarkan melalui batuk atau bersin. Selain itu, suhu rendah pada kulit dan pH rendah pada kulit dan perut umumnya menghambat mikroorganisme, yang sebagian besar lebih menyukai suhu mendekati 37°C (98,6°F) dan pH mendekati netral untuk pertumbuhan yang lebih efisien.



GAMBAR 7.1 Penghalang Tertutup. Saluran pencernaan, pernapasan, dan genitourinari dan kulit membentuk penghalang tertutup antara internal organ dan lingkungan. (Dari Grimes DE: *Infectious diseases*, St Louis, 1991, Mosby.)

Hambatan Biokimia

Permukaan epitel juga memberikan hambatan biokimia dengan mensintesis dan mensekresi zat yang dimaksudkan untuk menjebak

atau menghancurkan mikroorganisme (**bahan kimia yang berasal dari epitel**). Lendir, keringat (atau keringat), air liur, air mata, dan kotoran telinga adalah contoh sekresi biokimia yang dapat menjebak dan membunuh mikroorganisme penyebab penyakit potensial. Kelenjar sebaceous di kulit mengeluarkan asam lemak antibakteri dan antijamur dan asam laktat. Keringat, air mata, dan air liur mengandung enzim (lisozim) yang menyerang dinding sel bakteri gram positif. Sekresi kelenjar ini menghasilkan permukaan kulit yang asam (pH 3 hingga 5), yang merupakan lingkungan yang tidak ramah bagi sebagian besar bakteri.

Sel epitel mengeluarkan susunan protein kompleks yang menghancurkan patogen potensial. **Peptida antimikroba** dengan berat molekul kecil umumnya merupakan polipeptida bermuatan positif yang terdiri dari sekitar 15 hingga 95 asam amino dan dapat dibagi menjadi dua kelas—katelicidin dan defensin—berdasarkan struktur kimia tiga dimensinya. Kedua kelas berada dalam konsentrasi lokal yang sangat tinggi dan beracun bagi beberapa bakteri, jamur, dan virus. **Cathelicidins-heliks** memiliki bentuk linier, dan hanya satu yang saat ini diketahui berfungsi pada manusia. Sebaliknya, sekitar 50 defensin yang berbeda telah diidentifikasi sejauh ini. Semuanya adalah struktur -sheet berantai tiga. Molekul **defensin** mengandung 3 intrachain ikatan disulfida dan dapat dibagi lagi menjadi α (setidaknya 6 diidentifikasi pada manusia) dan jenis β (setidaknya 10 diidentifikasi, tetapi mungkin sampai 40 molekul yang berbeda), tergantung pada bagaimana residu sistein yang terhubung selama pembentukan dari ikatan disulfida. α -defensin sering membutuhkan aktivasi oleh enzim proteolitik, sedangkan β -defensin disintesis dalam bentuk aktif. Bakteri memiliki membran sel bebas kolesterol, yang memungkinkan cathelicidins masuk ke dalam dan mengganggu membran mereka. Mengingat kesamaan dalam muatan kimianya, defensin dapat membunuh bakteri dengan cara yang sama. Bahan

kimia yang sama ini juga dapat berkontribusi pada cara perlindungan lain karena mereka juga diproduksi oleh monosit, makrofag, dan neutrofil, yang merupakan komponen dari respon inflamasi. Cathelicidin disimpan dalam neutrofil, sel mast, dan berbagai sel epitel. α -defensins sangat kaya akan butiran neutrofil dan dapat berkontribusi pada pembunuhan bakteri oleh sel-sel tersebut. Mereka juga ditemukan di sel Paneth yang melapisi usus kecil, di mana mereka melindungi terhadap berbagai mikroorganisme penyebab penyakit. β -defensin ditemukan di sel epitel yang melapisi saluran pernapasan, saluran kemih, dan usus, serta di kulit. Selain sifat antibakteri, β -defensins juga dapat membantu melindungi permukaan epitel dari infeksi human immunodeficiency virus (HIV). Kedua kelas peptida antimikroba juga dapat mengaktifkan sel-sel imunitas bawaan dan adaptif.

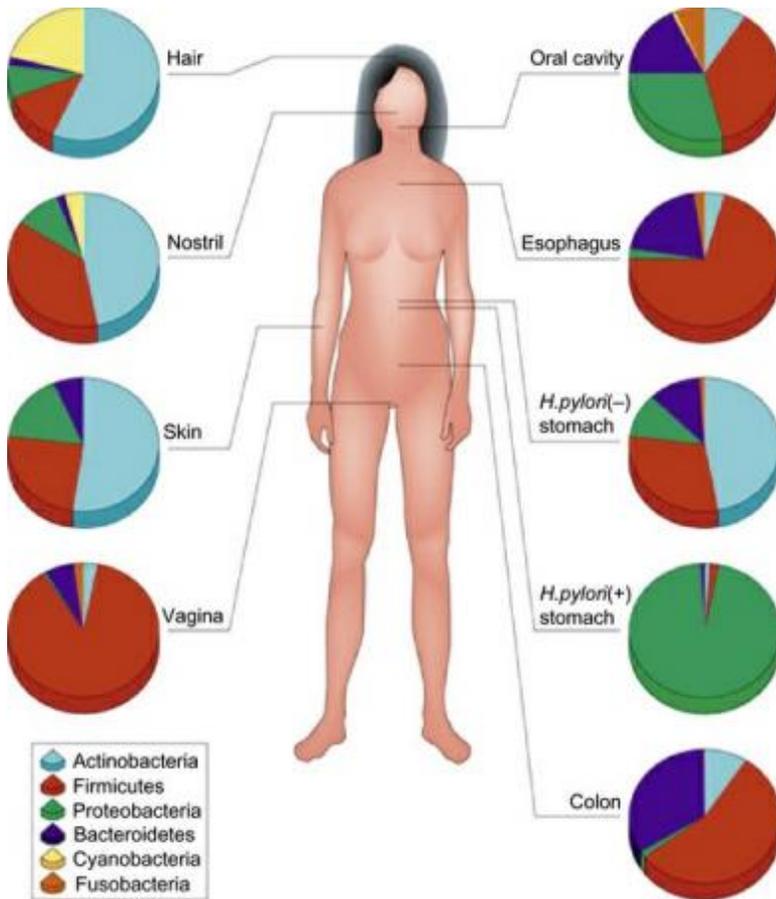
Paru-paru juga memproduksi dan mensekresi keluarga glikoprotein, **kolektor**, yang meliputi protein surfaktan A sampai D dan lektin pengikat mannose. Collectin bereaksi dengan afinitas yang berbeda terhadap karbohidrat dan lipid pada permukaan beragam mikroorganisme patogen. Pengikatan kolektor memfasilitasi pengenalan mikroorganisme oleh makrofag, meningkatkan perlekatan makrofag, fagositosis, dan pembunuhan. **Mannose-binding lectin (MBL)** mengenali gula yang biasa ditemukan pada permukaan mikroba dan merupakan aktivator yang kuat dari sistem protein plasma (pelengkap) yang mengakibatkan kerusakan bakteri atau peningkatan pengenalan oleh makrofag.

Antimikroba epitel lainnya termasuk molekul mirip resistin, protein yang menginduksi bakterisida/permeabilitas, dan lektin antimikroba. **Molekul seperti** resistin ditemukan di sel goblet usus, di mana ia tampaknya melindungi terhadap infeksi cacing. **Protein Bactericidal/permeability-inducing (BPI)** disimpan dalam neutrofil dan epitel usus. Protein BPI secara spesifik bereaksi dengan

lipopolisakarida pada permukaan bakteri gram negatif, mengakibatkan bakteri lisis. **Lektin antimikroba** adalah karbohidrat yang ditemukan di epitel usus dan memiliki aktivitas melawan bakteri gram positif.

Mikrobioma Normal

Permukaan tubuh dikolonisasi oleh spektrum mikroorganisme, **mikrobioma normal**. Setiap permukaan, termasuk kulit dan selaput lendir mata, saluran pencernaan bagian atas dan bawah, uretra, dan vagina, dikolonisasi oleh kombinasi bakteri dan jamur yang unik pada lokasi dan individu tertentu (Gbr. 7.2). Mikroorganisme dalam mikrobioma biasanya tidak menyebabkan penyakit, meskipun beberapa bersifat oportunistik karena dapat menyebabkan penyakit jika integritas permukaan tubuh terganggu atau sistem kekebalan atau inflamasi individu rusak. Hubungan mikrobioma dengan manusia disebut sebagai *komensal* (menguntungkan satu organisme tanpa mempengaruhi yang lain); namun, hubungannya mungkin lebih *mutualistik* (untuk keuntungan kedua organisme). Menggunakan usus besar sebagai contoh, saat lahir usus bagian bawah relatif steril tetapi kolonisasi dengan bakteri dimulai dengan cepat, dengan jumlah, keragaman, dan konsentrasi meningkat secara progresif selama tahun pertama kehidupan. Untuk kepentingan manusia, banyak dari mikroorganisme ini membantu mencerna asam lemak, polisakarida besar, dan zat makanan lainnya; menghasilkan biotin dan vitamin K; dan membantu dalam penyerapan ion, seperti kalsium, besi, dan magnesium.



GAMBAR 7.2 Mikrobioma Manusia. Komposisi tingkat filum mikrobiota manusia yang bervariasi di setiap lokasi. (Dari Cho I, Blaser MJ: *Nat Rev Genet* 13:260–270, 2012.)

Bakteri ini berkontribusi pada perlindungan bawaan tubuh manusia terhadap mikroorganisme patogen di usus besar. Mereka bersaing dengan patogen untuk nutrisi dan memblokir perlekatan pada epitel. Anggota mikrobioma normal juga menghasilkan bahan kimia (amonia, fenol, indoles, dan bahan beracun lainnya) dan protein beracun (*bakteriosin*) yang menghambat kolonisasi oleh

mikroorganisme patogen. Pengobatan jangka panjang dengan spektrum antibiotik luas dapat mengubah mikrobioma usus normal, menurunkan aktivitas protektifnya, dan menyebabkan pertumbuhan berlebih dari mikroorganisme patogen oportunistik, seperti ragi *Candida albicans* atau bakteri *Clostridium difficile* (pertumbuhan berlebih dapat menyebabkan kolitis pseudomembran, infeksi). dari usus besar). Selain itu, mikrobioma usus yang normal membantu melatih sistem imun adaptif dengan menginduksi pertumbuhan jaringan limfoid terkait usus (tempat sel-sel sistem imun adaptif berada) dan pengembangan sistem imun adaptif lokal dan sistemik.

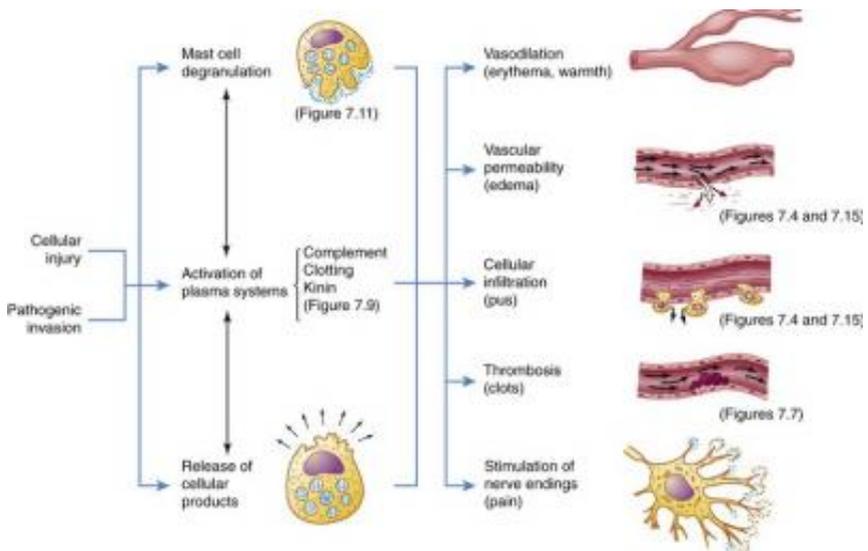
Bakteri *Lactobacillus* adalah konstituen utama dari mikrobioma vagina normal pada wanita sehat: setidaknya 22 spesies berbeda *Lactobacillus* yang telah diidentifikasi dalam mikrobioma vagina, dengan 4 di antaranya diwakili secara dominan. Mikroorganisme ini menghasilkan berbagai bahan kimia (misalnya, hidrogen peroksida, asam laktat, bakteriosin) yang membantu mencegah infeksi vagina dan saluran kemih oleh bakteri dan ragi lain. Pengobatan antibiotik jangka panjang dapat mengurangi kolonisasi *Lactobacillus* dan meningkatkan risiko infeksi urologi atau vagina, seperti vaginosis.

Mikroorganisme oportunistik biasanya dikendalikan oleh sistem kekebalan bawaan dan adaptif dan berkontribusi pada pertahanan tubuh manusia. Misalnya, *Pseudomonas aeruginosa* adalah anggota mikrobioma normal kulit dan menghasilkan racun yang melindungi terhadap infeksi stafilokokus dan bakteri lainnya. Namun, luka bakar yang parah membahayakan integritas kulit dan dapat menyebabkan infeksi pseudomonal sistemik yang mengancam jiwa.

Lini Pertahanan Kedua: Inflamasi

Sementara hambatan fisik dan kimia dari sistem kekebalan bawaan relatif statis, **inflamasi** program untuk merespons kerusakan sel atau

jaringan, apakah jaringan yang rusak itu septik (terkontaminasi dengan mikroorganisme) atau steril. **Respon inflamasi** adalah inisiasi cepat dan sistem interaktif sistem humoral (larut dalam darah) dan seluler yang dirancang untuk membatasi tingkat kerusakan jaringan, menghancurkan mikroorganisme menular, memulai respon imun adaptif, dan memulai proses penyembuhan (Gambar.7.3). Respon inflamasi (1) terjadi pada jaringan dengan suplai darah (vaskularisasi); (2) diaktifkan dengan cepat (dalam hitungan detik) setelah kerusakan terjadi; (3) tergantung pada aktivitas *komponen seluler dan kimia*, termasuk protein plasma; dan (4) tidak *spesifik*, artinya terjadi dengan cara yang kurang lebih sama terlepas dari jenis stimulusnya atau apakah paparan terhadap stimulus yang sama telah terjadi di masa lalu.

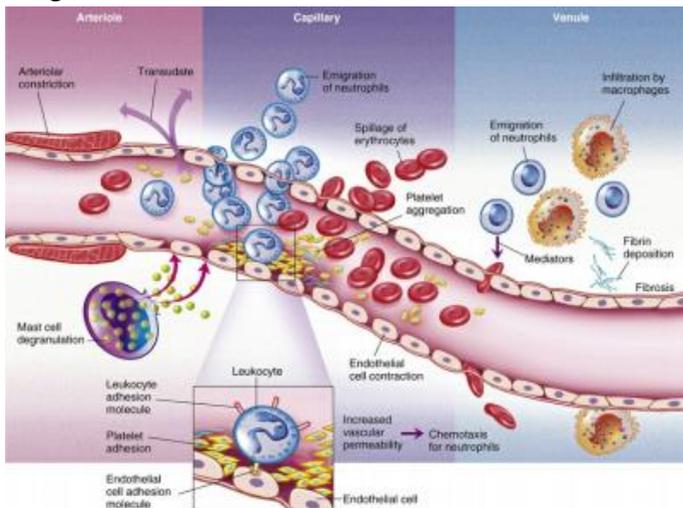


GAMBAR 7.3 Respon Inflamasi Akut. Inflamasi biasanya diprakarsai oleh cedera seluler, yang mengakibatkan degranulasi sel mast, aktivasi tiga sistem plasma, dan pelepasan subseluler komponen dari sel yang rusak. Sistem ini saling bergantung, sehingga induksi satu (misalnya, degranulasi sel mast) dapat mengakibatkan aktivasi dua lainnya. Hasilnya adalah perkembangan mikroskopis perubahan di tempat yang meradang,

serta klinis yang khas manifestasinya. Angka-angka gambar mengacu pada orang-orang di mana informasi yang lebih rinci dapat ditemukan pada bagian dari respon.

Respon Vaskular

Hampir semua cedera pada jaringan vaskularisasi akan mengaktifkan inflamasi. Cedera dapat terjadi karena berbagai penyebab termasuk infeksi atau nekrosis (misalnya, trauma, kekurangan oksigen [iskemia], kekurangan nutrisi, defek genetik atau kekebalan, cedera kimia, benda asing, suhu ekstrem, radiasi pengion). Gejala klasik inflamasi akut termasuk *kemerahan* (eritema), *panas*, *pembengkakan* (edema), dan *nyeri*. Tetrad ini mewakili "tanda utama inflamasi" dan diidentifikasi pada abad pertama oleh seorang penulis Romawi, Celsus. Tanda kelima ditambahkan kemudian: *hilangnya fungsi*. Secara mikroskopis, perubahan inflamasi dapat dilihat pada tingkat vaskular (Gbr. 7.4). Tiga perubahan karakteristik dalam mikrosirkulasi (arterioler, kapiler, dan venula) di dekat lokasi cedera adalah sebagai berikut:



GAMBAR 7.4 Urutan Kejadian dalam Respon Inflamasi Akut. Lihat teks untuk detailnya.

1. Vasodilatasi (peningkatan ukuran pembuluh darah) menyebabkan kecepatan darah lebih lambat dan meningkatkan aliran darah ke tempat yang terluka.
2. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah (pembuluh darah menjadi keropos akibat kontraksi sel endotel) dan kebocoran cairan keluar pembuluh darah (eksudasi) menyebabkan pembengkakan (edema) pada tempat cedera; saat plasma bergerak keluar, darah dalam mikrosirkulasi menjadi lebih kental dan mengalir lebih lambat, dan peningkatan aliran darah dan peningkatan konsentrasi sel darah merah di tempat inflamasi menyebabkan peningkatan kemerahan (eritema) dan kehangatan lokal.
3. Sel darah putih menempel pada dinding bagian dalam pembuluh darah, dan mereka bermigrasi melalui sambungan yang membesar antara sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah ke jaringan sekitarnya (diapedesis).

Efek inflamasi terlihat dalam hitungan detik. Pertama, arteriol di dekat tempat infeksi atau cedera menyempit sebentar. Vasodilatasi kemudian menyebabkan kecepatan darah lebih lambat dan meningkatkan aliran darah lokal ke tempat cedera. Peningkatan aliran dan permeabilitas kapiler mengakibatkan kebocoran plasma dari pembuluh darah, menyebabkan edema pada jaringan sekitarnya. Saat plasma bergerak keluar, darah yang tersisa di mikrosirkulasi mengalir lebih lambat dan menjadi lebih kental. Peningkatan aliran darah dan peningkatan konsentrasi sel darah merah di tempat inflamasi menyebabkan peningkatan lokal kehangatan dan kemerahan. Leukosit menempel pada dinding pembuluh darah. Pada saat yang

sama, mediator biokimia (misalnya, histamin, bradikinin, leukotrien, prostaglandin) merangsang sel-sel endotel yang melapisi kapiler dan venula untuk menarik kembali, menciptakan ruang di persimpangan antara sel, memungkinkan leukosit dan plasma untuk memasuki jaringan sekitarnya (intercellular junctions). dijelaskan dalam Bab 1).

Setiap perubahan karakteristik yang terkait dengan inflamasi adalah akibat langsung dari aktivitas dan interaksi sejumlah bahan kimia dan komponen seluler yang ditemukan dalam darah dan jaringan. Perubahan vaskular mengantarkan leukosit (terutama neutrofil), protein plasma, dan mediator biokimia lainnya ke tempat cedera di mana mereka bekerja bersama.

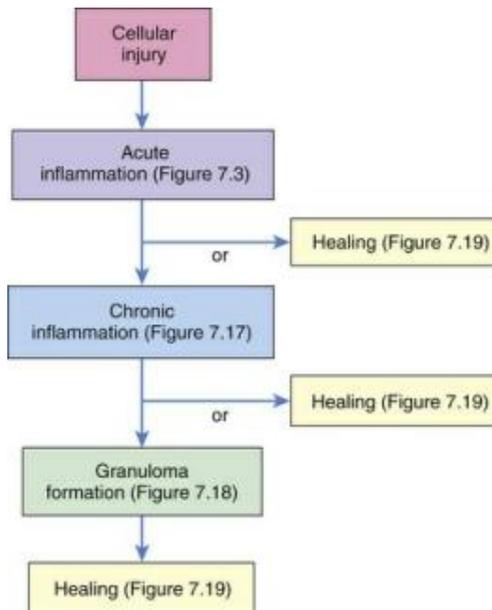
Manfaat inflamasi meliputi:

1. Pencegahan infeksi dan kerusakan lebih lanjut dengan mengkontaminasi mikroorganisme melalui masuknya cairan untuk mengencerkan racun yang dihasilkan oleh bakteri dan dilepaskan dari sel-sel yang sekarat, masuknya dan aktivasi sistem protein plasma yang membantu menghancurkan dan mengandung bakteri (misalnya, sistem komplemen, sistem pembekuan), dan masuknya sel (misalnya, neutrofil, makrofag) yang "memakan" dan menghancurkan puing-puing seluler dan agen infeksi.
2. Pembatasan dan kontrol proses inflamasi melalui masuknya sistem protein plasma (misalnya, sistem pembekuan), enzim plasma, dan sel (misalnya, eosinofil) yang mencegah respon inflamasi menyebar ke area jaringan yang sehat.
3. Interaksi dengan komponen sistem imun adaptif untuk memperoleh respons yang lebih spesifik terhadap patogen yang mencemari melalui masuknya makrofag dan limfosit.
4. Persiapan area cedera untuk penyembuhan melalui pembuangan produk bakteri, sel mati, dan produk inflamasi lainnya (misalnya, melalui saluran melalui epitel atau

drainase oleh pembuluh limfatik) dan inisiasi mekanisme penyembuhan dan perbaikan.

Cairan ekstrasvaskular dan debris yang menumpuk di tempat yang meradang dikeluarkan oleh pembuluh limfatik. Proses ini juga memfasilitasi pengembangan imunitas adaptif karena antigen mikroba dalam cairan limfatik melewati kelenjar getah bening, di mana mereka mengaktifkan limfosit B dan T. (Proses ini dibahas dalam Bab 8, dan sistem limfatik dijelaskan dalam Bab 28.) Pembuluh limfatik dapat mengalami inflamasi sekunder. Limfangitis pembuluh limfa dan limfadenitis kelenjar getah bening, yang menjadi hiperplastik, membesar dan sering kali terasa nyeri.

Inflamasi dan perbaikan dapat dibagi menjadi beberapa fase (Gbr. 7.5). Karakteristik respon inflamasi awal (yaitu, akut) berbeda dari respon selanjutnya (yaitu, kronis), dan setiap fase melibatkan mediator biokimia yang berbeda dan sel yang berfungsi bersama. Respon inflamasi akut berlangsung singkat; yaitu, berlanjut hanya sampai ancaman langsung terhadap tuan rumah dihilangkan. Ini biasanya memakan waktu 8 hingga 10 hari dari awal hingga penyembuhan. (Mekanisme cedera seluler dijelaskan dalam Bab 2.)

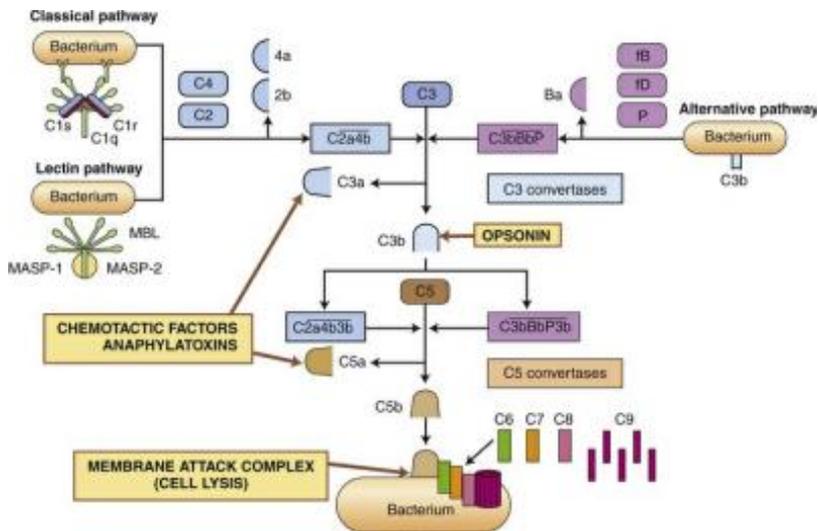


GAMBAR 7.5 Fase Inflamasi. Cedera seluler menyebabkan inflamasi akut dan dapat mengakibatkan resolusi dan penyembuhan situs cedera atau dapat berkembang menjadi inflamasi kronis. Inflamasi kronis pada gilirannya dapat menyebabkan penyembuhan atau berkembang menjadi granuloma. Langkah terakhir dari proses inflamasi biasanya penyembuhan dan rekonstruksi jaringan yang rusak. Angka-angka gambar mengacu pada orang-orang di mana informasi lebih rinci tentang bagian dari proses dapat ditemukan.

Sistem Protein Plasma

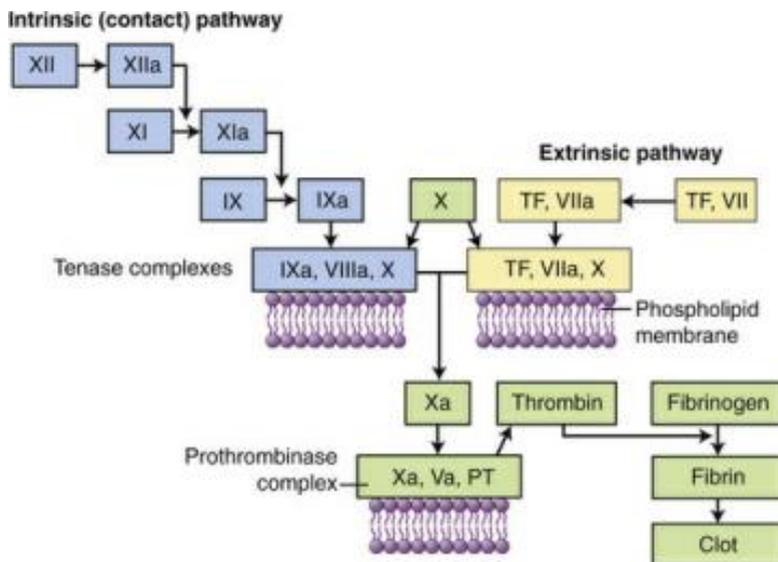
Tiga kunci **sistem protein plasma** penting untuk respon inflamasi yang efektif. Ini adalah sistem komplemen, sistem pembekuan, dan sistem kinin (Gambar 7.6, 7.7, dan 7.8, masing-masing). Meskipun setiap sistem memiliki peran unik dalam inflamasi, mereka juga memiliki banyak kesamaan. Setiap sistem terdiri dari beberapa protein dalam darah. Untuk mencegah aktivasi dalam situasi yang tidak perlu, setiap protein biasanya dalam bentuk tidak aktif. Beberapa protein adalah enzim yang beredar dalam bentuk tidak aktif sebagai

proenzim. Setiap sistem mengandung beberapa protein yang dapat diaktifkan pada awal inflamasi. Aktivasi komponen pertama dari suatu sistem menghasilkan aktivasi berurutan dari komponen lain, yang mengarah ke fungsi biologis yang membantu melindungi individu. Aktivasi berurutan ini disebut sebagai *kaskade*. Jadi, kita mengacu pada kaskade komplemen, kaskade pembekuan, atau kaskade kinin. Dalam beberapa kasus, aktivasi protein mungkin mengharuskannya dipotong secara enzimatik menjadi dua bagian atau fragmen dengan ukuran berbeda. Biasanya fragmen yang lebih besar melanjutkan kaskade dengan mengaktifkan komponen berikutnya, dan fragmen yang lebih kecil sering kali memiliki aktivitas biologis yang kuat untuk memicu inflamasi.



GAMBAR 7.6 Jalur Aktivasi Kaskade Pelengkap. Sistem komplemen diaktifkan oleh tiga jalur: jalur klasik, jalur lektin, dan jalur alternatif. Selama aktivasi, banyak komponen komplemen dipecah menjadi fragmen (2b, 4a, Ba, C3a, dan C5a). Fragmen yang lebih kecil sering kali memiliki aktivitas biologis yang kuat dan dapat berfungsi sebagai faktor kemotaktik dan anafilatoksin teraktivasi yang lebih besar. Fragmen biasanya diubah menjadi enzim aktif (ditunjukkan dengan bilah di atas nama) dan

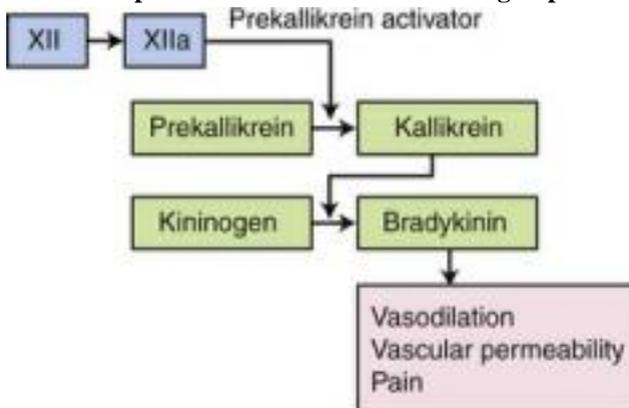
membentuk kompleks dengan komponen tambahan dalam kaskade. Jalur klasik biasanya diaktifkan oleh kompleks antigen-antibodi melalui komponen C1, yang terdiri dari C1q dan dua molekul C1r dan C1s. Seperti yang ditunjukkan, C1q harus secara bersamaan mengikat dua molekul antibodi (ditunjukkan oleh struktur berbentuk Y). Jalur lektin diaktifkan oleh mannose-binding lectin (*MBL*), yang mengikat dua pola molekul terkait patogen yang kaya mannose pada permukaan bakteri. *MBL* mengandung dua enzim terkait, *MASP-1* dan *MASP-2*, dan berfungsi dengan cara yang mirip dengan C1. C1 dan *MBL* masing-masing mengaktifkan komponen komplemen C4 dan C2. Jalur alternatif diaktifkan oleh banyak agen, seperti polisakarida bakteri, yang mengikat dan menstabilkan C3b, yang dihasilkan oleh pemecahan normal C3 dalam darah. C3b membentuk tempat pengikatan faktor B (*fB*), yang diaktifkan oleh faktor D (*fD*) menjadi Bb dan fragmen kecil Ba. Properdin (*P*) membantu menstabilkan kompleks. Setiap jalur menghasilkan konvertase C3 dan C5, yang merupakan kompleks aktif enzim yang masing-masing mengaktifkan C3 dan C5. C3b yang dihasilkan oleh C3 convertase dapat berfungsi sebagai opsonin. C5b memulai kumpulan kompleks serangan membran (*MAC*), yang menghasilkan beberapa molekul C9 yang membentuk pori di membran bakteri.



GAMBAR 7.7 Kaskade Koagulasi. Pembekuan diaktifkan melalui dua jalur:

jalur intrinsik (kontak) dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik diprakarsai oleh aktivasi faktor Hageman (*XII*) menjadi *XIIa* (faktor yang diaktifkan adalah enzim dan ditunjukkan dengan huruf kecil *a*). Aktivasi berurutan komponen jalur intrinsik lainnya menghasilkan pembentukan kompleks *IXa*, *VIIIa*, dan *X*. Jalur ekstrinsik diaktifkan oleh paparan faktor jaringan (*TF*) selama kerusakan jaringan. Kompleks *TF* dengan faktor *VII*, yang diaktifkan (*VIIa*) dan membentuk kompleks dengan faktor *X* (*TF*, *VIIa*, *X*). Kompleks jalur intrinsik dan ekstrinsik keduanya bergantung pada kalsium, terbentuk pada membran fosfolipid yang kaya akan fosfatidilserin, dan memiliki aktivitas "tenase" (dapat mengaktifkan faktor *X* menjadi *Xa*). Faktor *X* memulai jalur umum di mana kompleks *Xa* dengan *Va* dan protrombin (*PT*), dengan kalsium dan membrane fosfolipid, untuk membentuk protrombinase aktif (mengaktifkan protrombin menjadi trombin). Trombin adalah enzim yang memotong fibrinogen dengan berat molekul tinggi menjadi molekul fibrin.

Fibrin berpolimerisasi untuk membentuk gumpalan.



GAMBAR 7.8 Kaskade Plasma Kinin. Jalur kinin diaktifkan oleh faktor *XIIa* dari sistem pembekuan, yang berfungsi sebagai enzim (aktivator prekallikrein) untuk mengubah prekallikrein menjadi kalikrein. Kallikrein yang aktif secara enzimatik mengubah kininogen menjadi bradikinin.

Sistem Komplemen

Sistem **komplemen** terdiri dari beberapa protein plasma (kadang-kadang disebut *komponen komplemen*) yang bersama-sama merupakan sekitar 10% dari total protein serum yang beredar. Aktivasi

sistem komplemen menghasilkan beberapa faktor yang dapat menghancurkan patogen secara langsung dan dapat mengaktifkan atau berkolaborasi dengan komponen lain dari respon imun bawaan dan adaptif. Faktor-faktor yang dihasilkan selama aktivasi sistem komplemen adalah salah satu pertahanan tubuh yang paling kuat, terutama melawan infeksi bakteri.

Aktivasi sistem komplemen dapat dicapai dalam tiga jalur berbeda, yang semuanya berkumpul di jalur komponen ketiga (C3):

1. **Jalur klasik:** diaktifkan oleh protein sistem imun adaptif (antibodi) yang terikat pada target spesifiknya (antigen)
2. **Jalur lektin:** diaktifkan oleh karbohidrat bakteri yang mengandung mannose
3. **Jalur alternatif:** diaktifkan oleh bakteri gram negatif dan polisakarida dinding sel jamur

Rute utama dimana **kaskade komplemen** dapat diaktifkan ditunjukkan pada Gambar 7.6.

Aktivasi *jalur klasik* dimulai dengan aktivasi protein komplemen C1 dan didahului dengan pembentukan kompleks antara antigen dan antibodi untuk membentuk **kompleks antigen-antibodi (kompleks imun)** (dibahas pada Bab 8). Antigen mungkin merupakan komponen kimia unik dari permukaan bakteri atau mikroorganisme lainnya. Kebanyakan patogen mengekspresikan banyak antigen; oleh karena itu, beberapa antibodi biasanya terikat dalam kompleks. Komponen pertama dari kaskade komplemen klasik, C1, memiliki enam situs yang dapat berikatan dengan antibodi, dan aktivasi yang efisien dari kaskade komplemen biasanya memerlukan pengikatan C1 secara bersamaan ke setidaknya dua molekul antibodi. Kompleks yang dibentuk oleh ikatan komplemen antigen-antibodi ditunjukkan pada Gambar 7.6. C1 adalah kompleks makromolekul yang terdiri dari C1q dan dua molekul masing-masing C1r dan C1s. Perubahan konformasi pada C1 menghasilkan molekul yang aktif secara enzimatik yang

substratnya adalah C4 dan C2. Kompleks yang dihasilkan dari interaksi C1, C4, dan C2 menggunakan C3 sebagai substrat, menghasilkan produksi C3a dan C3b. Kompleks yang memiliki C3 sebagai substrat umumnya disebut sebagai **C3 convertase**. Penambahan C3b ke kompleks mengubah spesifisitas substrat menjadi C5, menghasilkan konversi C5 menjadi C5a dan C5b. Kompleks yang memiliki C5 sebagai substrat umumnya disebut **C5 convertase**. Jadi aktivasi C1 memulai aktivasi enzimatik sekuensial dari semua komponen lain dari jalur klasik, yang pada akhirnya menghasilkan aktivasi C5. Jalur klasik juga dapat diaktifkan pada tingkat yang lebih rendah oleh molekul biologis selain antibodi, termasuk heparin (molekul bermuatan yang mencegah pembekuan), asam deoksiribonukleat (DNA) atau asam ribonukleat (RNA), dan protein C-reaktif, yang meningkat dalam darah selama inflamasi.

Bahkan dalam kondisi normal sejumlah kecil C3 yang bersirkulasi secara spontan dipecah menjadi C3b dan C3a oleh sejumlah enzim alami dalam darah. Tingkat aktivasi spontan C3 umumnya sangat rendah, dan C3b siap diinaktivasi oleh protein regulator komplemen dalam darah (misalnya, faktor H dan faktor I). Namun, bahan yang dihasilkan oleh beberapa mikroorganisme menular (misalnya, lipopolisakarida [endotoksin] pada permukaan bakteri, karbohidrat dinding sel ragi [zymosans]) dapat mengikat C3b yang diproduksi secara alami dan melindunginya dari inaktivasi. Ini akan memulai aktivasi *jalur komplemen alternatif*. C3b yang terikat pada produk bakteri dapat bereaksi dengan komponen lain yang terjadi secara normal, faktor B. Kompleks C3b dan faktor B dikenali oleh suatu enzim, faktor D, yang mengaktifkan faktor B, menghasilkan faktor Bb. Kompleks C3b/Bb yang dihasilkan sangat tidak stabil kecuali jika berikatan dengan properdin (P). Kompleks C3b/Bb/P adalah konvertase C3 yang menghasilkan C3b lebih lanjut, menghasilkan

kompleks C3b/Bb/P/C3b yang merupakan konvertase C5, yang mengaktifkan C5.

Jalur *lektin* mirip dengan jalur klasik tetapi tidak bergantung pada antibodi. Ini diaktifkan oleh protein plasma yang disebut *mannose-binding lectin (MBL)*. MBL mirip dengan C1q dan mengikat polisakarida bakteri yang mengandung karbohidrat mannose dan mengaktifkan komplemen melalui dua protease serin terkait MBL (MASP-1 dan MASP-2) yang menggantikan C1r dan C1s dan mengaktifkan C4 dan C2 untuk membuat C3 convertase.⁹ Dengan demikian, agen infeksius yang tidak mengaktifkan jalur alternatif mungkin rentan untuk melengkapinya melalui jalur lektin.

Setelah aktivasi C5, kaskade berlanjut melalui komponen terminal C6, C7, C8, dan C9. Komponen C5b hingga C9 berkumpul untuk membentuk komplekskompleks (*serangan membran*, atau *MAC*) yang mampu menciptakan pori-pori di membran sel dan memungkinkan masuknya air dan ion dan pada akhirnya dapat mengakibatkan **lisis sel**.

Hasil terpenting dari aktivasi komplemen adalah produksi fragmen selama aktivasi C4, C2, C3, dan C5. Fragmen C4a, C2b, C3a, dan C5a merupakan molekul larut dan berbobot rendah yang berkontribusi dalam cara lain untuk respon inflamasi. C2b mempengaruhi otot polos, menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. C3a dan C5a, dan sampai batas tertentu C4a, adalah **anafilatoksin**; yaitu, mereka yang menginduksi cepat **degranulasi sel mast yang** (pelepasan isi granular) dan pelepasan histamin (lihat Gambar 7.12), menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. C5a adalah faktor kemotaksis utama untuk neutrofil. C3a kira-kira 100 kali lebih kuat dalam aktivitas kemotaktik dan anafilaksis. **Faktor kemotaktik** adalah zat biokimia yang menarik leukosit ke lokasi inflamasi.

Fungsi ganda dari faktor kemotaktik dan anafilatoksin tidak diperlukan secara bersamaan atau pada tingkat yang sama. Aktivitas

anafilatoksik diperlukan pada awal inflamasi dan terjadi di dekat tempat inflamasi untuk menginduksi degranulasi sel mast lokal dan untuk meningkatkan jumlah mediator terlarut yang tersedia untuk meningkatkan permeabilitas vaskular dan vasodilatasi. Aktivitas kemotaktik, di sisi lain, diperlukan untuk periode yang lebih lama dan terjadi di bagian distal tempat inflamasi untuk menarik leukosit dari sirkulasi. Oleh karena itu bermanfaat untuk respon inflamasi yang efektif untuk membatasi kisaran aktivitas anafilaksis sementara memungkinkan aktivitas kemotaktik yang luas. Sebuah enzim plasma, sebuah **carboxypeptidase**, menghilangkan arginin terminal pada peptida C3a dan C5a, sehingga menghasilkan “C3a desArg” dan “C5a desArg,” masing-masing, yang tidak aktif sebagai anafilatoksin tetapi mempertahankan aktivitas kemotaktik. Dengan demikian aktivitas kemotaktik dipertahankan, sementara tidak menginduksi degranulasi sel mast distal yang akan menghasilkan pembesaran yang cukup besar dari respon inflamasi yang merugikan jaringan sehat di sekitarnya.

C3b melekat pada permukaan mikroorganisme patogen dan berfungsi sebagai opsonin yang efisien. **Opsonin** adalah molekul yang "menandai" mikroorganisme untuk dihancurkan oleh sel-sel sistem inflamasi (terutama neutrofil dan makrofag). C3b pada permukaan sel juga dapat dipecah oleh beberapa enzim dalam darah menjadi fragmen tidak aktif (misalnya, iC3b), yang mempertahankan aktivitas opsonik.

Singkatnya, kaskade komplemen dapat diaktifkan oleh setidaknya tiga cara yang berbeda, dan produknya memiliki empat fungsi: (1) aktivitas anafilaksis yang mengakibatkan degranulasi sel mast (C3a, C3b), (2) kemotaksis leukosit (C5a), (3) opsonisasi (C3b), dan (4) lisis sel (C5b-C9, MAC).

Sistem Pembekuan

Sistem pembekuan (koagulasi) adalah sekelompok protein plasma yang, ketika diaktifkan secara berurutan, membentuk bekuan darah di tempat yang terluka atau meradang. Bekuan darah adalah jalinan untaian protein (fibrin) yang mengandung trombosit (penggagas seluler utama pembekuan) dan menjebak sel-sel lain, seperti eritrosit, fagosit, dan mikroorganisme. Ini (1) mencegah penyebaran infeksi ke jaringan yang berdekatan, (2) menjebak mikroorganisme dan benda asing di tempat inflamasi untuk dihilangkan oleh sel-sel infiltrasi (misalnya, neutrofil dan makrofag), (3) membentuk gumpalan yang menghentikan pendarahan, dan (4) menyediakan kerangka kerja untuk perbaikan dan penyembuhan di masa depan. Substansi utama dalam jalinan protein tidak larut yang disebut *fibrin* ini adalah yang merupakan produk akhir dari **kaskade koagulasi**.

Sistem pembekuan dapat diaktifkan oleh banyak zat yang dilepaskan selama cedera jaringan dan infeksi, termasuk kolagen, proteinase, kalikrein, dan plasmin, serta oleh produk bakteri seperti endotoksin. Seperti kaskade komplemen, kaskade koagulasi dapat diaktifkan melalui jalur konvergen yang berbeda (lihat Gambar 7.7). Jalur faktor jaringan (ekstrinsik) diaktifkan oleh faktor jaringan (TF) (juga disebut *tromboplastin jaringan*) yang dilepaskan oleh sel-sel endotel yang rusak di pembuluh darah dan bereaksi dengan faktor VII (VIIa) yang diaktifkan. Jalur intrinsik (kontak) diaktifkan ketika dinding pembuluh darah rusak dan **faktor Hageman (faktor XII)** dalam plasma kontak dengan zat subendotel yang bermuatan negatif. Jalur berkumpul di faktor X. Aktivasi faktor X memulai jalur umum yang mengarah ke aktivasi fibrin yang berpolimerisasi untuk membentuk bekuan fibrin. Sistem koagulasi dibahas secara lebih rinci dan diilustrasikan lagi pada Bab 28.

Seperti halnya sistem komplemen, aktivasi sistem pembekuan menghasilkan fragmen protein yang meningkatkan respons inflamasi. Dua fibrinopeptida dengan berat molekul rendah, A dan B, dilepaskan

dari fibrinogen ketika fibrin diproduksi. Kedua fibrinopeptida (terutama fibrinopeptida B) adalah kemotaktik untuk neutrofil dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sel endotel dengan meningkatkan efek bradikinin (terbentuk dari sistem kinin).

Sistem Kinin

Sistem protein plasma ketiga, **sistem kinin**, meningkatkan inflamasi dalam beberapa cara. Produk utama dari sistem kinin adalah **bradikinin**, yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah, bekerja dengan prostaglandin untuk merangsang ujung saraf dan menginduksi rasa sakit, menyebabkan kontraksi sel otot polos, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan dapat meningkatkan kemotaksis leukosit (lihat Gambar 7.3). Bradikinin menginduksi kontraksi otot polos lebih lambat daripada histamin dan, bersama dengan prostaglandin seri E, mungkin bertanggung jawab untuk retraksi sel endotel dan peningkatan permeabilitas vaskular pada fase inflamasi selanjutnya (retraksi sel endotel ditunjukkan pada Gambar. 7.4 dan 7.16).

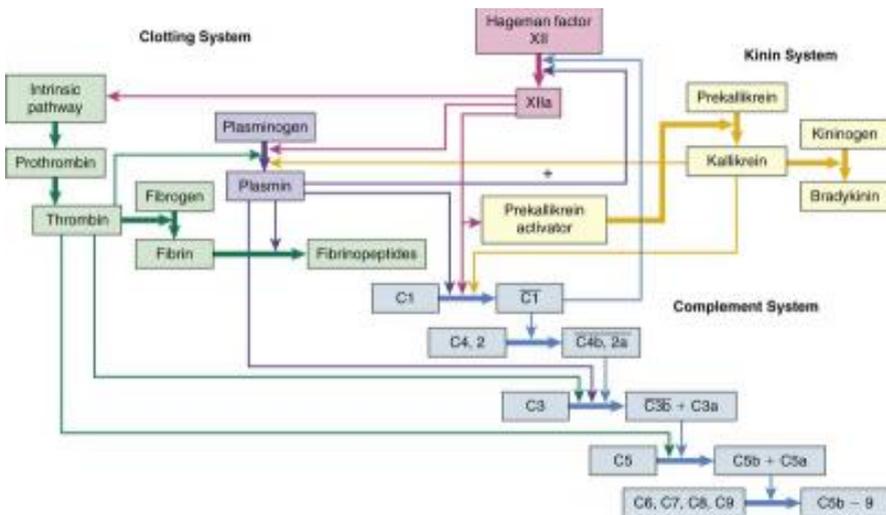
Sistem kinin diaktifkan oleh stimulasi **kaskade kinin plasma** (lihat Gambar 7.8). Konversi prekallikrein plasma menjadi kalikrein diinduksi oleh *aktivator prekallikrein*, yang identik dengan faktor XIIa (produk yang dihasilkan dari aktivasi faktor Hageman —faktor XII) dari kaskade pembekuan. Kallikrein kemudian mengubah kininogen menjadi bradikinin. Meskipun kaskade kinin plasma merupakan salah satu jalur yang mengarah pada produksi bradikinin, kallikrein jaringan dalam air liur, keringat, air mata, urin, dan feses menyediakan sumber lain untuk mediator inflamasi ini. Kallikrein jaringan ini mengubah kininogen serum menjadi kallidin, juga dikenal sebagai *Lys-bradikinin*, yang dapat diubah menjadi bradikinin oleh aminopeptidase plasma. Untuk membatasi luasnya inflamasi, kinin

dengan cepat didegradasi oleh **kininase** yang enzimatik dalam plasma dan jaringan.

Kontrol dan Interaksi Sistem Protein Plasma

Ketiga sistem protein plasma sangat interaktif sehingga aktivasi satu sistem menghasilkan produksi sejumlah besar zat aktif biologis yang sangat kuat yang selanjutnya mengaktifkan sistem lain (Gbr. 7.9). Kontrol yang sangat ketat dari proses ini sangat penting karena dua alasan:

1. Proses inflamasi sangat penting untuk kelangsungan hidup individu; dengan demikian, aktivasi yang efisien harus dijamin terlepas dari penyebab cedera jaringan.
2. Mediator biokimia yang dihasilkan selama proses ini sangat kuat dan berpotensi merugikan individu, dan tindakannya harus dibatasi secara ketat pada jaringan yang terluka atau terinfeksi.



GAMBAR 7.9 Interaksi antara Sistem Komplemen, Pembekuan, dan Kinin.

Panah berwarna tebal menunjukkan aktivasi faktor dalam suatu sistem.

Panah berwarna tipis menunjukkan interaksi antar sistem.

Berbagai mekanisme tersedia untuk *mengaktifkan* atau *menonaktifkan* (*mengatur*) sistem protein plasma ini. Misalnya, plasma yang memasuki jaringan selama inflamasi (edema) mengandung enzim yang menghancurkan mediator inflamasi. **Carboxypeptidase** menonaktifkan aktivitas anafilaksis C3a dan C5a, dan kininase mendegradasi kinin. **Histaminase** mendegradasi histamin dan kallikrein dan menurunkan respon inflamasi.

Pembentukan bekuan darah juga mengaktifkan **sistem fibrinolitik** yang dirancang untuk membatasi ukuran bekuan dan mengeluarkan bekuan setelah perdarahan berhenti. Trombin mengaktifkan **plasminogen** dalam darah untuk membentuk enzim plasmin. Aktivitas utama **plasmin** adalah mendegradasi polimer fibrin dalam bekuan. Namun, plasmin juga dapat mengaktifkan kaskade komplemen melalui komponen C1, C3, dan C5 dan kaskade kinin dengan mengaktifkan faktor XII dan memproduksi aktivator prekallikrein. Aktivasi faktor Hageman memiliki empat efek yang mempengaruhi ketiga sistem protein plasma:

1. Aktivasi kaskade pembekuan melalui faktor XI
2. Kontrol pembekuan melalui konversi proaktivator plasminogen menjadi aktivator plasminogen, menghasilkan generasi plasmin
3. Aktivasi sistem kinin dengan mengaktifkan faktor Hageman (aktivator prekallikrein)
4. Aktivasi C1 dalam kaskade komplemen

Aktivitas plasmin sendiri juga diatur karena disintesis sebagai proenzim, plasminogen. Plasminogen diubah menjadi plasmin oleh beberapa faktor, termasuk aktivator plasminogen yang dihasilkan dari

sistem kalikrein, trombin yang dihasilkan dari sistem pembekuan, faktor bakteri seperti streptokinase yang dihasilkan oleh streptokokus hemolitik, aktivator plasminogen yang dihasilkan oleh sel endotel, dan beberapa enzim seluler yang dilepaskan selama penghancuran jaringan.

Contoh lain dari regulator umum adalah **inhibitor C1-esterase (C1-inh)**. C1-inh menghambat aktivasi komplemen melalui reaktivitas dengan C1 (jalur klasik), MASP-2 (jalur lektin), dan C3b (jalur alternatif). Ini juga merupakan penghambat utama komponen jalur pembekuan dan kinin (misalnya, kalikrein, XIIa). Defek genetik pada C1-inh (defisiensi C1-inh) menyebabkan **angioedema hereditas**, yang merupakan edema yang dapat sembuh sendiri pada lapisan kulit dan mukosa akibat stres, penyakit, atau trauma relatif kecil atau tidak terlihat. Penyakit ini ditandai dengan hiperaktivasi ketiga sistem protein plasma, meskipun produksi bradikinin yang berlebihan tampaknya menjadi penyebab utama peningkatan permeabilitas vaskular.

Mediator Seluler Inflamasi

Inflamasi adalah proses di jaringan pembuluh darah; dengan demikian, komponen seluler ditemukan dalam darah dan jaringan di sekitar pembuluh darah. Pembuluh darah dilapisi dengan sel endotel, yang dalam kondisi normal secara aktif mempertahankan aliran darah normal. Selama inflamasi, endotel vaskular menjadi koordinator utama pembekuan darah dan jalur sel dan cairan ke dalam jaringan. Jaringan yang dekat dengan pembuluh darah mengandung sel mast, yang mungkin merupakan aktivator inflamasi yang paling penting, dan sel dendritik, yang menghubungkan respon imun bawaan dan adaptif. Darah mengandung campuran sel yang kompleks (lihat Gambar 7.4). Sel darah dibagi menjadi eritrosit (sel darah merah), trombosit, dan leukosit (sel darah putih). Eritrosit membawa oksigen ke jaringan, dan

trombosit adalah fragmen sel kecil yang terlibat dalam pembekuan darah. Leukosit dibagi lagi menjadi **granulosit** (mengandung banyak granula sitoplasma berisi enzim), monosit, dan limfosit. Granulosit adalah leukosit yang paling umum dan diklasifikasikan berdasarkan jenis pewarnaan yang diperlukan untuk memvisualisasikan granulanya (basofil, eosinofil, dan neutrofil). Monosit dalam darah adalah prekursor makrofag yang ditemukan di jaringan. Berbagai bentuk limfosit berpartisipasi dalam bawaan (misalnya, sel pembunuh alami [NK]) dan respon imun adaptif (sel B dan T).

Sel-sel dari sistem imun bawaan dan didapat direkrut dan diaktifkan oleh mediator biokimia yang diproduksi di lokasi kerusakan sel. Molekul-molekul ini berasal dari sel yang hancur atau rusak, mikroba yang mengkontaminasi, aktivasi sistem protein plasma, atau sekresi oleh sel lain dari sistem imun bawaan atau didapat. Aktivasi dapat mengakibatkan sel memperoleh fungsi penting untuk respon inflamasi atau induksi pelepasan produk seluler tambahan yang meningkatkan inflamasi, atau keduanya. Sel-sel inflamasi dan sistem protein ini, bersama dengan zat yang dihasilkannya, bertindak di lokasi cedera jaringan untuk membatasi tingkat kerusakan, membunuh mikroorganisme, dan menghilangkan puing-puing "pertempuran" dalam persiapan untuk penyembuhan: regenerasi atau perbaikan jaringan (prosesnya dikenal sebagai *resolusi*).

Reseptor Seluler

Sel dari imunitas bawaan dan adaptif harus mengenali dan merespon lingkungan mereka, apakah produk dari sel yang rusak atau mikroorganisme patogen potensial. Setiap sel memiliki reseptor pada permukaan sel yang secara khusus mengikat zat terlarut (ligan) yang dihasilkan selama kerusakan jaringan atau infeksi. Pengikatan ligan ke reseptornya menghasilkan aktivasi jalur sinyal intraseluler dan

aktivasi sel. Seperti yang akan dibahas dalam Bab 8, limfosit B dan T dari sistem imun adaptif telah mengembangkan reseptor permukaan (yaitu, reseptor sel-T, atau TCR, dan reseptor sel-B, atau BCR) yang mengikat spektrum antigen yang besar. Sel-sel yang terlibat dalam resistensi bawaan telah mengembangkan serangkaian reseptor berbeda yang mengenali susunan molekul spesifik yang jauh lebih terbatas. Ini disebut sebagai **reseptor pengenalan pola (PRR)**, dan mereka mengenali "pola" molekuler pada agen infeksi atau produknya (**patogen terkait pola molekul, atau PAMP**), atau produk kerusakan seluler (nekrosis atau apoptosis; **pola kerusakan terkait molekuler, atau DAMPs**). PRRs umumnya ditemukan pada sel-sel pada antarmuka pejamu dan lingkungan (yaitu, kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, saluran genitourinari), di mana mereka memantau produk kerusakan sel dan mikroorganisme yang berpotensi menular. Meskipun sebagian besar PRR berada di permukaan sel, beberapa disekresikan atau intraseluler. Contoh dari PRR yang disekresikan adalah lektin pengikat mannose dari jalur lektin aktivasi komplemen. PRR seluler termasuk reseptor seperti Toll, reseptor komplemen (CR), reseptor pemulung, reseptor glikan, dan reseptor mannose.

Pada manusia, setidaknya 11 **reseptor seperti Toll (TLR) yang berbeda** telah dijelaskan, 10 di antaranya berfungsi. Mereka diekspresikan pada permukaan banyak sel yang memiliki kontak langsung dan awal dengan mikroorganisme patogen potensial. Ini termasuk sel epitel mukosa, sel mast, neutrofil, makrofag, sel dendritik, dan beberapa subpopulasi limfosit. (Sel dendritik ditemukan di kulit, mukosa, dan jaringan limfoid, di mana mereka telah berkembang dari sel Langerhans dan berfungsi sebagai inisiator respons imun adaptif yang sangat terspesialisasi.) TLR mengenali berbagai macam PAMP yang terletak di dinding atau permukaan sel mikroorganisme (misalnya, lipopolisakarida bakteri [LPS], peptidoglikan, lipoprotein, ragi zymosan, protein mantel virus),

struktur permukaan lain (misalnya, flagelin bakteri), atau asam nukleat mikroba (misalnya, DNA bakteri, RNA untai ganda virus). Beberapa TLR mengenali faktor inang yang dihasilkan oleh sel yang “tertekan” atau rusak (misalnya, produk pemecahan protein matriks ekstraseluler, kromatin). Interaksi antara PAMPs dan TLRs, dengan kolaborasi reseptor seluler lainnya (misalnya, CD14), dapat mengakibatkan aktivasi sel dan pelepasan produk terlarut (misalnya, sitokin) yang meningkatkan resistensi lokal terhadap mikroorganisme patogen. TLRs juga merupakan salah satu jembatan antara resistensi bawaan dan respon imun adaptif melalui induksi sitokin yang meningkatkan respon limfosit terhadap antigen asing pada patogen. Polimorfisme genetik di TLRs dapat menjelaskan beberapa perbedaan yang diamati antara resistensi individu dan kerentanan terhadap infeksi. Informasi tentang masing-masing TLR yang ditemukan pada manusia ditunjukkan pada Tabel 7.2.

TABEL 7.2

SUMBER SELULER DAN TARGET MIKROBA UNTUK SETIAP TOLL-LIKE RECEPTOR (TLR)

RESEPTOR	POLA EKSPRESI SELULER	PENGENALAN PAMP
TLR1	Permukaan sel (di mana-mana): neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik, sel T, sel B, sel NK	Jamur, bakteri, virus; membentuk heterodimer dengan TLR2 (pengenalan TLR2)

TLR2	Permukaan sel: neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik	Jamur (zymosan ragi), bakteri (gram-positif bakteri peptidoglikan, lipoprotein), virus (lipoprotein)
TLR 3	Intraseluler: monosit/makrofag, se dendritic, sel T, sel NK, sel epitel	RNA rantai ganda yang dihasilkan oleh banyak virus
TLR 4	Permukaan sel: granulosit, monosit/makrofag, sel dendritic, sel T, sel B, sel epitel	Bakteri (terutama bakteri gram negatif LPS, asam lipoteikoat), virus (RSV F protein, hepatitis C)
TLR 5	Permukaan sel: granulosit, monosit/makrofag, sel dendritic, sel NK, sel epitel	Bakteri (flagellin); membentuk heterodimer dengan TLR 4
TLR 6	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B, sel NK	Jamur, bakteri, virus; membentuk heterodimer dengan TLR 2(pengenalan TLR 2)
TLR 7	Intraseluler: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Ligand alami yang tidak pasti; RNA virus rantai tunggal

TLR 8	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel NK	Ligand alami yang tidak pasti; bisa mengikat PAMPS jamur atau RNA virus rantai tunggal
TLR 9	Intraseluler: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Bakteri (DNA tidak termetilasi [CpG dinukleotida])
TLR 10	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Ligand alami yang tidak pasti; bisa membentuk heterodimer dengan TLR 2
TLR 11	Gen TLR11 tidak mengkode protein yang panjangnya penuh pada manusia	Respon imun tidak diketahui

DNA, Deoxyribonucleic acid; *LPS*, lipopolisakarida; *NK*, pembunuh alami; *PAMP*, pola molekuler terkait patogen; *RNA*, asam ribonukleat; *RSV*, virus syncytial pernapasan.

Reseptor komplemen ditemukan pada banyak sel respon imun bawaan dan adaptif (misalnya, granulosit, monosit/makrofag, limfosit, sel mast, eritrosit, trombosit), serta beberapa sel epitel. Mereka mengenali beberapa fragmen yang dihasilkan melalui aktivasi sistem komplemen. Di bawah berbagai kondisi normal dan terkait penyakit, kompleks imun antibodi, antigen, dan komplemen terbentuk dalam darah dan dikeluarkan oleh sel yang mengekspresikan reseptor komplemen permukaan-1 (CR1), yang berikatan dengan produk penguraian C4b, C3b, dan C3b. (misalnya, iC3b). CR2 ditemukan pada limfosit B, serta sel dendritik dan beberapa sel epitel, dan mengenali produk penguraian C3b (khususnya iC3b). CR2 tampaknya

memfasilitasi fungsi sel B dan produksi antibodi. Baik CR3 dan CR4 adalah integrin yang terutama mengenali produk penguraian C3b (khususnya iC3b). CR3 (integrin M β 2, juga disebut CD11b/CD18) memfasilitasi fagositosis oleh neutrofil dan monosit/makrofag. CR4 (α X β 2, juga disebut CD11c/CD18) ditemukan terutama pada trombosit. (**Integrin** adalah reseptor permukaan sel yang memiliki peran dalam adhesi dan perlekatan sel dan memediasi sinyal intraseluler dalam matriks ekstraseluler [lihat Gambar 1.17].)

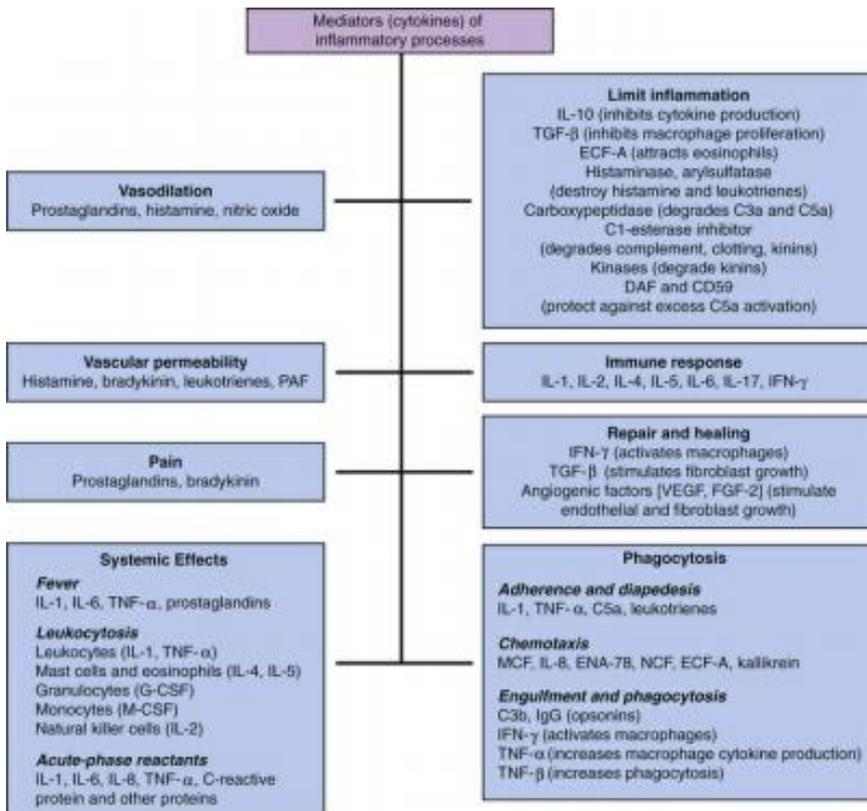
Reseptor scavenger terutama diekspresikan pada makrofag dan memfasilitasi pengenalan dan fagositosis bakteri patogen, serta sel yang rusak dan perubahan lipoprotein larut yang berhubungan dengan kerusakan pembuluh darah (misalnya high-density lipoprotein [HDL], acetylated low-density lipoprotein [LDL], LDL teroksidasi). Lebih dari delapan reseptor telah diidentifikasi. Beberapa reseptor pemulung (misalnya, SR PSOX) mengenali membran sel fosfolipid fosfatidilserin (PS). PS biasanya diasingkan pada permukaan sitoplasma membran sel, tetapi dieksternalisasi di bawah berbagai kondisi yang sangat terbatas, termasuk penuaan eritrosit dan apoptosis seluler. Dengan demikian, makrofag, melalui reseptor ini, dapat mengidentifikasi dan membuang sel darah merah tua dan sel yang mengalami apoptosis. Reseptor pemulung penting lainnya adalah CD14, yang mengenali kompleks protein pengikat LPS dan LPS. Protein pengikat LPS diregulasi selama inflamasi oleh sitokin interleukin-6 (IL-6) dan IL-1 dan membantu menghilangkan bakteri LPS (endotoksin) dari sirkulasi.

Reseptor seperti NOD (NLRs) adalah reseptor sitoplasma yang mengenali produk mikroba dan sel yang rusak. Setidaknya 22 NLR telah diidentifikasi pada manusia. NOD-1 dan NOD-2 adalah sitoplasma dan mengenali fragmen peptidoglikan dari bakteri intraseluler dan memulai produksi mediator proinflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF) dan IL-6. Beberapa NLR berasosiasi

dengan kompleks multiprotein intraseluler yang disebut **inflammasom**. Inflammasom terutama mengikat molekul terkait stres seluler, sejenis DAMP, dan melalui aktivasi caspases-1 mengontrol aktivasi dan sekresi sitokin inflamasi, seperti IL-1 β .

Produk Seluler

Untuk memperoleh respon inflamasi (atau imun adaptif) yang efektif, diperlukan komunikasi dan kerjasama antar sel. **Sitokin** merupakan keluarga besar molekul pensinyalan antar sel yang larut dengan berat molekul kecil yang disekresikan, berikatan dengan reseptor membran sel spesifik, dan mengatur imunitas bawaan atau adaptif (Gbr. 7.10). Sitokin dapat bersifat *proinflamasi* atau *antiinflamasi*, tergantung pada apakah cenderung menginduksi atau menghambat respons inflamasi. Molekul-molekul ini biasanya berdifusi dalam jarak pendek, tetapi beberapa efek terjadi dalam jarak jauh, seperti induksi sistemik demam oleh beberapa sitokin (yaitu, pirogen endogen) yang diproduksi di tempat inflamasi. Pengikatan sitokin ke sel target sering menginduksi sintesis produk seluler tambahan. Misalnya, pengikatan sitokin TNF- α ke sel dapat mengakibatkan sintesis dan pelepasan IL-1.



GAMBAR 7.10 Mediator Utama Inflamasi. *C3b*, Fragmen besar yang dihasilkan dari komponen pelengkap C3; *C5a*, fragmen kecil yang dihasilkan dari komponen pelengkap C5; *ECF-A*, faktor kemotaktik eosinofil dari anafilaksis; *ENA*, penarik neutrofil epitel-dermoid; *FGF*, fibroblast faktor pertumbuhan; *G-CSF*, faktor perangsang koloni granulosit; *IFN*, interferon; *IgG*, imunoglobulin G (kelas antibodi dominan dalam darah); *IL*, interleukin; *MCF*, faktor kemotaksis monosit; *M-CSF*, faktor perangsang koloni monosit; *NCF*, faktor kemotaksis neutrofil; *PAF*, faktor pengaktif trombosit; *TGF*, faktor pertumbuhan sel T; *TNF*, tumor faktor nekrosis; *VEGF*, faktor pertumbuhan endotel vaskular.

Tindakan kemokin dan sitokin bersifat *pleiotropik*, menunjukkan bahwa molekul yang sama mungkin memiliki berbagai macam

aktivitas biologis yang berbeda tergantung pada sel target tertentu yang diikatnya. Selain itu, molekul yang sama dapat diproduksi oleh spektrum sel yang besar, banyak di antaranya bukan bagian dari inflamasi atau sistem kekebalan. Molekul-molekul ini mungkin *sinergis*, sehingga aktivitas gabungannya melebihi jumlah aktivitas masing-masing, atau memiliki sifat *antagonis* yang menyebabkan mereka saling menghambat. (Daftar sebagian sitokin yang secara khusus relevan dengan respon imun didapat disajikan di Bab 8, Tabel 8.4.)

Sejumlah besar sitokin telah dijelaskan dan diklasifikasikan ke dalam beberapa famili. Istilah limfokin dan monokin masing-masing mengacu pada sitokin yang disekresikan dari limfosit atau monosit, meskipun sitokin disekresikan oleh berbagai jenis sel. **Kemokin** adalah anggota dari keluarga sitokin khusus yang bersifat kemotaktik dan terutama menarik leukosit ke tempat inflamasi. Kemokin disintesis oleh banyak jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, dan sel endotel, sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, seperti TNF- α . Sampai saat ini, lebih dari 50 kemokin manusia yang berbeda telah dijelaskan. Contohnya termasuk yang terutama menarik makrofag (misalnya, protein kemotaktik monosit/makrofag [MCP-1, MCP-2, dan MCP-3], protein inflamasi makrofag [MIP-1 α dan MIP-1 β]) atau neutrofil (misalnya, IL 8).

Sitokin

Mayoritas sitokin penting diklasifikasikan sebagai interleukin atau interferon. Sitokin kritis lainnya, bagaimanapun, tidak diklasifikasikan sebagai baik. Banyak dari sitokin-sitokin yang sama ini diproduksi oleh sel-sel sistem imun didapat sebagai respons terhadap antigen spesifik dan dibahas lebih lanjut dalam Bab 8.

Interleukin (ILS) adalah pembawa biokimia yang dihasilkan didominasi oleh makrofag dan limfosit dalam menanggapi rangsangan

dari PRRS atau dengan sitokin lain. Lebih dari 30 interleukin telah diidentifikasi. Efeknya antara lain sebagai berikut:

1. Perubahan ekspresi molekul adhesi pada banyak jenis sel
2. Daya tarik leukosit ke tempat inflamasi (kemotaksis)
3. Induksi proliferasi dan pematangan leukosit di sumsum tulang
4. Peningkatan atau supresi umum inflamasi
5. Mediasi perkembangan respon imun yang didapat

Dua interleukin proinflamasi utama adalah **IL-1 dan IL-6**, yang bekerja sama erat dengan sitokin lain, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). **Interleukin-1 (IL-1)** diproduksi dalam dua bentuk (IL-1 α dan IL 1 β) terutama oleh makrofag. IL-1 mengaktifkan monosit, makrofag lain, dan limfosit, sehingga meningkatkan imunitas bawaan dan didapat, dan bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi banyak sel.²⁰Ini memiliki beberapa efek pada neutrofil, termasuk induksi proliferasi (menghasilkan peningkatan jumlah neutrofil yang bersirkulasi), daya tarik ke tempat inflamasi (kemotaksis), dan peningkatan respirasi seluler dan aktivitas enzim lisosom (kedua efek mengakibatkan peningkatan pembunuhan sel bakteri). IL-1 adalah pirogen endogen (yaitu, sitokin penyebab demam) yang bereaksi dengan reseptor pada sel-sel hipotalamus dan mempengaruhi termostat tubuh, mengakibatkan demam.

Interleukin-6 (IL-6) diproduksi oleh makrofag, limfosit, fibroblas, dan sel lainnya. IL-6 secara langsung menginduksi hepatosit (sel hati) untuk menghasilkan banyak protein yang dibutuhkan dalam inflamasi (reaktan fase akut, dibahas kemudian dalam bab ini). IL-6 juga merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel darah di sumsum tulang dan pertumbuhan fibroblas (diperlukan untuk penyembuhan luka).

Meskipun tidak diklasifikasikan sebagai interleukin, **tumor necrosis factor alpha (TNF- α)** disekresikan oleh makrofag dan sel

lain (misalnya, sel mast) sebagai respons terhadap pengenalan PAMP oleh TLR. Makrofag mensekresi TNF- α sebagai respons terhadap pengenalan PAMP oleh TLR. TNF- α awalnya disintesis sebagai protein berlabuh membran, yang dipecah menjadi bentuk larut oleh protease terkait membran, TNF converting enzyme (TACE). TNF- α terlarut menginduksi banyak efek proinflamasi, termasuk peningkatan sel endotel **molekul adhesi** ekspresikan induksi produksi kemokin oleh sel endotel dan makrofag. Ketika disekresikan dalam jumlah besar, TNF- α memiliki efek sistemik juga:

1. Menginduksi demam dengan bertindak sebagai pirogen endogen
2. Menyebabkan peningkatan sintesis protein serum proinflamasi oleh hati
3. Menyebabkan pengecilan otot (cachexia) dan trombosis intravaskular sebagai konsekuensi dari produksi berkepanjangan dalam kasus infeksi berat atau kanker
4. Mungkin bertanggung jawab atas kematian akibat syok yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif

Beberapa sitokin bersifat antiinflamasi dan mengurangi respons inflamasi. Yang paling penting adalah IL-10 dan transforming growth factor-beta (TGF- β). **Interleukin-10 (IL-10)** terutama diproduksi oleh limfosit dan menekan pertumbuhan limfosit lain dan produksi sitokin proinflamasi oleh makrofag, yang menyebabkan penurunan regulasi inflamasi dan respon imun adaptif. **Transforming growth factor**, termasuk **transforming growth factor-beta (TGF- β)**, diproduksi oleh banyak jenis sel sebagai respons terhadap inflamasi dan menginduksi pembelahan sel dan diferensiasi jenis sel lain, seperti sel darah yang belum matang.

Interferon (IFNs) adalah anggota dari keluarga protein dengan berat molekul rendah yang terutama melindungi terhadap infeksi virus

dan memodulasi respon inflamasi. (Mekanisme infeksi virus dijelaskan dalam Bab 10.) Interferon tipe I (terutama IFN- α , IFN γ) diproduksi dan dilepaskan oleh sel yang terinfeksi virus sebagai respons terhadap RNA untai ganda virus dan PAMP virus lainnya. IFN tipe I tidak membunuh virus secara langsung tetapi disekresikan dari sel yang terinfeksi virus, menempel pada reseptor pada sel tetangga, dan, jika sel tetangga tidak terinfeksi, merangsang produksi berbagai protein antivirus yang akan mengganggu transkripsi asam nukleat virus atau dengan replikasi virus. Interferon adalah spesies spesifik, artinya interferon manusia hanya efektif pada manusia; namun, sitokin ini tidak spesifik terhadap virus, artinya sitokin ini efektif melawan hampir semua virus.

Interferon tipe II (IFN- γ) diproduksi terutama oleh limfosit; ini mengaktifkan makrofag, menghasilkan peningkatan kapasitas untuk membunuh agen infeksi (termasuk virus dan bakteri), dan meningkatkan perkembangan respon imun yang didapat terhadap virus.

Kemokin

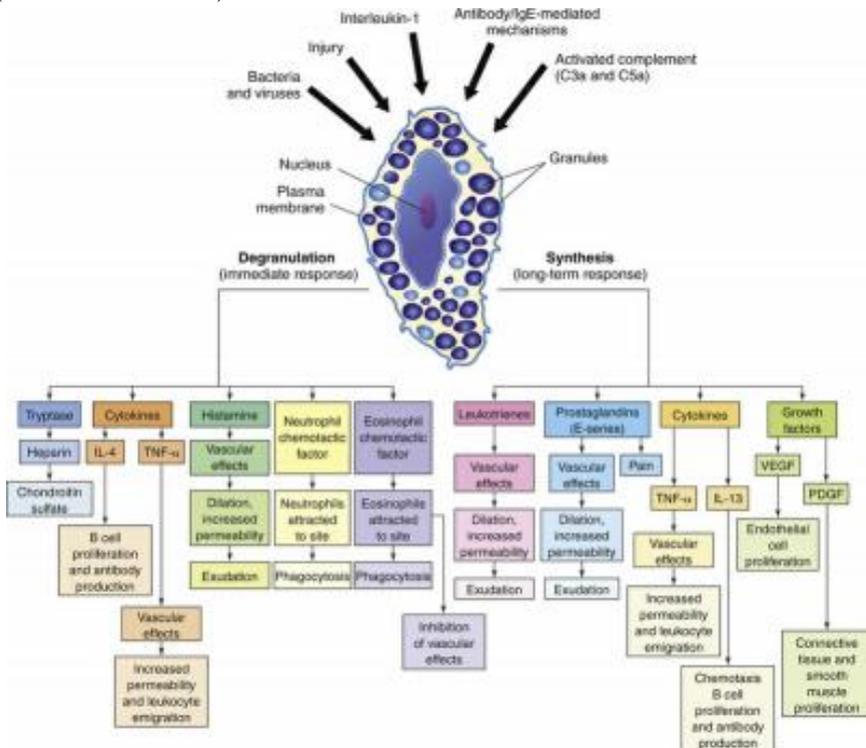
Kemokin adalah anggota keluarga peptida dengan berat molekul rendah (8 hingga 10 kDa) yang berfungsi terutama untuk menginduksi kemotaksis leukosit. Respon ini dapat ditimbulkan baik oleh kemokin terlarut atau oleh kemokin yang terikat pada karbohidrat glikosaminoglikan ekstraseluler. Kemokin dapat disintesis oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, dan sel endotel, sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi. Makrofag dapat dirangsang untuk memproduksi kemokin dengan mengenali mikroorganisme infeksi atau α -defensin (keduanya melalui TLR4). Sampai saat ini, lebih dari 40 kemokin manusia yang berbeda telah dijelaskan, sebagian besar diklasifikasikan sebagai kemokin CC (β -kemokin) atau kemokin CXC (-kemokin), tergantung pada susunan

asam amino sistein di protein. Susunan asam amino ini juga menentukan sel target mana yang akan merespons kemokin yang diberikan. Kemokin CC terutama mempengaruhi monosit, limfosit, dan eosinofil, sedangkan kemokin CXC umumnya mempengaruhi neutrofil. Contoh kemokin CC termasuk RANTES (diatur pada aktivasi, T normal diekspresikan dan disekresikan), protein kemotaktik monosit/makrofag (MCP-1, MCP-2, dan MCP-3), dan protein inflamasi makrofag (MIP-1 α dan MIP 1 β).). Kemokin CXC termasuk IL-8 dan penarik neutrofil epitel-dermoid (ENA-78).

Sel Mast dan Basofil

Sel mast mungkin merupakan aktivator seluler yang paling penting dari respon inflamasi. **Sel mast**, pertama kali dijelaskan oleh Paul Ehrlich²⁵ pada tahun 1877, adalah kantong granular seluler yang terletak di jaringan ikat longgar yang dekat dengan pembuluh darah dekat permukaan luar tubuh (yaitu, di kulit dan melapisi saluran pencernaan dan pernapasan) ([Gbr. 7.11](#)). **Basofil** ditemukan dalam darah dan mungkin berfungsi dengan cara yang sama seperti sel mast jaringan. Sejumlah besar rangsangan mengaktifkan sel mast untuk melepaskan penginduksi inflamasi yang kuat dan larut. Ini dilepaskan oleh (1) *degranulasi* (pelepasan isi granula sel mast) dan (2) *sintesis* (produksi baru dan pelepasan mediator sebagai respons terhadap stimulus). Penyebab khas aktivasi sel mast meliputi (1) cedera fisik (misalnya, panas, trauma mekanis, sinar ultraviolet, dan sinar-x), (2) agen kimia (misalnya, racun, racun ular dan lebah, enzim proteolitik, dan peptida antimikroba.), (3) sarana imunologi (misalnya, anafilatoksin yang dilepaskan selama aktivasi komponen komplemen atau jenis antibodi tertentu [misalnya, imunoglobulin E (IgE)] yang diproduksi oleh sel-sel dari respons imun adaptif [lihat Bab 8]), dan (4) aktivasi TLRs oleh bakteri dan virus. Bahan kimia yang larut dan

sangat kuat dari sel mast bertanggung jawab atas efeknya pada inflamasi. Sel mast juga terlibat dalam memulai banyak respons alergi (dibahas di Bab 9).



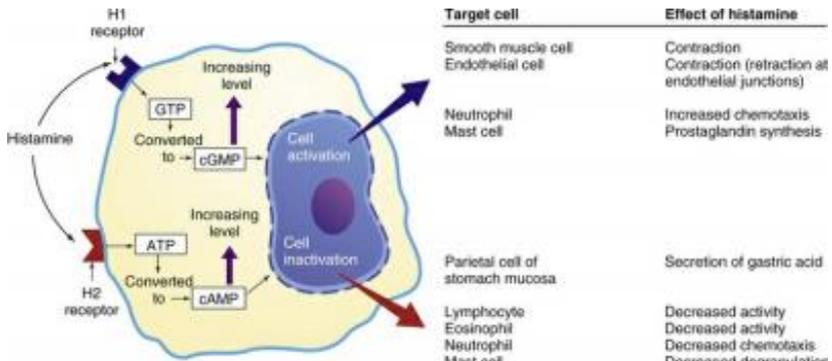
GAMBAR 7.11 Pengaruh Degranulasi (kiri) dan Sintesis (kanan) oleh Sel Mast. Penggambaran sel mast jaringan menunjukkan butiran bernoda gelap di sitoplasma. IGE, Immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-13, interleukin-13; PDGF, faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; VEGF, faktor pertumbuhan endotel vaskular.

Degranulasi

Sebagai respons terhadap stimulus, mediator biokimia dalam granula sel mast, termasuk histamin, faktor kemotaktik (misalnya, faktor kemotaksis neutrofil, **faktor kemotaktik eosinofil dari anafilaksis**

atau **ECF-A**), dan sitokin (misalnya, TNF- α , IL-4) , dilepaskan dalam hitungan detik dan segera memberikan efeknya (lihat Gambar 7.11).

Histamin adalah molekul dengan berat molekul kecil dengan efek kuat pada banyak sel lain, terutama yang mengontrol sirkulasi. Histamin, bersama dengan serotonin (ditemukan di banyak sel, tetapi bukan sel mast manusia), disebut *amina vasoaktif*. Histamin menyebabkan konstriksi otot polos yang cepat dan sementara dan pelebaran venula pascakapiler, yang keduanya mengakibatkan peningkatan aliran darah ke dalam mikrosirkulasi. Histamin juga menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular akibat retraksi sel endotel yang melapisi kapiler dan peningkatan perlekatan leukosit ke endotel (lihat Gambar 7.4). Efek farmakologis histamin sebagian ditentukan oleh reseptor histamin pada sel target seseorang. Dua reseptor histamin utama adalah reseptor H1 dan H2 (Gambar 7.12), dan dua reseptor lainnya, H3 dan H4, telah dijelaskan. Pengikatan histamin ke *reseptor H1* pada dasarnya bersifat proinflamasi; yaitu, mempromosikan inflamasi. Di sisi lain, mengikat *reseptor H2* umumnya antiinflamasi karena mengakibatkan penekanan fungsi leukosit. Reseptor H1 terdapat pada sel otot polos, terutama pada bronkus, dan menyebabkan otot polos bronkus berkontraksi (bronkokonstriksi) bila dirangsang. Kedua jenis reseptor didistribusikan di antara banyak sel yang berbeda dan sering hadir pada sel yang sama dan dapat bertindak secara antagonis. Misalnya, neutrofil mengekspresikan kedua jenis reseptor, dengan stimulasi reseptor H1 menghasilkan peningkatan kemotaksis neutrofil, dan stimulasi H2 menghasilkan penghambatan. Reseptor H2 terutama berlimpah pada sel parietal mukosa lambung dan menginduksi sekresi asam lambung sebagai bagian dari fisiologi normal lambung. Peran reseptor H1 dan H2 dibahas lebih lanjut dalam Bab 9.



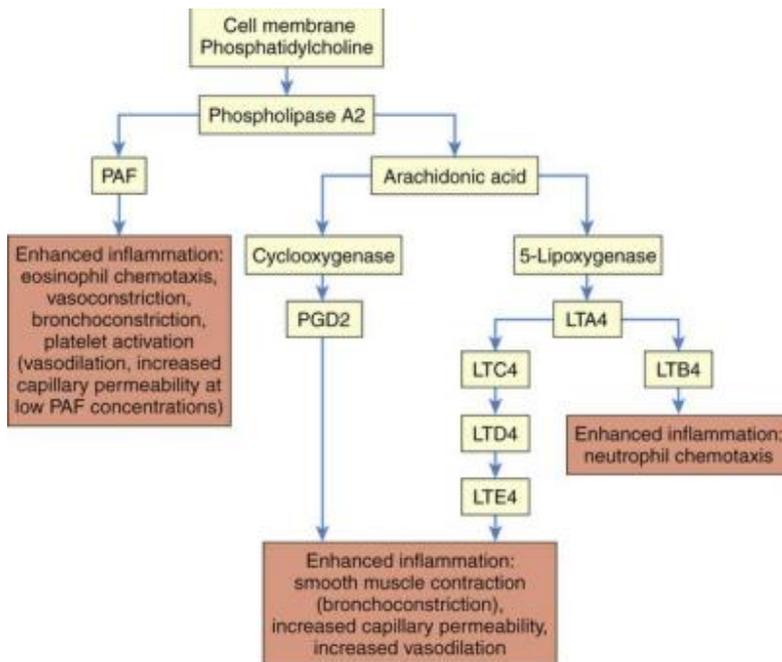
GAMBAR 7.12 Pengaruh Histamin melalui Reseptor H1 dan H2. Efek bergantung pada (1) kepadatan dan afinitas reseptor H1 atau H2 pada sel target, dan (2) identitas sel target. ATP, Adenosin trifosfat; cAMP, adenosin monofosfat siklik; cGMP, siklik guanosis monofosfat; GTP, guanosis trifosfat.

Granula sel mast juga mengandung faktor kemotaksis, dua di antaranya adalah **faktor kemotaksis neutrofil (NCF)** dan **faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (ECF-A)**. **Kemotaksis** adalah gerakan terarah sel sepanjang gradien kimia yang dibentuk oleh faktor kemotaksis (lihat Gambar 7.4). Neutrofil (tertarik oleh NCF) adalah leukosit utama yang bekerja selama fase awal inflamasi akut, dan eosinofil (tertarik oleh ECF-A) memiliki beberapa fungsi dalam proses inflamasi; kedua sel inflamasi penting ini dibahas lebih rinci nanti dalam bab ini.

Sintesis Mediator

Sel mast yang teraktivasi memulai sintesis mediator inflamasi lainnya, termasuk yang berasal dari lipid membran plasma (leukotrien, prostaglandin, faktor pengaktif trombosit), sitokin (TNF- α , berbagai interleukin), dan faktor yang merangsang pertumbuhan sel dan angiogenesis. **Leukotrien** (juga dikenal sebagai **zat anafilaksis yang bereaksi lambat [SRS-A]**) adalah produk asam arakidonat, yang

dilepaskan dari membran sel mast oleh fosfolipase intraseluler yang bekerja pada fosfolipid membran (Gbr. 7.13). Leukotrien adalah lipid asam yang mengandung sulfur yang diproduksi oleh *lipoksigenase* yang menghasilkan efek yang mirip dengan histamin: kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan mungkin kemotaksis neutrofil dan eosinofil. Leukotrien tampaknya penting pada tahap selanjutnya dari respons inflamasi karena mereka merangsang respons yang lebih lambat dan lebih lama daripada histamin.



GAMBAR 7.13 Produksi Zat Vasoaktif Lipid oleh Sel Mast. *LTA4*, *LTC4*, *LTD4*, *LTE4*, *LTB4*, Berbagai molekul leukotrien; *PAF*, faktor pengaktif trombosit; *PGD2*, prostaglandin D2.

Prostaglandin adalah asam lemak tak jenuh rantai panjang yang dihasilkan dari asam arakidonat oleh aksi enzim *siklooksigenase*

(COX) dan diklasifikasikan ke dalam kelompok (E, D, A, F, dan B) menurut strukturnya. Prostaglandin E₁ dan E₂ menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kontraksi otot polos, yang tampaknya bekerja langsung pada venula pascakapiler. Mereka dapat menghambat beberapa aspek inflamasi dengan menekan pelepasan histamin dari sel mast dan pelepasan enzim lisosom (enzim yang bertanggung jawab untuk membunuh dan mencerna mikroorganisme) dari neutrofil. Peningkatan atau penekanan respon inflamasi mungkin berhubungan dengan konsentrasi prostaglandin. Siklooksigenase ada dalam dua bentuk berbeda: COX-1 ditemukan di sebagian besar jaringan dan COX-2 dikaitkan dengan inflamasi. Aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya menghambat COX-1 dan COX-2, menghalangi sintesis prostaglandin seri E, tetapi penghambatan COX-1 menyebabkan komplikasi, seperti toksisitas gastrointestinal. Inhibitor COX-2 selektif sekarang tersedia. Asam lemak bebas makanan juga meningkatkan efek antiinflamasi (lihat *Nutrisi & Penyakit: Asam Lemak Esensial dan Inflamasi*).

Nutrisi & Penyakit

Asam Lemak Esensial dan Inflamasi

Baik asam lemak tak jenuh ganda omega-3 dan omega-6 adalah asam lemak esensial yang hanya tersedia dalam makanan. Mereka sangat penting karena proses fisiologis manusia tidak dapat menambahkan ikatan rangkap yang diperlukan ke rantai karbon. Asam lemak omega-6 terkandung dalam minyak nabati, dan sebagian besar adalah asam linolenat. Asam lemak esensial omega-3, yang sebagian besar merupakan asam alfa-linolenat, ditemukan dalam sayuran berdaun hijau, kenari, biji rami, dan minyak canola. Produk metabolisme asam alfa-linolenat adalah asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA), dan sumber terkaya dari asam ini adalah

minyak ikan air dingin laut dalam. Baik asam lemak omega-3 dan omega-6 menggunakan enzim yang sama untuk menghasilkan produk metabolisme mereka, dan mereka bersaing untuk enzim ini, delta-5-desaturase. *Delta-5-desaturase* mengubah EPA menjadi prostaglandin antiinflamasi (PG) dari seri PGE₃. Asam lemak omega-6 dihomogamma-linolenic acid (DGLA) dapat diubah menjadi PG antiinflamasi, atau asam arakidonat (AA), prekursor PG inflamasi, dan leukotrien. Konversi DGLA menjadi PG tidak memerlukan enzim apapun, tetapi konversi DGLA menjadi AA membutuhkan enzim delta-6- dan delta-5- desaturase. Ketika diet tinggi asam lemak omega-3, sebagian besar delta-5-desaturase akan digunakan dalam jalur omega-3 dan produksi prostaglandin antiinflamasi. Sedikit delta-5- desaturase akan tersedia untuk mengubah DGLA menjadi asam arakidonat dan mediator inflamasi berikutnya. DGLA akhirnya diubah menjadi PG antiinflamasi, dan, secara keseluruhan, inflamasi berkurang. Efek antiinflamasi yang dihasilkan dari asam lemak esensial omega-3 mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, kanker, dan kondisi lain yang terkait dengan inflamasi. Asam lemak omega-3 telah terbukti menurunkan konsentrasi trigliserida darah; menurunkan produksi chemoattractants, faktor pertumbuhan, dan molekul adhesi; darah rendah; meningkatkan produksi oksida nitrat, relaksasi endotel, dan kepatuhan vaskular; mengurangi trombosis dan disritmia jantung; dan menstabilkan atau membalikkan plak aterosklerotik. Diet orang Amerika cenderung tinggi asam lemak jenuh dan omega-6 dan kekurangan asam lemak omega-3, dengan rasio diperkirakan sekitar 15 : 1. Diet gaya Mediterania memiliki lebih banyak biji-bijian, ikan, minyak zaitun, buah-buahan segar, dan sayuran, dan rasio asam lemak omega-6 hingga omega-3 yang lebih seimbang diperkirakan sekitar (3–4):1. Meningkatkan asam lemak omega-3 dalam makanan dapat secara signifikan meningkatkan kesehatan dan mengurangi risiko

penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit lain yang terkait dengan inflamasi kronis.

Dari Backes J et al: *Lipids Health Dis* 15(1):118, 2016; Sears B: *J Am Coll Nutr* 34(Suppl 1):14– 21, 2015.

Platelet-activating factor (PAF) diproduksi dengan menghilangkan asam lemak dari membran plasma fosfolipid fosfatidilkolin oleh fosfolipase A₂. Meskipun sel mast merupakan sumber utama PAF, molekul ini juga dapat diproduksi selama inflamasi oleh neutrofil, monosit, sel endotel, dan trombosit. Aktivitas biologis PAF hampir identik dengan leukotrien: menyebabkan retraksi sel endotel untuk meningkatkan permeabilitas vaskular, adhesi leukosit ke sel endotel, dan aktivasi trombosit.

Endotelium

Dinding pembuluh darah terdiri dari selapis sel endotel yang melekat pada matriks di bawahnya dari jaringan ikat yang mengandung berbagai protein, termasuk kolagen, fibronektin, dan laminin. Sel-sel yang bersirkulasi dan trombosit dan komponen sistem protein plasma secara terus-menerus menghubungi **sel-sel endotel**, yang berkontribusi pada pengaturan aliran darah normal dengan mencegah aktivasi spontan trombosit dan anggota sistem pembekuan. **Nitric oxide (NO) yang** dihasilkan dari arginin dan prostasiklin (PGI₂) dari asam arakidonat mempertahankan aliran dan tekanan darah serta menghambat aktivasi trombosit. PGI₂ dan NO adalah sinergis. NO dilepaskan terus menerus untuk mengendurkan otot polos vaskular dan menekan efek sitokin tingkat rendah, sehingga mempertahankan tonus vaskular. PGI₂ Produksi sangat bervariasi dan meningkat ketika regulasi tambahan diperlukan.

Kerusakan pada lapisan sel endotel pembuluh darah memperlihatkan matriks jaringan ikat subendotel, yang bersifat

protrombogenik dan memulai aktivasi trombosit dan pembentukan bekuan (jalur pembekuan aktivasi kontak [intrinsik]). Mediator proinflamasi (misalnya histamin, prostasiklin, dan banyak lainnya) mempengaruhi endotel, mengakibatkan perlekatan leukosit ke permukaan pembuluh darah, invasi leukosit ke dalam jaringan, dan penghabisan plasma dari pembuluh darah.

Trombosit

Trombosit (platelet) adalah fragmen sitoplasma berinti yang terbentuk dari megakariosit. Mereka bersirkulasi dalam aliran darah sampai cedera vaskular terjadi, menghasilkan aktivasi trombosit. Trombosit dapat diaktifkan oleh banyak produk dari respon imun bawaan dan adaptif, termasuk kolagen, trombin, tromboksan, PAF, dan kompleks antigen-antibodi. Trombosit teraktivasi (1) memindahkan fosfatidilserin membran plasma ke permukaan sel, yang menyediakan dasar untuk interaksi dengan komponen kaskade koagulasi untuk menghentikan perdarahan; (2) degranulasi untuk melepaskan mediator biokimia seperti serotonin (amina vasoaktif dengan efek vasoaktif seperti histamin); dan (3) mensintesis tromboksan A_2 (TXA₂), dari prostaglandin H₂. Trombosit mengandung butiran alfa (α) dan butiran padat. *Granula alfa* umumnya mengandung polipeptida yang mempengaruhi inflamasi, termasuk protein koagulasi (misalnya, fibrinogen, faktor V), molekul adhesi terlarut (misalnya, faktor von Willebrand, vitronektin), faktor pertumbuhan yang mendorong penyembuhan luka (misalnya, faktor pertumbuhan yang diturunkan trombosit, epidermal). faktor pertumbuhan), protease inhibitor (misalnya, plasminogen activator inhibitor-1, α_2 -antiplasmin), dan molekul adhesi membran (misalnya, P-selectin, IIB β 3). *Granula padat* mengandung beberapa molekul kecil, termasuk adenosin difosfat (ADP), serotonin, kalsium, dan magnesium. TXA₂ adalah vasokonstriktor kuat dan penginduksi

agregasi trombosit. Penggunaan aspirin dosis rendah yang berkepanjangan secara istimewa menekan produksi TXA₂ tanpa mengganggu produksi antiinflamasi PGI₂ oleh endotelium. (Fungsi trombosit dijelaskan secara rinci dalam Bab 28.)

Fagosit

Peran utama sebagian besar granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil) dan monosit/makrofag adalah **fagositosis**, proses di mana sel mencerna dan membuang sel yang rusak dan bahan asing, termasuk mikroorganisme.

Neutrofil

Neutrofil, atau **polymorphonuclear neutrophil** (PMN), adalah anggota dari seri granulositik sel darah putih dan diberi nama untuk pola pewarnaan karakteristik butirannya, serta nukleusnya yang berlobus banyak. Neutrofil adalah **fagosi utama** di situs inflamasi awal, tiba dalam waktu 6 sampai 12 jam setelah cedera awal, di mana mereka menelan bakteri (fagositosis), sel-sel mati, dan puing-puing seluler. Beberapa mediator inflamasi (misalnya, beberapa protein bakteri, fragmen komplemen C3a dan C5a, dan faktor kemotaksis neutrofil sel mast) secara spesifik menarik neutrofil dari sirkulasi dan mengaktifkannya. Makrofag dan limfosit, di sisi lain, memasuki situs kemudian, biasanya setelah 24 jam, dan secara bertahap menggantikan neutrofil.

Karena neutrofil adalah sel matang yang tidak mampu membelah dan peka terhadap lingkungan asam, neutrofil berumur pendek di tempat inflamasi dan menjadi komponen eksudat purulen, atau *nanah*, yang dikeluarkan dari tubuh melalui epitel atau melalui limfatik.

sistem. (Sistem limfatik dijelaskan dalam Bab 28.) Peran utama neutrofil adalah menghilangkan debris pada lesi steril, seperti luka bakar, dan fagositosis bakteri pada lesi nonsteril.

Eosinofil

Populasi granulosit lainnya adalah **eosinofil**. Meskipun eosinofil hanya bersifat fagositosis ringan, mereka memiliki dua fungsi spesifik: (1) berfungsi sebagai pertahanan utama tubuh terhadap parasit dan (2) membantu mengatur mediator vaskular yang dilepaskan dari sel mast. Peran mereka dalam resistensi terhadap parasit terjadi dalam kolaborasi dengan antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sistem imun adaptif dan akan dibahas dalam Bab 8.

Regulasi mediator inflamasi yang berasal dari sel mast sangat penting untuk mengontrol inflamasi. Respon inflamasi akut diperlukan hanya di daerah terbatas dan untuk waktu yang terbatas. Oleh karena itu, mekanisme kontrol diperlukan untuk mencegah mediator biokimia menimbulkan inflamasi lebih dari yang diperlukan. ECF-A sel mast menarik eosinofil ke tempat inflamasi. Granula lisosom eosinofil mengandung enzim yang mendegradasi molekul vasoaktif, sehingga mengontrol efek vaskular inflamasi. Histaminase mendegradasi histamin, dan arilsulfatase B mendegradasi leukotrien.

Basofil

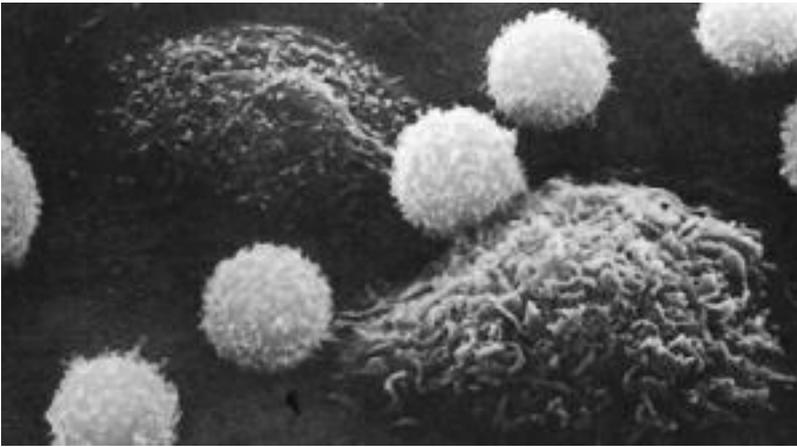
Basofil adalah granulosit lazim setidaknya dalam darah. Ini sangat mirip dengan sel mast dalam kandungan butirannya dan, sebagai tambahan, merupakan sumber penting dari sitokin IL-4, yang merupakan pengatur kunci dari respon imun adaptif.³² Meskipun sering dikaitkan dengan alergi dan asma, peran utamanya belum diketahui.

Sel Dendritik

Sel dendritik menyediakan salah satu hubungan utama antara respon imun bawaan dan didapat. Mereka adalah sel fagosit utama yang terletak di organ perifer dan kulit, di mana molekul yang dilepaskan dari agen infeksi ditemui, dikenali melalui PRR, dan diinternalisasi melalui fagositosis. Sel dendritik kemudian bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke jaringan limfoid, seperti kelenjar getah bening, dan berinteraksi dengan limfosit T untuk menghasilkan respon imun yang didapat.³³ Melalui produksi keluarga sitokin, mereka memandu perkembangan subset sel T (sel pembantu) yang mengoordinasikan perkembangan sel B dan T fungsional (dibahas di Bab 8).

Monosit dan Makrofag.

Monosit adalah sel darah normal terbesar (berdiameter 14 hingga 20 m) dan memiliki nukleus yang sering menjorok, atau berbentuk tapal kuda. Monosit diproduksi di sumsum tulang, memasuki sirkulasi, dan bermigrasi ke tempat inflamasi di mana mereka berkembang menjadi makrofag. Monosit juga tampaknya merupakan prekursor makrofag yang ditemukan di jaringan (makrofag jaringan, dibahas dalam Bab 8), termasuk sel Kupffer di hati, makrofag alveolar di paru-paru, dan mikroglia di otak. **Makrofag** umumnya lebih besar (20 sampai 40 m) dan lebih aktif sebagai fagosit daripada prekursor monositiknya. Makrofag, terutama yang berada di jaringan, seringkali merupakan inisiator seluler penting dari respons inflamasi (Gbr. 7.14).



GAMBAR 7.14 Pemindaian Mikrograf Elektron Limfosit dan Makrofag. Limfosit kecil dan bulat; makrofag lebih besar dan bentuknya lebih tidak beraturan. (Dari Raven PH, Johnson GB: *Biology*, St Louis, 1992, Mosby.)

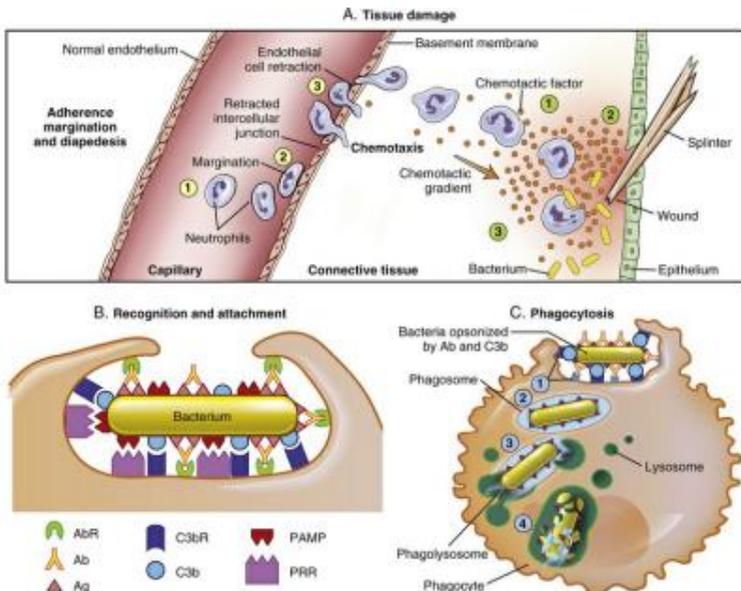
Makrofag turunan monosit dari sirkulasi dapat muncul di tempat inflamasi segera setelah 24 jam setelah infiltrasi neutrofil awal, tetapi biasanya tiba 3 hingga 7 hari kemudian. Neutrofil dan monosit/makrofag bekerja sama tetapi berbeda terutama dalam hal berikut:

1. *Kecepatan*: Neutrofil tiba di tempat cedera terlebih dahulu, sedangkan makrofag bergerak lebih lambat.
2. *Rentang hidup aktif*: Makrofag bertahan dan membelah di tempat inflamasi asam, sedangkan neutrofil tidak bisa.
3. *Faktor kemotaktik*: Neutrofil dan makrofag tidak tertarik oleh faktor yang sama, seperti faktor kemotaksis makrofag, yang dilepaskan oleh neutrofil.
4. *Content lisosom, atau vakuola pencernaan*: Neutrofil menghasilkan sejumlah besar spesies oksigen reaktif, myeloperoksidase, dan protein antimikroba dibandingkan dengan makrofag.

5. *Peran dalam respon imun:* Makrofag, tetapi bukan neutrofil, terlibat dalam aktivasi sistem imun adaptif.
6. *Peran dalam perbaikan luka:* Makrofag adalah sel utama yang menginfiltrasi jaringan pada luka, membuang sel dan debris seluler, meningkatkan angiogenesis, dan memproduksi sitokin dan faktor pertumbuhan yang menekan inflamasi lebih lanjut dan memulai penyembuhan dengan mempromosikan pembelahan sel epitel, mengaktifkan fibroblas, dan mempromosikan sintesis matriks ekstraseluler dan kolagen.

Fagositosis

Dua fagosit terpenting adalah neutrofil dan makrofag. Kedua sel tersebut bersirkulasi dalam darah dan pertama-tama harus meninggalkan sirkulasi dan bermigrasi ke tempat inflamasi sebelum memulai fagositosis (Gbr. 7.15). Dalam kondisi normal, sirkulasi di kapiler dan venula bergerak cepat dengan sel darah merah di aliran utama dan neutrofil dan leukosit lainnya cenderung mengalir lebih lambat di sepanjang perifer pembuluh. Banyak produk biokimia yang diproduksi awal pada tempat inflamasi (misalnya histamin, TNF- α , bradikinin, leukotrien, prostaglandin) berdifusi ke pembuluh darah dan mempengaruhi baik leukosit maupun sel endotel



GAMBAR 7.15 Proses Fagositosis. Proses yang menghasilkan fagositosis ditandai oleh tiga langkah yang saling terkait: kepatuhan dan diapedesis, invasi jaringan oleh kemotaksis, dan fagositosis. A, Kerusakan jaringan. *Kepatuhan, marginasi, dan diapedesis:* Fagosit utama dalam darah adalah neutrofil, yang biasanya bergerak bebas di dalam pembuluh (1). Pada tempat inflamasi, neutrofil secara progresif mengembangkan peningkatan perlekatan pada endotel, menyebabkan akumulasi di sepanjang dinding pembuluh darah (marginasi atau perkerasan) (2). Di tempat retraksi sel endotel, neutrofil keluar dari darah melalui diapedesis (3). *Kemotaksis:* Dalam jaringan, neutrofil mendeteksi faktor kemotaksis melalui gradien permukaan reseptor (1) dan bermigrasi menuju konsentrasi faktor yang lebih tinggi (2). Konsentrasi tinggi faktor kemotaksis di tempat inflamasi melumpuhkan neutrofil (3). B, Pengakuan dan Keterikatan. *Reseptor dan ligan spesifik untuk pengenalan dan perlekatan.* C. Fagositosis. (1) Mikroorganisme yang teropsonisasi dikenali dan berikatan dengan permukaan fagosit melalui reseptors spesifik. (2) Mikroorganisme ditelan ke dalam vakuola fagositik, atau fagosom. (3) Lisosom menyatu dengan fagosom, menghasilkan pembentukan fagolisosom. Selama proses ini mikroorganisme terkena produk dari lisosom, termasuk berbagai enzim dan produk dari

shunt heksosa monofosfat (misalnya, H_2O_2 , O_2). (4) Mikroorganisme dibunuh dan dicerna. *Ab*, Antibodi; *AbR*, reseptor antibodi; *Ag*, antigen; *C3b*, pelengkap komponen C3b; *C3bR*, melengkapi reseptor C3b; *PAMP*, patogen pola molekuler terkait; *PRR*, reseptor pengenalan pola.

Kedua populasi sel merespon dengan mengekspresikan **molekul adhesi sel yang baru (CAMs)** pada permukaannya. CAM adalah keluarga protein transmembran yang menyediakan adhesi antara sel atau antara sel dan komponen matriks ekstraseluler (misalnya, fibronektin, kolagen, fibrinogen). CAM paling penting yang terkait dengan inflamasi vaskular adalah selektin dan integrin. **Selektin** adalah CAM yang mengikat ligan karbohidrat pada glikoprotein transmembran: Selektin E ditemukan pada sel endotel, Selektin L pada leukosit, dan Selektin P pada trombosit dan sel endotel. **Integrin** adalah protein yang terdiri dari rantai alfa (α) dan beta (β) yang terutama memberikan adhesi sel ke sel dengan mengikat ligan pada sel lain. Afinitas mereka untuk ligan tergantung pada perubahan konformasi molekul integrin. Perubahan timbal balik dalam molekul adhesi pada leukosit (dari integrin afinitas rendah ke integrin afinitas tinggi), serta trombosit, mendorong interaksi mereka dengan sel endotel.³⁴ Perubahan awal molekul permukaan meningkatkan adhesi, atau kelengketan, antara leukosit dan sel endotel, menyebabkan leukosit menempel lebih kuat ke dinding kapiler dan venula pascakapiler dalam proses yang disebut **marginasi**, atau **perkerasan** (lihat Gambar 7.15). Molekul adhesi trombosit, seperti molekul adhesi sel endotel (PCAMs), yang diekspresikan kemudian menyebabkan **diapedesis** atau emigrasi sel melalui sambungan endotel yang telah ditarik sebagai respons terhadap mediator yang sama. Leukosit mencerna membran basal dan bermigrasi ke jaringan sekitarnya.

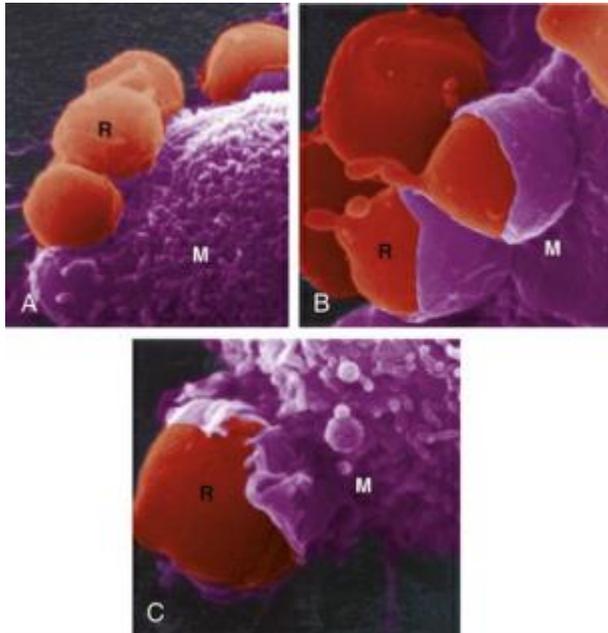
Selain itu, **sel-sel endotel** melepaskan NO, suatu gas yang dalam kondisi normal mempertahankan tonus vaskular.

Inflamasi menginduksi sintase oksida nitrat endotel tambahan, meningkatkan jumlah produksi NO. Efek NO pada inflamasi termasuk vasodilatasi dengan menginduksi relaksasi otot polos vaskular, respon lokal dan berumur pendek, dan supresi fungsi sel mast serta adhesi dan agregasi platelet.

Begitu berada di dalam jaringan ikat di ruang perivaskular, leukosit bermigrasi ke tempat inflamasi melalui kemotaksis. Mereka mendeteksi faktor kemotaksis di lingkungan melalui kemoreseptor di beberapa lokasi pada membran plasma mereka dan bermigrasi ke arah konsentrasi tertinggi (lihat Gambar 7.15). Faktor kemotaktik utama meliputi banyak produk bakteri, fragmen komplemen C3a dan C5a, kalikrein, aktivator plasminogen, produk degradasi fibrin (fibrinopeptida), dan kemokin, seperti IL-8. Eosinofil dan neutrofil juga menanggapi faktor kemotaktik yang dilepaskan dari sel mast (ECF-A, faktor kemotaksis neutrofil [NCF]). Monosit tertarik ke suatu faktor (faktor kemotaksis monosit) yang telah dilepaskan oleh neutrofil yang sudah berada di tempat cedera. Dan meskipun histamin itu sendiri tidak kemotaktik, itu dapat memfasilitasi efek kemotaktik dari faktor-faktor lain.

Setelah sel fagosit memasuki tempat inflamasi, proses fagositosis melibatkan empat langkah: (1) *opsonisasi* (*pengenalan* target dan *kepatuhan* fagosit terhadapnya); (2) *engulfment* (menelan atau endositosis) dan *pembentukan phagosome*; (3) *fusi fagosom* dengan butiran lisosom di dalam fagosit untuk membentuk fagolisosom; dan (4) *penghancuran* target (lihat Gambar 7.15, C) (lisosom dijelaskan dalam Bab 1). Sepanjang proses, baik bahan yang dicerna dan enzim pencernaan diisolasi dalam vesikel yang terikat membran. Isolasi melindungi fagosit itu sendiri dari efek berbahaya mikroorganisme, serta enzimnya sendiri. Kebanyakan fagosit dapat menjebak dan menelan bakteri menggunakan PRR dan PAMP seluler yang biasanya diekspresikan pada permukaan bakteri (lihat Gambar 7.15, B). Namun,

proses itu lambat dan tidak efisien. **Opsonisasi**, biasanya oleh antibodi atau komponen komplemen C3b, sangat meningkatkan pengenalan dan kepatuhan. Fagositosis sel darah merah diilustrasikan pada Gambar 7.16. Opsonin berfungsi sebagai “perekat” antara fagosit dan sel target karena reseptor pada fagosit spesifik untuk tempat pada opsonin (**reseptor Fc** untuk antibodi, **reseptor C3b** untuk C3b). Hal ini memungkinkan fagosit untuk mengikat target yang teropsonisasi dengan sangat erat ke permukaannya. Antibodi membentuk perlekatan yang lebih kuat, tetapi sinyal melalui reseptor C3b mengaktifkan proses fagositosis ke tingkat yang lebih besar.



GAMBAR 7.16 Tahapan Fagositosis. Mikrograf elektron pemindaian ini menunjukkan langkah-langkah progresif dalam fagositosis. A, Sel darah merah (*R*) menempel pada permukaan makrofag (*M*). B, Bagian dari membrane makrofag (*M*) mulai membungkus sel darah merah (*R*). C, Sel darah merah hampir seluruhnya ditelan oleh makrofag. (Dari King DW, Fenoglio CM, Lefwich JH: *General pathology: principles and dynamics*, Philadelphia, 1983, Lea & Febiger.)

Meskipun respons inflamasi dianggap tidak spesifik, opsonin dan molekul pengenalan lainnya menambahkan tingkat spesifisitas pada fagositosis yang efisien. Antibodi pada permukaan bakteri diarahkan terhadap antigen yang sangat spesifik untuk mikroorganisme tertentu. Lapisan polisakarida bakteri dan jamur tertentu mengaktifkan jalur alternatif dan lektin dari aktivasi komplemen yang menghasilkan deposisi C3b.

Engulfment (endositosis) dilakukan oleh pseudopoda kecil yang memanjang dari membran plasma dan mengelilingi mikroorganisme yang melekat, membentuk vakuola fagositik intraseluler, atau **fagosom** (lihat Gambar 7.15 dan 7.16). Membran yang mengelilingi fagosom terdiri dari membran plasma terbalik. Lisosom berkumpul dan menyatu dengan fagosom, menciptakan **fagolisosom**. **Butiranlisosom primer** (*butiran azurophilic*) mengandung berbagai molekul bakterisida, termasuk myeloperoksidase, lisozim, defensin, hidrolase asam, elastase, dan lain-lain. Kebanyakan fagosit juga mengandung **granul sekunder** (*spesifik*) dengan molekul yang bersifat bakterisida dan terlibat dalam remodeling jaringan sekitarnya, termasuk lisozim, kolagenase, laktoferin, dan protease lainnya. Penghancuran bakteri terjadi di dalam fagolisosom dan dilakukan oleh mekanisme yang bergantung pada oksigen dan tidak bergantung pada oksigen.

Mekanisme pembunuhan tergantung oksigen dihasilkan dari produksi spesies oksigen beracun. Fagositosis disertai dengan ledakan pengambilan oksigen oleh fagosit, disebut "ledakan pernapasan", yang dihasilkan dari pergeseran sebagian besar metabolisme glukosa sel ke **pirau heksosa-monofosfat**. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) yang dihasilkan karena pergeseran ini digunakan oleh enzim terkait membran, NADPH oksidase, untuk menghasilkan superoksida, zat antara oksigen reaktif yang diubah menjadi hidrogen peroksida dan spesies oksigen reaktif lainnya. Banyak spesies oksigen

reaktif secara langsung beracun bagi mikroorganisme. Hidrogen peroksida juga dapat berkolaborasi dengan enzim lisosom *mieloperoksidase* dan anion halida (Cl^- dan Br^-) untuk membentuk asam, seperti asam hipoklorit (HClO) dan hypobromous (HBrO). Asam ini mungkin membunuh bakteri dan jamur dengan menambahkan Cl^- atau Br^- ke permukaan sel-sel ini.

Mekanisme pembunuhan mikroba yang tergantung oksigen tidak meliputi (1) pH asam (3,5 hingga 4,0) fagolisosom yang disebabkan oleh produksi asam laktat; (2) protein kationik, seperti defensin dan cathelicidins, yang mengikat dan merusak membran sel; (3) serangan enzimatik dinding sel mikroorganisme oleh lisozim dan enzim lainnya; dan (4) penghambatan pertumbuhan bakteri oleh laktoferin yang mengikat besi.

Ketika fagosit mati di tempat inflamasi, fagosit sering lisis (terbuka) dan melepaskan isi sitoplasmanya ke dalam jaringan. Meskipun produk lisosom yang dilepaskan dapat berkontribusi terhadap inflamasi dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, menarik monosit tambahan, dan mengaktifkan sistem komplemen dan kinin, mereka juga dapat meningkatkan kerusakan jaringan yang terkait dengan inflamasi. Misalnya, isi granula primer neutrofil (misalnya, lisozim, hidrolase, protease netral) dan granula sekunder (misalnya, lisozim, kolagenase, gelatinase) dapat mencerna matriks jaringan ikat. Efek merusak dari banyak enzim dan molekul oksigen reaktif dirilis oleh sekarat fagosit diminimalkan oleh inhibitor alami yang ditemukan dalam darah, seperti superoksida dismutase (istirahat turun superoksida), katalase (memecah hidrogen peroksida), dan antiproteinases **α_1 -antitripsin** dan **α_2 -macroglobulin** (baik yang dihasilkan oleh hati). Defisiensi yang diturunkan dari α_1 -antitripsin sering mengakibatkan kerusakan paru-paru kronis dan emfisema akibat inflamasi. (Efek paru dari defisiensi- antitripsin dijelaskan dalam Bab 36.)

Aktivasi Makrofag

Beberapa bakteri resisten terhadap pembunuhan oleh granulosit dan bahkan dapat bertahan hidup di dalam makrofag. Mikroorganisme seperti *Mycobacterium tuberculosis* (tuberkulosis), *Mycobacterium leprae* (lepra), *Salmonella typhi* (demam tifoid), *Brucella abortus* (brucellosis), dan *Listeria monocytogenes* (listeriosis) dapat tetap dorman atau bahkan berkembang biak di dalam fagolisosom makrofag.

Aktivitas bakterisida makrofag dapat meningkat secara nyata dengan aktivasi. Aktivasi makrofag menghasilkan dua subpopulasi sel. *Makrofag M1* diaktifkan melalui TLRs oleh zat yang ditemukan di tempat inflamasi (misalnya, produk mikroba, endotoksin, atau interferon- γ [IFN- γ]) dan menghasilkan NO dan sitokin, melepaskan butiran lisosom, dan memiliki kapasitas membunuh bakteri yang lebih besar. *Makrofag M2* diaktifkan oleh sitokin yang diproduksi oleh subset limfosit T dari sistem imun adaptif (misalnya, IL-4, IL-13) dan terutama terlibat dalam penyembuhan dan perbaikan. Makrofag yang teraktivasi telah meningkatkan (1) aktivitas fagositosis, (2) ukuran, (3) mengacak-acak membran plasma untuk meningkatkan luas permukaan, (4) metabolisme glukosa, dan (5) jumlah lisosom. makrofag aktif juga faktor mensekresikan yang merangsang pertumbuhan, diferensiasi, dan aktivasi sel inflamasi lainnya serta kontrol inisiasi proses penyembuhan. Ini termasuk faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), IFN- γ , IL-1 β , faktor angiogenik, faktor pengaktif fibroblas, dan faktor pertumbuhan yang mendorong regenerasi jaringan yang rusak. Makrofag juga merupakan sel utama yang menginfiltrasi luka untuk menghilangkan debris seluler dan memulai proses regeneratif. Dalam beberapa kasus, aktivasi makrofag yang tidak memadai dihasilkan dari defek pada respon imun adaptif dan defisit dalam produksi sitokin yang sesuai. Misalnya, suatu bentuk

kusta yang disebut *lepromatous leprosy* ditandai dengan kelangsungan hidup difagosit *M. leprae* yang bakterial dalam fagolisosom makrofag. Pada individu dengan kusta lepromatosa, sel-sel sistem imun adaptif telah gagal mensekresi sitokin yang diperlukan untuk mengubah makrofag menjadi sel pembunuh yang sangat efisien.

Sel Pembunuh Alami dan Limfosit

Fungsi utama **sel pembunuh alami (NK)** adalah pengenalan dan penghapusan sel yang terinfeksi virus, meskipun mereka juga agak efektif untuk menghilangkan sel abnormal lainnya, khususnya sel kanker. Sel NK tampaknya lebih efisien dalam peran ini ketika mereka menghadapi sel-sel abnormal dalam sistem peredaran darah dibandingkan dengan di dalam jaringan. Seiring dengan TLR, sel NK memiliki reseptor penghambat dan pengaktif tambahan yang memungkinkan diferensiasi antara sel yang terinfeksi atau tumor dan sel normal. Jika sel NK berikatan dengan sel target melalui pengaktifan reseptor, ia menghasilkan beberapa sitokin dan molekul toksik yang dapat membunuh target. Sel NK dan limfosit, yang merupakan sel utama dari respon imun adaptif, akan dibahas lebih rinci dalam Bab 8.

Manifestasi Inflamasi Lokal

Sel-sel dan sistem protein plasma yang dijelaskan sebelumnya berinteraksi untuk menghasilkan semua karakteristik inflamasi, baik lokal maupun sistemik, serta menentukan durasi inflamasi, baik akut maupun kronis. Inflamasi lokal menyertai semua jenis cedera seluler dan jaringan, apakah terinfeksi atau steril, dari fraktur atau ketegangan sistem muskuloskeletal hingga luka bakar (lihat Bab 2 dan 49), dan bertanggung jawab untuk memulai penyembuhan.

Semua manifestasi *lokal* dari inflamasi akut (yaitu, pembengkakan, nyeri, panas, dan kemerahan) hasil dari perubahan vaskular dan kebocoran komponen sirkulasi berikutnya ke dalam jaringan. **Panas** dan **kemerahan** adalah hasil dari vasodilatasi dan peningkatan aliran darah melalui tempat yang terluka. **Pembengkakan** terjadi saat eksudat (cairan dan sel) terakumulasi. Pembengkakan biasanya disertai dengan **rasa sakit yang** disebabkan oleh tekanan yang diberikan oleh akumulasi eksudat, serta adanya mediator biokimia yang larut seperti prostaglandin dan bradikinin. Hilangnya fungsi pada tingkat sel, jaringan, atau organ dikaitkan dengan manifestasi ini.

Komposisi **eksudat** bervariasi, tergantung pada tahap respon inflamasi dan, sampai batas tertentu, stimulus yang merugikan. Pada inflamasi awal atau ringan, eksudatnya encer (**serosa**) dengan sedikit protein plasma atau leukosit. Contoh eksudat serosa adalah cairan dalam lepuh. Pada inflamasi yang lebih parah atau lanjut, eksudat mungkin kental dan menggumpal (**eksudat fibrinous**), seperti di paru-paru individu dengan pneumonia. Jika sejumlah besar leukosit menumpuk, seperti pada infeksi bakteri persisten, eksudat terdiri dari nanah dan disebut **eksudat purulen (bernanah)**. Eksudat purulen merupakan karakteristik lesi ber dinding (**kista** atau **abses**). Jika terjadi perdarahan, eksudat diisi dengan eritrosit dan digambarkan sebagai **eksudat hemoragik**.

Meskipun manifestasi inflamasi lokal dapat mempengaruhi semua jaringan yang ter vaskularisasi, lesi bervariasi tergantung pada organ atau jaringan yang terlibat. Lesi akibat kematian sel yang luas (nekrosis), misalnya, berbeda pada jaringan miokard (otot jantung), otak, dan hati (hati). Kematian sel akibat infark miokard (kekurangan oksigen yang disebabkan oleh penghentian aliran darah) menyebabkan respons yang menghasilkan penggantian jaringan mati dengan bekas luka fibrin. Cedera yang sama pada jaringan otak lebih mungkin menghasilkan pembentukan abses yang diisi dengan jaringan nekrotik

(jenis nekrosis dijelaskan pada Bab 2). Penghancuran jaringan hati merangsang pertumbuhan kembali, atau regenerasi, sel-sel hati.

Manifestasi Sistemik Inflamasi Akut

Tiga perubahan *sistemik* utama yang terkait dengan respons inflamasi akut adalah demam, leukositosis (peningkatan sementara kadar leukosit yang bersirkulasi), dan sintesis protein plasma (peningkatan kadar protein plasma yang bersirkulasi).

Demam

Demam merupakan respon sistemik awal, yang sebagian diinduksi oleh sitokin spesifik, misalnya, IL-1 yang dilepaskan dari neutrofil dan makrofag. Sitokin penyebab demam ini dikenal sebagai **pirogen endogen** untuk membedakannya dari dihasilkan patogen *pirogen eksogen yang*. Pirogen bekerja langsung pada hipotalamus, bagian otak yang mengontrol termostat tubuh. Pelepasan pirogen endogen oleh sel inflamasi terjadi setelah fagositosis, setelah terpapar endotoksin bakteri, atau setelah terpapar kompleks antigen-antibodi. (Mekanisme pengaturan suhu dibahas dalam Bab 16.)

Respons demam dapat bermanfaat karena mikroorganisme yang menyebabkan beberapa kondisi (misalnya, yang menyebabkan sifilis atau uretritis gonokokal) sangat sensitif terhadap sedikit peningkatan suhu tubuh. Di sisi lain, demam mungkin memiliki beberapa efek samping yang berbahaya karena dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap efek endotoksin yang terkait dengan infeksi bakteri gram negatif (toksin bakteri dijelaskan dalam Bab 10).

Leukositosis

Leukositosis adalah peningkatan jumlah sel darah putih yang bersirkulasi (lebih besar dari 11.000/mL³ pada orang dewasa). Selama banyak infeksi, leukositosis dapat disertai dengan *pergeseran ke kiri*

dalam rasio neutrofil imatur dan matur, sehingga bentuk neutrofil yang lebih imatur, seperti sel pita, metamielosit, dan kadang-kadang mielosit, hadir dalam proporsi yang relatif lebih besar daripada proporsi normal. (Bab 28 membahas perkembangan dan pematangan sel darah.) Produksi leukosit imatur meningkat terutama dari proliferasi dan pelepasan prekursor granulosit dan monosit di sumsum tulang, yang dirangsang oleh beberapa produk inflamasi, termasuk produk komplemen C3a dan G-CSF.

Sintesis Protein Plasma

Sintesis banyak protein plasma, sebagian besar produk hati, meningkat selama inflamasi. Protein ini, yang dapat bersifat proinflamasi atau antiinflamasi, disebut sebagai **reaktan fase akut** (Tabel 7.3). Reaktan fase akut mencapai tingkat sirkulasi maksimal dalam 10 sampai 40 jam setelah infeksi awal. IL-1 secara tidak langsung bertanggung jawab untuk sintesis reaktan fase akut melalui induksi IL-6, yang secara langsung merangsang sel hati untuk mensintesis sebagian besar reaktan fase akut.

TABEL 7.3

KADAR REAKTAN FASE AKUT YANG BERSIRKULASI SELAMA INFLAMASI

FUNGSI	MENINGKAT	MENURUN
Komponen koagulasi	Fibrinogen Prothrombin Factor VIII Plasminogen	Tidak ada
Protease inhibitor	α_1 .antitripsin α_1 -Antichymotrypsin	Inter- α - antitrypsin

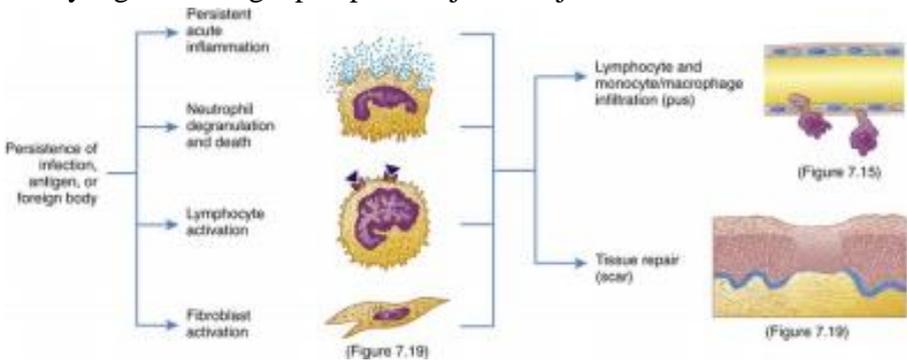
Protein transpor	Haptoglobin Hemopeksin Ceruloplasmin Feritin	Transferrin
Komponen Komplemen	C1S, C2, C3, C4, C5, C9, faktor B, C1 inhibitor	Properdin
Protein lainnya	α_1 -Acid glikoprotein Fibronektin Serum amiloid A (SAA) C-reactive protein (CRP)	Albumin Prealbumin α_1 -Lipoprotein β -Lipoprotein

Tes laboratorium umum untuk mengukur tingkat inflamasi reaktan fase akut. Misalnya, peningkatan kadar reaktan fase akut dalam darah, terutama fibrinogen, dikaitkan dengan peningkatan adhesi di antara eritrosit dan peningkatan yang sesuai dalam laju sedimentasi. Perubahan protein plasma mungkin menyebabkan peningkatan pembentukan rouleaux eritrosit (penumpukan eritrosit, seperti dalam tumpukan koin) dan dengan demikian meningkatkan laju sedimentasi. Meskipun peningkatan sedimentasi eritrosit merupakan reaksi nonspesifik, hal ini dianggap sebagai indikator yang baik untuk respon inflamasi akut. Gejala lain dari inflamasi akut termasuk mengantuk (mengantuk), malaise (perasaan tidak nyaman atau sakit secara umum), anoreksia (kurang nafsu makan), dan nyeri otot.

Inflamasi Kronis

Secara dangkal, perbedaan antara inflamasi akut dan kronis hanyalah salah satu durasinya, di mana inflamasi kronis berlangsung selama 2 minggu atau lebih tanpa memandang penyebabnya. Perbedaan karakteristik histologis dan mekanistik juga mungkin ada (Gbr. 7.17). Inflamasi kronis kadang-kadang didahului oleh respon inflamasi akut

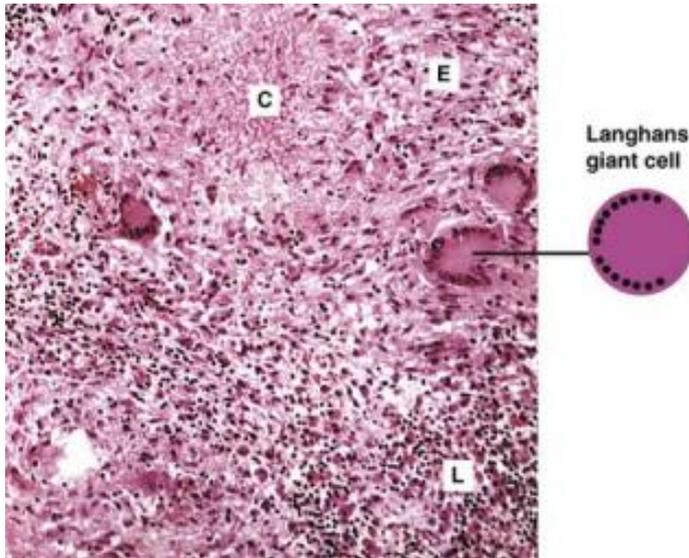
yang tidak berhasil. Misalnya, jika kontaminasi bakteri atau benda asing (misalnya, kotoran, serpihan kayu, kaca) bertahan pada luka traumatis, respons akut dapat diperpanjang lebih dari 2 minggu. Pembentukan nanah, supurasi (cairan purulen), dan penyembuhan luka yang tidak lengkap dapat menjadi ciri jenis inflamasi kronis ini.



GAMBAR 7.17 Respon Inflamasi Kronis. Inflamasi biasanya menjadi kronis karena adanya infeksi, antibodi, atau benda asing di dalam luka. Inflamasi kronis ditandai dengan persistensi banyak proses inflamasi akut. Selain itu, adanya sejumlah besar degranulasi dan kematian neutrophil, aktivasi limfosit, dan aktivasi fibroblast secara bersamaan menghasilkan pelepasan mediator yang menginduksi infiltrasi lebih banyak limfosit dan monosit/makrofag dan awal penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

Inflamasikronis dapat terjadi juga sebagai proses yang berbeda tanpa banyak inflamasi akut sebelumnya. Beberapa mikroorganisme (misalnya, mikobakteri yang menyebabkan tuberkulosis) memiliki dinding sel dengan kandungan lipid dan lilin yang sangat tinggi, membuatnya relatif tidak sensitif terhadap degradasi oleh fagosit dan oleh karena itu relatif resisten terhadap pembersihan dalam respon inflamasi akut. Mikroorganisme lain, seperti yang menyebabkan kusta, sifilis, dan brucellosis, dapat bertahan hidup di dalam makrofag dan dengan demikian juga menghindari pembersihan oleh respon inflamasi akut. Mikroorganisme lain menghasilkan racun yang

merusak jaringan dan menyebabkan inflamasi terus-menerus bahkan setelah mikroorganisme itu dibunuh. Akhirnya, bahan kimia, partikulat, atau iritasi fisik (misalnya, debu yang dihirup, serpihan kayu, dan bahan jahitan) juga dapat menyebabkan respons inflamasi yang berkepanjangan. Inflamasi kronis ditandai dengan infiltrasi padat limfosit dan makrofag. Jika makrofag tidak mampu membatasi kerusakan jaringan atau infeksi, tubuh berusaha untuk menutup dan mengisolasi area yang terinfeksi, sehingga membentuk **granuloma** (Gbr. 7.18). Granuloma dapat terbentuk jika neutrofil dan makrofag tidak dapat menghancurkan mikroorganisme selama respon inflamasi akut. Misalnya, infeksi yang disebabkan oleh beberapa bakteri (*Listeria* sp., *Brucella* sp.), jamur (histoplasmosis, kokcidiodomycosis), dan parasit (leishmaniasis, schistosomiasis, toksoplasmosis) dapat menyebabkan pembentukan granuloma. Kompleks antigen-antibodi yang besar seperti yang terdapat pada artritis reumatoid juga dapat menyebabkan pembentukan struktur ini. TNF- α terutama mendorong pembentukan granuloma. Beberapa makrofag berdiferensiasi menjadi sel **epiteloid**, sel yang tidak mampu memfagosit bakteri besar tetapi mampu mengambil puing-puing dan partikel kecil lainnya. Makrofag lain bergabung menjadi sel berinti banyak **raksasa**, yang merupakan fagosit aktif yang dapat menelan partikel yang sangat besar—lebih besar daripada yang dapat ditelan oleh satu makrofag. Kedua jenis sel khusus ini membentuk pusat granuloma, yang dikelilingi oleh dinding limfosit. Granuloma itu sendiri juga sering terbungkus oleh deposit fibrosa kolagen dan dapat menjadi tulang rawan atau mungkin terkalsifikasi oleh deposit kalsium karbonat dan kalsium fosfat.



GAMBAR 7.18 Granuloma Tuberkulosis. Area sentral dari nekrosis kaseosa amorf (*C*) dikelilingi oleh zona limfosit (*L*) dan sel epiteloid yang membesar (*E*). Makrofag yang teraktivasi sering menyatu untuk membentuk sel berinti banyak (sel raksasa Langhans). Pada tuberkuloid granuloma, inti sel raksasa bergerak ke tepi sel dalam formasi seperti tapal kuda.

Granuloma klasik yang berhubungan dengan tuberkulosis dicirikan oleh dinding sel epiteloid yang mengelilingi pusat protein seperti keju yang berasal dari jaringan mati dan membusuk (nekrosis kaseosa, lihat Bab 2) dan mikobakteri. Pembusukan sel dalam granuloma menghasilkan pelepasan asam dan isi enzim lisosom dari fagosit yang mati. Dalam lingkungan yang tidak ramah ini, puing-puing seluler dipecah dan cairan bening mungkin tertinggal (nekrosis pencairan, lihat Bab 2). Akhirnya cairan ini berdifusi keluar dan meninggalkan struktur berongga, ber dinding tebal yang telah menggantikan jaringan normal dan mengurangi fungsi organ.

Penyembuhan Luka

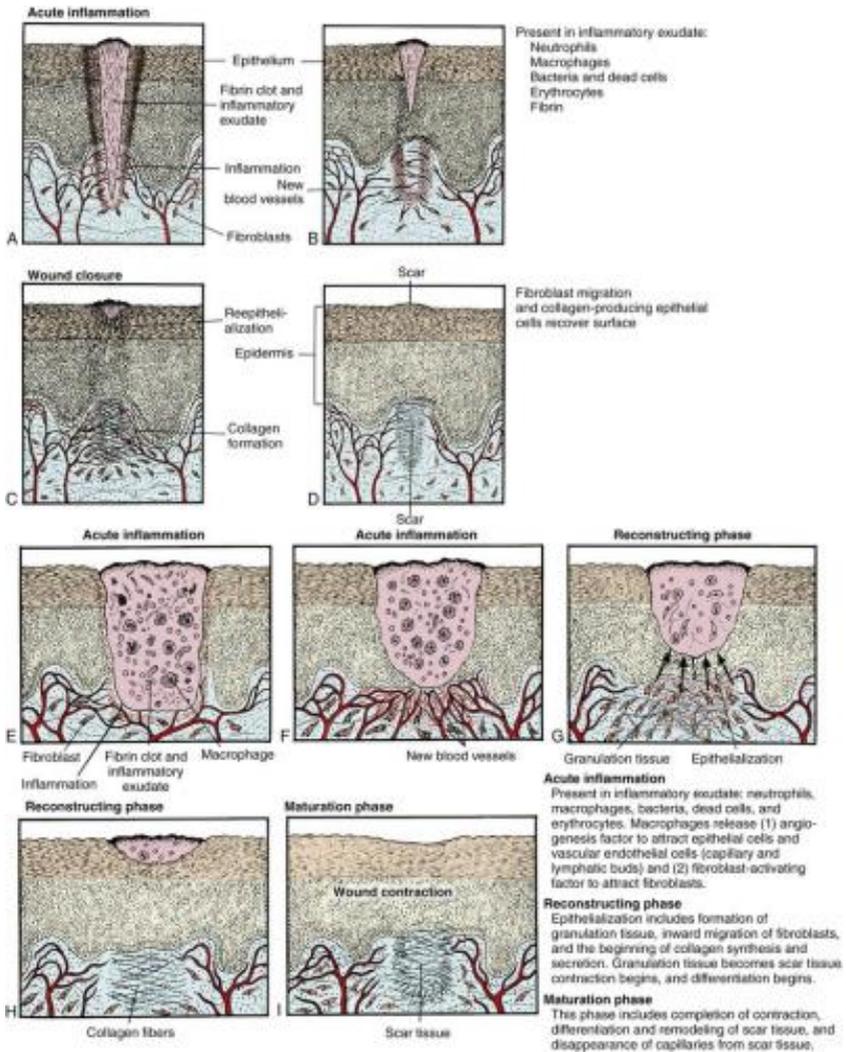
Kesimpulan dari inflamasi adalah penyembuhan dan perbaikan. Hasil penyembuhan yang paling menguntungkan adalah **regenerasi jaringan** (penggantian jaringan yang rusak dengan jaringan sehat, seperti yang terjadi di epitel kulit dan usus, dan di beberapa organ, seperti hati) dengan kembalinya struktur dan fungsi normal secara lengkap (Gbr. 7.19). Restorasi ini disebut **resolusi**, dapat memakan waktu hingga 2 tahun, dan produksi lokal IL-10 tampaknya memainkan peran penting. Penyelesaian mungkin tidak mungkin jika terdapat kerusakan yang luas, jaringan tidak mampu beregenerasi, infeksi menyebabkan pembentukan abses atau granuloma, atau fibrin tetap ada pada lesi. Dalam kasus tersebut, perbaikan terjadi alih-alih resolusi. **Perbaikan** adalah penggantian jaringan yang rusak dengan jaringan parut. **Jaringan parut** terutama terdiri dari kolagen yang mengisi lesi dan mengembalikan kekuatan tetapi tidak dapat menjalankan fungsi fisiologis jaringan yang rusak, yang mengakibatkan hilangnya fungsi.

Penyembuhan luka melibatkan proses yang (1) mengisi, (2) menutup, dan (3) mengecilkan luka. Karakteristik penyembuhan ini bervariasi dalam kepentingan dan durasi di antara berbagai jenis luka. Sayatan bersih, seperti potongan kertas atau luka bedah yang dijahit, sembuh terutama melalui proses sintesis kolagen. Karena jenis luka ini memiliki kehilangan jaringan yang minimal dan aposisi tepi luka yang rapat, sangat sedikit penyegelan (**epitelisasi**) dan penyusutan (**kontraksi**) yang diperlukan. Luka yang sembuh dalam kondisi kehilangan jaringan minimal dikatakan sembuh dengan **niat primer** (lihat [Gambar 7.19](#)).

Luka lain tidak sembuh dengan mudah. Penyembuhan luka terbuka, seperti luka tekan stadium IV (luka baring), membutuhkan banyak penggantian jaringan sehingga epitelisasi, pembentukan parut, dan kontraksi memakan waktu lebih lama dan penyembuhan terjadi melalui **intensi sekunder** (lihat [Gambar 7.19](#)). Penyembuhan dengan

niat primer atau sekunder dapat terjadi pada tingkat yang berbeda untuk berbagai jenis cedera jaringan.

Luka epidermis yang sembuh dengan niat sekunder dan lesi internal yang tidak dijahit tidak sepenuhnya pulih dengan penyembuhan. Paling-paling, jaringan yang diperbaiki mendapatkan kembali 80% dari kekuatan tarik aslinya. Hanya sel epitel, hati (hati), dan sumsum tulang yang mampu melakukan regenerasi mitosis lengkap dari jaringan normal yang dikenal sebagai *hiperplasia kompensasi*. Pada jaringan ikat fibrosa, seperti sendi dan ligamen, penyembuhan normal menghasilkan penggantian jaringan asli dengan jaringan baru yang tidak memiliki struktur atau fungsi yang sama persis seperti aslinya. Beberapa jaringan sembuh tanpa penggantian sel. Misalnya, kerusakan akibat infark miokard sembuh dengan bekas luka yang terdiri dari jaringan fibrosa daripada dengan otot jantung. Penyembuhan luka terjadi dalam tiga fase yang tumpang tindih: inflamasi, proliferasi dan pembentukan jaringan baru, serta remodeling dan maturasi.



GAMBAR 7.19 Perbaikan Luka dengan Intensi Primer atau Sekunder. A–D, Penyembuhan dengan intensi primer. E–I, Penyembuhan dengan intensi sekunder.

Fase I: Inflamasi

Fase awal penyembuhan luka, transisi dari inflamasi akut ke penyembuhan, segera dimulai. **Fase inflamasi** meliputi koagulasi dan infiltrasi sel-sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan luka, termasuk trombosit, neutrofil, dan makrofag. Jaring fibrin dari bekuan darah bertindak sebagai perancah untuk sel-sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan. Trombosit berkontribusi pada pembentukan bekuan dan, saat mereka mengalami degranulasi, melepaskan faktor pertumbuhan yang memulai proliferasi sel yang tidak rusak. Neutrofil dan makrofag membersihkan luka dari debris (fibrin dari bekuan darah terlarut, mikroorganisme, eritrosit, dan sel jaringan mati). Pembersihan lesi ini, yang juga melibatkan pelarutan bekuan fibrin (atau koreng) oleh enzim fibrinolitik, disebut **debridement**. Setelah debridement, debris yang tersisa dikeringkan oleh pembuluh darah dan limfatik, dan dilatasi vaskular dan permeabilitas yang terkait dengan inflamasi dibalik, sehingga mempersiapkan lesi untuk regenerasi atau perbaikan.

Fase II: Proliferasi dan Pembentukan Jaringan Baru (Rekonstruksi)

Fase proliferasi dimulai 3 sampai 4 hari setelah cedera dan berlanjut selama 2 minggu. Luka disegel dan bekuan fibrin digantikan oleh jaringan normal atau jaringan parut selama fase ini. **Fase proliferasi** ditandai dengan invasi makrofag dari gumpalan melarutkan dan rekrutmen dan proliferasi fibroblast (sel jaringan ikat), diikuti oleh sintesis fibroblast kolagen, epitelisasi, kontraksi luka, dan diferensiasi sel. Makrofag mengeluarkan berbagai mediator biokimia yang mempromosikan penyembuhan, termasuk berikut:

1. **Transformasi faktor pertumbuhan-beta (TGF- β)** merangsang fibroblast memasuki lesi untuk mensintesis dan mensekresi kolagen prekursor prokolagen.

2. **Faktor angiogenesis**, seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) dan fibroblast growth factor-2 (FGF-2), merangsang sel endotel pembuluh darah untuk membentuk capillary buds yang tumbuh ke dalam lesi; penurunan pH dan penurunan tekanan oksigen luka juga meningkatkan angiogenesis.
3. **Matrix metalloproteinases (MMPs)** mendegradasi dan merombak protein matriks ekstraseluler (misalnya, kolagen dan fibrin) di tempat cedera.

Jaringan granulasi tumbuh ke dalam luka dari jaringan ikat sehat di sekitarnya dan terdiri dari sel-sel invasif, pembuluh limfatik baru, dan kapiler baru yang berasal dari kapiler di jaringan sekitarnya, memberikan jaringan granulasi tampilan granular merah. Tunas kapiler tumbuh dari sel-sel endotel pembuluh darah di sekitar luka dan meluas ke daerah debridement. Loop terbentuk ketika kapiler muda bergabung (*anastomose*). Loop lebih rapuh dan permeabel daripada pembuluh dewasa, mengakibatkan kebocoran eritrosit dan neutrofil. Eritrosit difagositosis oleh makrofag, dan neutrofil membantu debridemen lebih lanjut dari lesi inflamasi. Banyak kapiler baru berdiferensiasi menjadi pembuluh darah yang lebih besar saat perbaikan berlanjut, mendorong masuknya nutrisi dan pembuangan sisa metabolisme. Pembuluh limfatik baru juga tumbuh ke dalam jaringan granulasi dengan proses yang sama.

Penyembuhan luka harus dilindungi selama proses ini. Epitelisasi adalah proses di mana sel-sel epitel tumbuh ke dalam luka dari jaringan sehat di sekitarnya. Sel-sel epitel bermigrasi di bawah bekuan atau keropeng menggunakan MMPs untuk mengurai kolagen. Migrasi sel epitel menghubungkan sel serupa dari semua sisi luka dan menutupnya. Sel-sel epitel tetap aktif, mengalami diferensiasi untuk menimbulkan berbagai lapisan epidermis. Epitelisasi luka kulit dapat

dipercepat jika luka tetap lembab, mencegah bekuan fibrin menjadi keropeng.

Fibroblas adalah sel penting selama penyembuhan karena mereka mengeluarkan kolagen dan protein jaringan ikat lainnya. Fibroblas dirangsang oleh TGF- β yang diturunkan makrofag untuk berproliferasi, memasuki lesi, dan menyimpan protein jaringan ikat di area yang telah didebridement sekitar 6 hari setelah fibroblas memasuki lesi. **Kolagen** adalah protein yang paling melimpah di dalam tubuh. Ini mengandung konsentrasi tinggi asam amino glisin, prolin, dan lisin, banyak di antaranya dimodifikasi secara enzimatik. Modifikasi prolin dan lisin membutuhkan beberapa kofaktor yang mutlak diperlukan untuk polimerisasi dan fungsi kolagen yang tepat. Ini termasuk zat besi, asam askorbat (vitamin C), dan molekul oksigen (O_2); tidak adanya salah satu dari hasil ini dalam penyembuhan luka terganggu.

Kolagen yang belum matang (yaitu, prokolagen) disekresikan oleh fibroblas sebagai kompleks tiga rantai polipeptida yang dihubungkan silang oleh ikatan intermolekuler. Prokolagen diubah menjadi kolagen matur dengan penghilangan proteolitik dari sekuens polipeptida kecil di kedua ujung trimer. Saat penyembuhan berlangsung, molekul kolagen dihubungkan silang oleh ikatan kovalen intramolekul untuk membentuk fibril kolagen yang selanjutnya dihubungkan silang untuk membentuk serat kolagen. Proses perakitan matriks kolagen lengkap memakan waktu beberapa bulan karena kolagen awalnya disimpan secara acak tetapi kemudian dimodelkan ulang dengan pembubaran berulang (oleh MMPs) dan perakitan kembali. Selama periode remodeling ini, serat kolagen berorientasi sepanjang garis tekanan mekanis; cross-linking lebih lanjut menambah kekuatan pada matriks kolagen akhir.

Kontraksi luka merupakan proses akhir dari rekonstruksi jaringan baru. Hal ini diperlukan untuk penutupan semua luka, tetapi terutama

yang sembuh dengan intensi sekunder. Kontraksi terlihat 6 sampai 12 hari setelah cedera dan dapat menyebabkan pergerakan tepi luka ke dalam sekitar 0,5 mm/hari pada penyembuhan normal. Dalam jaringan granulasi, TGF- β menginduksi beberapa fibroblas untuk bertransisi menjadi **miofibroblas**, sel khusus yang bertanggung jawab untuk kontraksi luka. Miofibroblas memiliki ciri-ciri sel otot polos dan fibroblas. Mereka tampak secara mikroskopis mirip dengan fibroblas tetapi berbeda dalam sitoplasma mereka yang mengandung bundel serabut paralel mirip dengan yang ditemukan di sel otot polos. Kontraksi luka terjadi sebagai perpanjangan dari membran plasma miofibroblas membangun hubungan antara sel-sel tetangga, kontraksi serabut mereka, dan memberikan tegangan pada sel-sel tetangga sementara menahan diri ke dasar luka.

Fase III: Remodeling dan Pematangan

Remodelling dan pematangan jaringan dimulai beberapa minggu setelah cedera dan biasanya selesai dalam waktu 2 tahun. Selama fase ini, ada kelanjutan dari diferensiasi seluler, pembentukan bekas luka, dan remodeling bekas luka. Fibroblas adalah sel utama dari remodeling jaringan dengan deposisi kolagen ke dalam matriks yang terorganisir. Regenerasi jaringan dan kontraksi luka berlanjut pada remodeling dan **fase pematangan**—fase untuk memulihkan struktur jaringan normal yang dapat bertahan selama bertahun-tahun. Untuk luka yang sembuh dengan jaringan parut, jaringan parut dirombak dan kapiler menghilang, meninggalkan bekas luka avaskular. Dalam 2 sampai 3 minggu setelah pematangan dimulai, jaringan parut telah memperoleh sekitar dua pertiga dari kekuatan maksimalnya.

Penyembuhan Luka Disfungsional

Penyembuhan luka disfungsional dan gangguan epitelisasi dapat terjadi selama fase proses penyembuhan. Penyebab penyembuhan

luka disfungsional termasuk iskemia; pendarahan yang berlebihan; deposisi fibrin yang berlebihan; gangguan predisposisi, seperti diabetes mellitus; kegemukan; infeksi luka; nutrisi yang tidak memadai; penggunaan beberapa macam obat; dan asap tembakau.

Disfungsi selama Respon Inflamasi

Kekurangan oksigen (iskemik) rentan terhadap kematian sel dan infeksi, yang memperpanjang inflamasi dan menunda penyembuhan. *Iskemia* mengurangi produksi energi dan merusak sintesis kolagen dan kekuatan regangan jaringan ikat yang beregenerasi.

Penyembuhan dapat diperpanjang jika perdarahan tidak dihentikan selama inflamasi akut. *Perdarahan* di area yang rusak menunda penyembuhan karena beberapa alasan. Awalnya sel darah berlebih yang menumpuk di tempat cedera harus dibersihkan—suatu proses yang membutuhkan waktu tambahan. Pembentukan bekuan meningkatkan jumlah ruang yang harus diisi oleh jaringan granulasi dan berfungsi sebagai penghalang mekanis terhadap difusi oksigen. *Hipovolemia*—penurunan volume darah—menghambat inflamasi. Respon fisiologis terhadap hipovolemia adalah penyempitan pembuluh darah daripada pelebaran yang diperlukan untuk mengantarkan sel-sel inflamasi ke tempat cedera. Sejumlah besar fibrin yang disimpan selama perdarahan juga akhirnya harus direabsorpsi untuk mencegah terjadinya *pembentukan perlengketan fibrosa*. **Adhesi** yang terbentuk di rongga pleura, perikardial, atau rongga perut, dapat mengikat organ bersama-sama oleh pita fibrosa dan mendistorsi atau mencekik organ yang terkena.

Akumulasi darah juga berfungsi sebagai media kultur yang sangat baik untuk bakteri, mempromosikan infeksi lanjutan dan memperpanjang inflamasi dengan meningkatkan pembentukan eksudat purulen. Infeksi yang berkepanjangan dapat meningkatkan

pembentukan bekas luka yang berlebihan atau bahkan mencegah penyembuhan sepenuhnya. Infeksi luka yang berlanjut, yang disebut *sepsis luka*, dapat diobati secara klinis dengan beberapa cara. Yang paling penting adalah debridement jaringan nekrotik dan benda asing. Pembuangan ini dilakukan baik melalui operasi atau melalui penggunaan pembalut penyerap. Irigasi luka dan terapi antibiotik juga dapat membantu dalam memerangi infeksi lanjutan.

Nutrisi yang optimal penting selama semua fase penyembuhan karena kebutuhan metabolik meningkat. Nutrisi yang paling penting untuk penyembuhan adalah glukosa, oksigen, dan asam amino. Leukosit membutuhkan glukosa untuk memproduksi adenosin trifosfat (5'-ATP) yang dibutuhkan untuk kemosistaksis, fagositosis, pembunuhan antar sel, dan inisiasi penyembuhan; oleh karena itu, luka penderita diabetes yang menerima insulin tidak adekuat akan sembuh dengan buruk. Orang dengan diabetes juga berisiko mengalami luka iskemik karena mereka cenderung memiliki penyakit pembuluh darah kecil yang merusak mikrosirkulasi dan hemoglobin yang diubah (terglikosilasi), yang memiliki afinitas yang meningkat terhadap oksigen dan dengan demikian tidak mudah melepaskan oksigen ke jaringan. Pengiriman oksigen juga terganggu oleh keadaan hipoksemia karena jaringan iskemik rentan terhadap infeksi. *Hipoproteinemia* memperpanjang inflamasi karena penurunan terkait asam amino yang tersedia merupakan hambatan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen. Nutrisi lain, termasuk zat besi, seng, mangan, tembaga, dan vitamin A dan C, juga diperlukan sebagai kofaktor untuk sintesis kolagen. Malnutrisi meningkatkan risiko infeksi luka, menunda penyembuhan, dan mengurangi kekuatan tarikan luka.

Obat-obatan, termasuk agen antineoplastik (antikanker), obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan steroid, menunda penyembuhan luka. Agen antineoplastik memperlambat pembelahan sel dan menghambat angiogenesis. Meskipun NSAID menghambat

produksi prostaglandin dan menekan inflamasi akut dan menghilangkan rasa sakit, mereka juga dapat menunda penyembuhan luka, terutama pembentukan tulang, dan dapat berkontribusi pada pembentukan jaringan parut yang berlebihan. Steroid antiinflamasi mencegah makrofag bermigrasi ke tempat cedera dan menghambat pelepasan kolagenase dan aktivator plasminogen. Steroid juga menghambat migrasi fibroblas ke dalam luka selama fase proliferasi dan menunda epitelisasi. Agen beracun dalam asap tembakau (yaitu, nikotin, karbon monoksida, dan hidrogen sianida) menunda penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi luka.

Disfungsi selama Fase Rekonstruksi Penyembuhan

Tiga proses penting yang terjadi selama **fase rekonstruktif** adalah perakitan dan remodeling matriks kolagen, epitelisasi dasar luka, dan kontraksi luka. Penyembuhan luka disfungsi dapat terjadi akibat gangguan dari salah satu proses ini.

Perakitan Matriks Kolagen yang Terganggu

Sejumlah faktor dapat mengganggu produksi kolagen dalam jaringan penyembuhan, sebagian besar adalah nutrisi. Scurvy, misalnya, adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh kekurangan asam askorbat, salah satu kofaktor yang diperlukan untuk modifikasi asam amino yang diperlukan untuk perakitan matriks kolagen yang tepat. Komplikasi scurvy adalah pembentukan matriks kolagen yang buruk dan, oleh karena itu, sangat mengganggu penyembuhan luka. Nutrisi lain, termasuk besi, tembaga, dan kalsium, memainkan peran tambahan dalam reaksi enzimatik yang diperlukan untuk modifikasi dan perakitan kolagen. Biasanya, bagaimanapun, sejumlah kecil zat ini diperlukan sehingga defisiensi tidak signifikan secara klinis. Secara nutrisi, asupan protein yang tepat juga penting untuk sintesis

kolagen. Asam amino metionin yang ditemukan dalam protein diubah menjadi sistein, yang perannya dalam sintesis kolagen ada dua: (1) berfungsi sebagai kofaktor penting dalam reaksi enzimatik yang diperlukan untuk sintesis kolagen; dan (2) mengandung belerang, yang berkontribusi pada pembentukan ikatan kovalen yang kuat pada fibril kolagen yang berikatan silang.

Sintesis *kolagen disfungsional* mungkin melibatkan produksi kolagen yang berlebihan, menyebabkan "penyembuhan berlebihan", yang mengarah ke bekas luka hipertrofik atau keloid. Bekas luka hipertrofik muncul tetapi tetap dalam batas asli luka dan cenderung mengecil seiring waktu (Gbr. 7.20, A). Sebuah **keloid** adalah bekas luka mengangkat yang melampaui batas-batas asli dari luka, Menginvasi jaringan di sekitarnya, dan kemungkinan untuk kambuh setelah operasi pengangkatan (Gambar.7.20, B).Kecenderungan familial untuk pembentukan keloid telah diamati, dengan insiden yang lebih besar pada orang kulit hitam daripada kulit putih.



GAMBAR 7.20 Bekas Luka Hipertrofik dan Pembentukan Bekas Luka Keloid. Bekas luka hipertrofik (A) dan bekas luka keloid (B) yang disebabkan oleh sintesis kolagen yang berlebihan di tempat jahitan. (A dari Flint PW et al: *Cummings otolaryngology: head & neck surgery*, ed 6, Philadelphia, 2015, Mosby; B dari Damjanov I, Linder J: *patologi Anderson*, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Mirip dengan keloid, **bekas luka hipertrofik** juga muncul tetapi berbeda karena tetap berada dalam batas asli luka. Bekas luka hipertrofik cenderung mengalami kemunduran seiring waktu,

sedangkan keloid tidak. Baik keloid dan bekas luka hipertrofik disebabkan oleh ketidakseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasi kolagen di mana sintesis meningkat relatif terhadap degradasi. Meskipun mekanisme yang tepat dari ketidakseimbangan ini tidak diketahui, bukti terbaru menunjukkan bahwa fibroblas keloid memiliki tingkat apoptosis yang lebih rendah dan ketidakmampuan untuk menanggapi umpan balik supresi normal.

Gangguan Epitelisasi

Proses epitelisasi ditekan oleh steroid antiinflamasi, hipoksemia, dan defisiensi nutrisi. Steroid antiinflamasi menghambat produksi fagosit dari mediator biokimia yang diperlukan untuk epitelisasi, hipoksemia menghilangkan sel dari energi yang dibutuhkan untuk proses tersebut, dan seng makanan diperlukan untuk aktivitas MMP yang sangat penting untuk migrasi seluler.

Teknik perawatan luka juga dapat sangat mempengaruhi migrasi sel epitel. Luka luar yang mengering atau sembuh dengan intensi sekunder sering kali secara klinis dilakukan debridement dan dilindungi dengan pembalut. Pembalut yang ideal adalah yang menyerap beberapa drainase tanpa dimasukkan ke dalam bekuan darah atau jaringan granulasi. Karena sel epitel harus bermigrasi melintasi luka selama penyembuhan, pembalut yang menghilangkan sel epitel sehat bersama dengan jaringan nekrotik memperpanjang epitelisasi. Banyak larutan yang secara tradisional telah digunakan untuk membersihkan atau mengairi luka sekarang diketahui merusak sel-sel baru yang rapuh di dasar luka. Normal saline adalah larutan paling tidak berbahaya yang dapat digunakan untuk membersihkan atau mengairi luka yang sedang sembuh terutama dengan epitelisasi. Larutan seperti povidone-iodine dan hidrogen peroksida mengering (pengerangan) dan, dengan demikian, menghambat daripada mempromosikan migrasi sel epitel.

Kontraksi Terganggu

Kontraksi luka yang berlebihan dapat menyebabkan deformitas atau **kontraktur**. Luka bakar sangat rentan terhadap perkembangan kontraktur. Kontraktur internal dapat terjadi juga, dan sering terjadi pada sirosis hati. Secara internal, jaringan parut yang berkontraksi menyempitkan aliran darah yang dapat berkontribusi pada perkembangan hipertensi portal dan varises esofagus. Jenis lain dari deformitas kontraksi internal termasuk striktur duodenum yang disebabkan oleh penyembuhan disfungsi dari ulkus dan striktur esofagus yang disebabkan oleh luka bakar kimia.

Latihan posisi dan rentang gerak yang tepat, serta pembedahan, adalah salah satu cara fisik yang digunakan untuk mengatasi turunnya tegangan miofibroblas yang berlebihan yang mengakibatkan kontraktur. Penggunaan klinis metode farmakologis untuk mengontrol kontraktur luka sebagian besar masih eksperimental, tetapi mencakup kontrol kontraksi miofibroblas dengan pemberian inhibitor sel otot polos seperti colchicine dan penghambatan perakitan matriks kolagen yang tepat dengan obat-obatan yang mencegah kolagen cross-linking atau aktivitas MMP. Perawatan terakhir ini didasarkan pada pengetahuan bahwa pengikatan miofibroblas ke kolagen dapat "mengunci" sel yang berkontraksi ke posisinya.

Gangguan pada Luka

Akhirnya, komplikasi potensial dalam penyembuhan luka yang dijahit tertutup adalah **dehiscence**, di mana luka tertarik pada garis jahitan. Insiden dehiscence terbesar terjadi 5 sampai 12 hari setelah penjahitan, secara paradoks pada saat sintesis kolagen mencapai puncaknya. Sekitar 50% dari kejadian dehiscence berhubungan dengan sepsis luka, meskipun dehiscence juga dapat terjadi ketika jahitan putus akibat regangan yang berlebihan. Obesitas

meningkatkan risiko kerusakan jahitan karena jaringan adiposa sulit untuk dijahit. Dehiscence luka biasanya ditandai dengan peningkatan drainase serosa dari luka. Selain itu, pasien mungkin melaporkan perasaan bahwa "ada sesuatu yang berjalan." Perhatian bedah segera diperlukan.

Pediatri: Imunitas Bawaan pada Bayi Baru Lahir

Neonatus umumnya mengalami depresi sementara inflamasi dan fungsi kekebalannya karena mereka dilahirkan dari lingkungan yang steril. Misalnya, neutrofil dan mungkin monosit mungkin tidak mampu melakukan kemotaksis yang efisien. Respon yang tidak memadai terhadap faktor kemotaksis tampaknya disebabkan oleh kurangnya fluiditas pada membran plasma fagosit sehingga pembentukan dan migrasi pseudopoda terganggu. Neonatus rentan terhadap infeksi yang berhubungan dengan defek kemotaksis, termasuk abses kulit yang disebabkan oleh stafilokokus dan kandidiasis kulit. Selanjutnya, neutrofil pada neonatus yang tertekan oleh infeksi in utero atau insufisiensi pernapasan telah mengurangi respons oksidatif dan bakteri. (Defek fagositosis didapat, yang mungkin disebabkan oleh berbagai infeksi, gangguan metabolisme, defisiensi nutrisi, atau obat-obatan, dijelaskan dalam Bab 9.)

Neonatus juga sebagian mengalami defisiensi komplemen, terutama komponen jalur alternatif. Mereka cenderung memiliki defisiensi faktor B yang relatif dan berkembang menjadi sepsis dan meningitis yang parah dan berat ketika terinfeksi bakteri yang tidak memiliki antibodi ibu yang ditransfer. Kadar lektin pengikat mannose yang rendah meningkatkan risiko sepsis yang didapat di rumah sakit pada neonatus. Neonatus juga mungkin kekurangan beberapa kolektin dan protein seperti kolektin. Hal ini terutama berlaku untuk neonatus

prematuur. Beberapa bayi prematur dengan sindrom gangguan pernapasan kekurangan setidaknya satu kolektin, yang memberikan pertahanan bawaan terhadap infeksi saluran pernapasan.

Penuaan: Kekebalan Bawaan pada Populasi Orang Dewasa yang Lebih Tua

Populasi orang dewasa yang lebih tua juga berisiko mengalami gangguan inflamasi dan penyembuhan luka. Dalam beberapa kasus, gangguan penyembuhan tidak secara langsung berhubungan dengan penuaan secara umum tetapi dapat dikaitkan dengan penyakit kronis, seperti penyakit kardiovaskular atau diabetes mellitus. Penuaan juga mengubah lingkungan mikro jaringan dan fungsi makrofag dengan perubahan neoangiogenesis dan fibrosis penyembuhan luka. Selain itu, banyak orang dewasa yang lebih tua memerlukan obat-obatan seperti steroid antiinflamasi yang dapat mengganggu proses penyembuhan. Orang dewasa yang lebih tua telah meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri pada paru-paru, saluran kemih, dan kulit. Karena gangguan sensasi atau mobilitas dan perubahan fisiologis pada kulit, orang dewasa yang lebih tua berada pada peningkatan risiko untuk mempertahankan berbagai luka. Dengan penuaan, lemak subkutan hilang, mengurangi lapisan perlindungan. Serabut kolagen menjadi lebih tebal dan persentase tertentu dari elastin hilang, yang selanjutnya berkontribusi pada hilangnya perlindungan. Kemampuan regeneratif kulit dipertahankan dengan penuaan, tetapi epidermis mengalami perubahan terkait usia yang mencakup atrofi kapiler yang mendasarinya. Penurunan perfusi konsekuensi membuat orang dewasa yang lebih tua lebih rentan daripada orang yang lebih muda terhadap efek buruk hipoksia di dasar luka. Selain itu, fibroblas yang menua mungkin memiliki tingkat proliferasi yang lebih lambat, dan oleh karena itu penyembuhan luka

menjadi lemah. Immunosenescence mempengaruhi sistem imun bawaan dan adaptif, membatasi respons terhadap infeksi dan vaksin. Beberapa komponen seluler dari resistensi bawaan kurang jumlahnya (misalnya, makrofag alveolar) atau memiliki aktivitas yang berkurang (misalnya, kemotaksis neutrofil, degranulasi, dan fagositosis). Salah satu penjelasan untuk aktivitas seluler inflamasi yang berkurang ini adalah penurunan ekspresi dan fungsi beberapa, jika tidak semua, terkait usia. Perubahan pada sel T dan sel NK juga terjadi. Tingkat sitokin proinflamasi (misalnya, IL-6, TNF- α , dan IL-1 β) meningkat dengan penuaan dan dapat berkontribusi pada penyakit sistemik.

Ringkasan

Mekanisme Pertahanan Manusia

1. Ada tiga lapisan pertahanan manusia: penghalang; kekebalan bawaan, yang meliputi respons inflamasi; dan imunitas adaptif (didapat).

Garis Pertahanan Pertama: Fisik, Mekanik, Penghalang Biokimia, dan Mikrobioma Normal

1. Penghalang fisik dan mekanik adalah garis pertahanan pertama yang mencegah kerusakan pada individu dan mencegah invasi oleh patogen; ini termasuk kulit dan selaput lendir.
2. Peptida antibakteri dalam sekresi lendir, keringat, air liur, air mata, dan sekresi lainnya memberikan penghalang biokimiawi terhadap mikroorganisme patogen.
3. Flora bakteri normal memberikan perlindungan dengan melepaskan bahan kimia yang mencegah kolonisasi oleh patogen.

Garis Pertahanan Kedua: Inflamasi

1. Inflamasi adalah respons protektif yang cepat dan tidak spesifik terhadap cedera seluler dari sebab apa pun. Hal ini dapat terjadi hanya pada jaringan vaskularisasi.
2. Ciri-ciri makroskopik inflamasi adalah kemerahan, bengkak, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan yang meradang.
3. Ciri mikroskopis inflamasi adalah akumulasi cairan dan sel-sel di tempat inflamasi.
4. Inflamasi dimediasi oleh tiga sistem protein plasma utama: sistem komplemen, sistem pembekuan, dan sistem kinin. Komponen dari ketiga sistem tersebut adalah serangkaian protein tidak aktif yang diaktifkan secara berurutan.
5. Sistem komplemen dapat diaktifkan oleh reaksi antigen-antibodi (melalui jalur klasik) atau oleh produk lain, terutama polisakarida bakteri (melalui jalur lektin atau jalur alternatif), yang menghasilkan produksi fragmen yang aktif secara biologis dan penghancuran sel.
6. Produk sistem komplemen yang paling poten secara biologis adalah C3b (opsonin), C3a (anaphylatoxin), dan C5a (anaphylatoxin, faktor kemotaksis).
7. Sistem pembekuan menghentikan perdarahan, melokalisasi mikroorganisme, dan menyediakan jaringan untuk perbaikan dan penyembuhan.
8. Bradikinin adalah produk terpenting dari sistem kinin dan menyebabkan permeabilitas pembuluh darah, kontraksi otot polos, dan nyeri.
9. Berbagai jenis sel terlibat dalam proses inflamasi termasuk sel mast, sel endotel, trombosit, fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik), sel natural killer (NK), dan limfosit.

10. Sebagian besar sel mengekspresikan reseptor pengenalan pola membran plasma (PRR) yang mengenali molekul yang dihasilkan oleh mikroorganisme infeksius (pola molekul terkait patogen, atau PAMP), atau produk kerusakan seluler (pola molekul terkait kerusakan, atau DAMP).
11. Sel-sel sistem kekebalan bawaan mengeluarkan banyak mediator biokimia (sitokin) yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan sel-sel lain; sitokin ini termasuk interleukin, kemokin, interferon, dan molekul lainnya.
12. Sitokin proinflamasi yang paling penting adalah IL-1, IL-6, dan tumor necrosis factor- α (TNF- α).
13. Interferon diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus. Setelah dilepaskan dari sel yang terinfeksi, interferon dapat merangsang sel sehat di sekitarnya untuk menghasilkan zat yang mencegah infeksi virus.
14. Kemokin disintesis oleh sejumlah sel yang berbeda dan menginduksi kemotaksis leukosit.
15. Aktivator paling penting dari respon inflamasi adalah sel mast, yang memulai inflamasi dengan melepaskan mediator biokimia (histamin, faktor kemotaktik) dari granula sitoplasma yang telah terbentuk sebelumnya dan mensintesis mediator lain (prostaglandin, leukotrien) sebagai respons terhadap stimulus.
16. Histamin adalah amina vasoaktif utama yang dilepaskan dari sel mast. Ini menyebabkan pelebaran kapiler dan retraksi sel endotel yang melapisi kapiler, yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.
17. Sel-sel endotel yang melapisi sistem peredaran darah (endotel vaskular) secara normal mengatur komponen-komponen sirkulasi dari sistem inflamasi dan mempertahankan aliran

darah normal dengan mencegah aktivasi spontan trombosit dan anggota sistem pembekuan.

18. Selama inflamasi, endotelium mengekspresikan reseptor yang membantu leukosit meninggalkan pembuluh darah dan menarik kembali untuk memungkinkan cairan masuk ke jaringan.
19. Trombosit berinteraksi dengan kaskade koagulasi untuk menghentikan pendarahan dan melepaskan sejumlah mediator yang meningkatkan dan mengontrol inflamasi.
20. Neutrofil polimorfonuklear (PMN), sel fagositik yang dominan pada respon inflamasi awal, keluar dari sirkulasi melalui diapedesis melalui sambungan sel endotel yang retraksi dan bergerak ke tempat inflamasi melalui kemotaksis.
21. Eosinofil melepaskan produk yang mengontrol respon inflamasi dan merupakan sel utama yang membunuh organisme parasit.
22. Makrofag, sel fagositik yang dominan pada respon inflamasi lanjut, sangat fagosit, responsif terhadap sitokin, dan mendorong penyembuhan luka.
23. Sel dendritik menghubungkan sistem imun bawaan dan didapat dengan mengumpulkan antigen di tempat inflamasi dan mengangkutnya ke tempat, seperti kelenjar getah bening, tempat sel B dan T imunokompeten berada.
24. Fagositosis adalah proses seluler multistep untuk menghilangkan patogen dan puing-puing asing. Langkah-langkahnya meliputi pengenalan dan perlekatan, engulfment, pembentukan fagosom dan fagolisom, dan penghancuran patogen atau debris asing. Sel fagosit menelan mikroorganisme dan memasukkannya ke dalam vakuola fagositik (fagolisom), di mana produk toksik (terutama

metabolit oksigen) dan enzim lisosom degradatif membunuh dan mencerna mikroorganisme.

25. Oponin, seperti antibodi dan komponen komplemen C3b, melapisi mikroorganisme dan membuatnya lebih rentan terhadap fagositosis dengan mengikatnya lebih erat ke fagosit.

Manifestasi Inflamasi Lokal

1. Manifestasi lokal inflamasi merupakan akibat dari perubahan vaskular yang berhubungan dengan proses inflamasi, termasuk vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Gejalanya meliputi kemerahan, panas, bengkak, dan nyeri.

Manifestasi Sistemik Inflamasi Akut

1. Efek sistemik utama dari inflamasi adalah demam dan peningkatan kadar leukosit yang bersirkulasi (leukositosis) dan protein plasma (reaktan fase akut).

Inflamasi Kronis

1. Inflamasi kronis dapat merupakan lanjutan dari inflamasi akut yang berlangsung selama 2 minggu atau lebih. Ini juga dapat terjadi sebagai proses yang berbeda tanpa banyak inflamasi akut sebelumnya.
2. Inflamasi kronis ditandai dengan infiltrasi padat limfosit dan makrofag. Tubuh dapat menutup dan mengisolasi infeksi untuk melindungi terhadap kerusakan jaringan dengan pembentukan granuloma.

Penyembuhan Luka

1. Resolusi (regenerasi) adalah kembalinya jaringan ke struktur dan fungsi yang hampir normal. Perbaikan adalah penyembuhan dengan pembentukan jaringan parut.
2. Jaringan yang rusak berlanjut ke resolusi (pemulihan struktur dan fungsi jaringan asli) jika sedikit jaringan yang hilang atau jaringan yang cedera mampu beregenerasi. Ini disebut penyembuhan dengan niat utama.
3. Jaringan yang mengalami kerusakan yang luas atau yang tidak mampu beregenerasi akan sembuh melalui proses perbaikan, yang mengakibatkan pembentukan jaringan parut. Ini disebut penyembuhan dengan niat sekunder.
4. Penyelesaian dan perbaikan terjadi dalam dua fase terpisah: fase rekonstruktif di mana luka mulai sembuh dan fase maturasi di mana luka yang sembuh mengalami remodelling.
5. Penyembuhan luka disfungsi dapat berhubungan dengan iskemia, perdarahan yang berlebihan, deposisi fibrin yang berlebihan, gangguan predisposisi (seperti diabetes mellitus), infeksi luka, nutrisi yang tidak memadai, banyak obat, atau sintesis kolagen yang berubah.
6. Dehiscence adalah gangguan di mana luka tertarik pada garis jahitan.
7. Kontraktur adalah kelainan bentuk yang disebabkan oleh pemendekan kolagen yang berlebihan pada jaringan parut.

Pediatri: Imunitas Bawaan pada Bayi Baru Lahir

1. Neonatus sering mengalami depresi fungsi inflamasi sementara, terutama kemotaksis neutrofil dan aktivitas jalur komplemen alternatif.

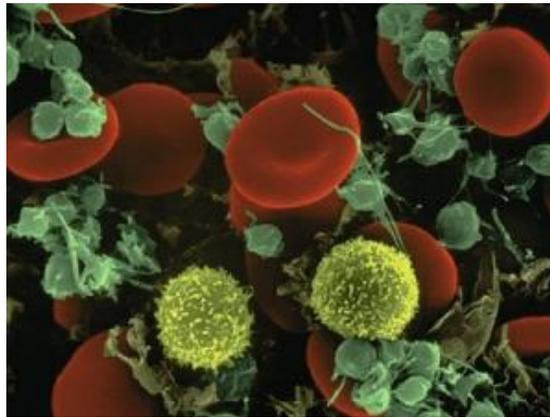
Penuaan: Kekebalan Bawaan pada Populasi Orang Dewasa yang Lebih Tua

1. Orang dewasa yang lebih tua berisiko mengalami gangguan penyembuhan luka, biasanya karena penyakit kronis.
2. Perubahan pada sistem imun bawaan dan adaptif terjadi seiring dengan penuaan dan memengaruhi respons terhadap inflamasi, infeksi, dan vaksinasi.

BAB 8

IMUNITAS ADAPTIF

Baris ketiga pertahanan dalam tubuh manusia adalah **imunitas adaptif (diperoleh)**, sering disebut respon imun atau **kekebalan**, dan terdiri dari **limfosit** (Gambar.8.1) dan protein serum yang disebut *antibodi*. Setelah mekanisme perlindungan konstitutif pada penghalang eksternal (garis pertahanan pertama) telah dikompromikan dan inflamasi (lihat Bab 7) telah diaktifkan (garis pertahanan kedua), respon imun adaptif dipanggil untuk beraksi. Jadi inflamasi adalah "penanggap pertama" yang berisikan cedera awal dan memperlambat penyebaran infeksi, sedangkan kekebalan adaptif adalah "penanggap sekunder" yang menambah pertahanan awal terhadap infeksi dan memberikan keamanan jangka panjang terhadap infeksi ulang. Imunitas bawaan, terutama inflamasi, dan imunitas adaptif sangat interaktif dan saling melengkapi. Komponen resistensi bawaan diperlukan untuk pengembangan respon imun adaptif. Sebaliknya, produk dari respon imun adaptif mengaktifkan komponen sistem imun bawaan. Dengan demikian kedua sistem sangat penting untuk perlindungan lengkap terhadap penyakit menular.



GAMBAR 8.1 Pemindaian Mikrograf Elektron Menampilkan Limfosit (*Kuning*), Sel Darah Merah, dan Trombosit. (Hak Cipta Dennis Kunkel Microscopy, Inc.)

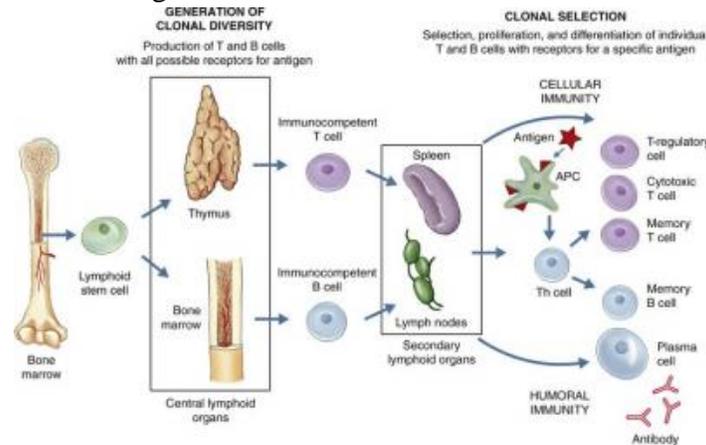
Inflamasi dan kekebalan adaptif berbeda dalam beberapa cara utama. Pertama, kekebalan adaptif berkembang lebih lambat daripada inflamasi. Komponen inflamasi sudah ada sebelumnya dalam darah dan jaringan dan diaktifkan segera setelah dan sebagai akibat dari kerusakan jaringan. Imunitas adaptif *dapat diinduksi*. Efektor dari respon imun, limfosit dan antibodi, tidak ada sebelumnya tetapi harus diproduksi sebagai respon terhadap infeksi. Kedua, setiap respon inflamasi adalah serupa (walaupun tidak identik) terlepas dari perbedaan penyebab kerusakan jaringan atau apakah tempat inflamasi tersebut steril atau terkontaminasi mikroorganisme. Respon imun adaptif sangat *spesifik*. Limfosit dan antibodi yang diinduksi sebagai respons terhadap agen infeksi tertentu sangat spesifik untuk agen tersebut. Agen infeksius yang berbeda akan menginduksi baterai limfosit dan antibodi yang berbeda. Ketiga, sisa mediator inflamasi harus dihilangkan dengan cepat untuk membatasi kerusakan jaringan sehat di sekitarnya dan memungkinkan penyembuhan. Efektor dari respon imun adaptif berumur *panjang* dan sistemik,

memberikan perlindungan jangka panjang terhadap agen infeksi tertentu. Keempat, aktivasi respon inflamasi terhadap kerusakan jaringan berulang atau infeksi berulang dengan mikroorganisme yang sama umumnya identik. Respon imun adaptif memiliki *memori*. Jika terinfeksi kembali dengan mikroorganisme yang sama, limfosit pelindung dan antibodi diproduksi dengan cepat, sehingga memberikan perlindungan jangka panjang yang permanen. Dengan demikian respon imun adaptif dibedakan dengan dapat diinduksi, spesifik, dan berumur panjang, serta memiliki memori.

Sifat inflamasi dan imunitas adaptif yang kolaboratif dan menguntungkan terkadang dapat gagal. Bab 9 membahas penyimpangan yang relevan secara medis baik dalam inflamasi dan kekebalan, termasuk alergi, penyakit yang melibatkan kerusakan imunologis yang tidak diinginkan dari jaringan sehat, dan penyakit yang disebabkan oleh kekurangan respon imun atau inflamasi normal. Bab 10 menyajikan ikhtisar infeksi dan Bab 11 membahas hubungan antara stres dan penyakit dan keterkaitan sistem kekebalan, saraf, dan endokrin.

Karakteristik Umum Imunitas Adaptif

Sistem imun adaptif memiliki kosakatanya sendiri (Gbr. 8.2). Sistem kekebalan orang dewasa normal terus-menerus ditantang oleh spektrum zat yang mungkin dikenali sebagai benda asing, atau "bukan dirinya". Zat-zat ini, yang disebut *antigen asing*, sering dikaitkan dengan patogen seperti virus, bakteri, jamur, atau parasit, meskipun mereka juga ditemukan pada agen lingkungan yang tidak menular seperti serbuk sari, makanan, dan racun lebah, dan yang lain terkait dengan turunan klinis. obat-obatan, vaksin, transfusi, dan jaringan transplantasi (Tabel 8.1). Produk (yaitu, efektor) dari respon imun adaptif termasuk antibodi (kadang-kadang disebut **imunoglobulin**) dan limfosit yang spesifik untuk antigen tertentu.



GAMBAR 8.2 Gambaran Umum Respon Kekebalan. Respon imun dapat dipisahkan menjadi dua fase: *pembentukan diversitas klonal* dan *seleksi klon*. Selama pembentukan diversitas klonal, sel induk limfoid dari sumsum tulang bermigrasi ke organ limfoid pusat (timus atau daerah sumsum tulang), di mana mereka menjalani serangkaian pembelahan seluler dan tahap diferensiasi menghasilkan sel T imunokompeten dari timus atau sel B imunokompeten dari sumsum tulang. (Proses ini diuraikan lebih rinci dalam Gambar 8.9 dan 8.12.) Sel-sel ini masih naif karena mereka belum pernah bertemu antigen asing. Sel-sel imunokompeten memasuki sirkulasi dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder (misalnya, limpa dan kelenjar getah bening), di mana mereka tinggal di daerah yang kaya sel B dan T. Fase seleksi klonal dimulai dengan paparan antigen

asing. Antigen biasanya diproses oleh antigen-presenting cells (APCs) untuk dipresentasikan ke sel T helper (sel Th) (lebih detail pada Gambar 8.16). Kerja sama antar sel antara APC, sel Th, dan sel T dan B yang imunokompeten menghasilkan tahap kedua proliferasi dan diferensiasi sel (lebih detail pada Gambar 8.18 dan 8.21). Karena antigen telah “memilih” sel T dan B dengan reseptor antigen yang kompatibel, hanya sebagian kecil sel T dan B yang menjalani proses ini pada satu waktu. Hasilnya adalah imunitas seluler aktif atau imunitas humoral, atau keduanya. Imunitas seluler dimediasi oleh populasi sel T “efektor” yang dapat membunuh target (sel T sitotoksik) atau mengatur respon imun (sel T-regulator), serta populasi sel memori (sel T memori) yang dapat merespon lebih cepat ke tantangan kedua dengan antigen yang sama. Imunitas humoral dimediasi oleh populasi protein terlarut (antibodi) yang diproduksi oleh sel plasma dan oleh populasi sel B memori yang dapat menghasilkan lebih banyak antibodi dengan cepat untuk tantangan kedua dengan antigen yang sama.

TABEL 8.1
PENGGUNAAN ANTIGEN ATAU ANTIBODI SECARA KLINIS

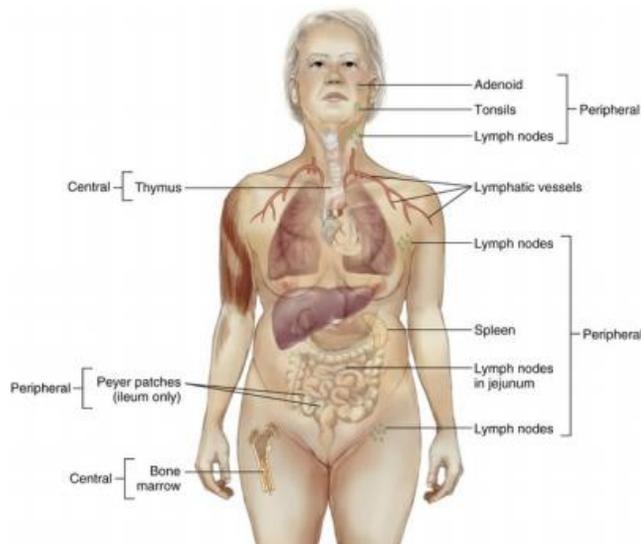
SUMBER ANTIGEN	PROTEKSI: MELAWAN PENYAKIT AKTIF	PROTEKSI: VAKSINASI	DIAGNOSIS	TERAPI
Agen menular	Menetralkan atau menghancurkan mikroorganisme patogen (misalnya, respon antibodi terhadap infeksi virus)	Menginduksi respon imun aman dan protektif (misalnya, vaksin masa kanak-kanak yang direkomendasikan)	Mengukur antigen sirkulasi dari agen infeksius atau antibodi (misalnya, diagnosis infeksi hepatitis B)	Pengobatan pasif dengan antibodi untuk mengobati atau mencegah infeksi (misalnya, pemberian antibodi melawan hepatitis A)
Kanker	Mencegah tumor bertumbuh atau menyebar (misalnya, ketahanan imun untuk mencegah kanker dini)	Mencegah pertumbuhan kanker atau penyebarannya (misalnya, vaksinasi dengan antigen kanker)	Mengukur agen sirkulasi (misalnya, sirkulasi PSA untuk diagnosis kanker prostat)	Imunoterapi (misalnya, pengobatan kanker dengan antibodi melawan antigen kanker)
Zat lingkungan	Mencegah masuknya ke dalam tubuh (misalnya, IgA sekretori membatasi paparan sistemik terhadap alergen potensial)	Tidak ada contoh yang jelas	Mengukur antigen sirkulasi atau antibodi (misalnya, diagnosis alergi dengan mengukur IgE sirkulasi)	Imunoterapi (misalnya, pemberian antigen untuk desensitisasi individu dengan alergi berat)

Antigen diri sendiri	Sistem imun menoleransi terhadap antigen diri sendiri, yang bisa berubah karena agen infeksius memicu penyakit autoimun (lihat Bab 9)	Beberapa kasus dari vaksinasi mengubah toleransi terhadap antigen diri sendiri memicu penyakit autoimun	Mengukur antibodi sirkulasi melawan antigen diri sendiri untuk diagnosis penyakit autoimun (lihat Bab 9)	Tidak ada contoh yang jelas
----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

IgA, Imunoglobulin A; *PSA*, antigen spesifik prostat.

Spesifitas dan memori adalah karakteristik utama yang membedakan respon imun dari mekanisme perlindungan lainnya. Bab ini pertama-tama membahas sifat kekhususan itu dengan mendefinisikan berbagai jenis antigen yang dikenali oleh sistem kekebalan, cara-cara di mana mereka dikenali oleh antibodi dan limfosit, dan molekul pengenalan antar sel spesifik yang diperlukan untuk respons imun yang efektif. Setelah molekul pengenalan didefinisikan, perkembangan respon imun didiskusikan. Respon imun dapat dibagi menjadi dua fase (lihat Gambar 8.2). Pada janin, jauh sebelum terpapar mikroorganisme infeksi apa pun, limfosit mengalami diferensiasi dan proliferasi yang ekstensif. Peristiwa ini terjadi pada organ limfoid primer (timus dan sumsum tulang). Beberapa sel induk limfoid pada manusia memasuki timus dan berdiferensiasi menjadi **limfosit T (sel T)**, T menunjukkan turunan timus) dan lainnya memasuki daerah spesifik di sumsum tulang dan berdiferensiasi menjadi **limfosit B (sel B)**, B menunjukkan turunan sumsum tulang). Setiap jenis sel mengembangkan protein permukaan sel spesifik asal yang mengidentifikasi mereka sebagai sel T atau B. Baik sel B dan T juga mengembangkan reseptor antigen permukaan sel. Reseptornya luar biasa karena sel B atau T individu diprogram untuk mengenali hanya satu antigen spesifik sebelum bertemu dengan antigen itu. Diperkirakan bahwa setiap orang telah menghasilkan populasi B dan sel T dengan keragaman yang luas dari reseptor antigen yang mampu mengenali setidaknya 10^8 antigen yang berbeda. Proses ini disebut **pembentukan diversitas klonal** (lihat Gambar 8.2).

Limfosit meninggalkan organ limfoid primer sebagai sel imunokompeten tetapi sel B dan T naif. Mereka **imunokompeten** karena mereka memiliki kapasitas untuk merespon antigen, tetapi naif karena mereka belum menemukan antigen. Sel-sel ini memasuki pembuluh darah dan limfatik dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder (misalnya, kelenjar getah bening, limpa) dari sistem kekebalan sistemik (Gbr. 8.3). Beberapa mengambil tempat tinggal di daerah yang kaya sel B dan sel T dari organ-organ tersebut dan yang lain masuk kembali ke sirkulasi. Sekitar 60% hingga 70% limfosit yang bersirkulasi adalah sel T imunokompeten, dan 10% hingga 20% adalah sel B imunokompeten.



GAMBAR 8.3 Jaringan Limfoid: Tempat Diferensiasi Sel B dan Sel T. Limfosit yang belum matang bermigrasi melalui jaringan limfoid sentral (primer): sumsum tulang (jaringan limfoid pusat untuk limfosit B) dan timus (jaringan limfoid pusat untuk limfosit T). Limfosit dewasa kemudian berada di daerah yang kaya limfosit T dan B pada jaringan limfoid perifer (sekunder).

Fase kedua, yang disebut **seleksi klonal**, diprakarsai oleh pajanan antigen asing yang biasanya berhubungan dengan infeksi (lihat Gambar 8.2). Antigen bereaksi dengan, atau memilih, klon sel B dan T dengan reseptor permukaan melawan antigen spesifik tersebut dan memulai proses diferensiasi dan proliferasi lebih lanjut menjadi sel efektor matang. Prosesnya membutuhkan kerja sama di antara berbagai sel di organ limfoid sekunder; sebagian besar antigen perlu diproses (pemrosesan antigen) oleh sel fagosit, terutama sel dendritik, yang juga menyajikan antigen yang diproses pada permukaannya dan menyajikan (**presentasi antigen**) antigen ke limfosit. Sel-sel ini umumnya disebut antigen-processing atau **antigen-presenting cell (APCs)**. Dengan demikian dimulailah simfoni interaksi seluler yang menentukan seleksi klon, yang melibatkan APC dan beberapa subset sel B dan T, adhesi antar sel melalui reseptor antigen dan molekul adhesi antar sel spesifik, produksi dan respons terhadap beberapa sitokin, dan akhirnya diferensiasi imunokompeten B dan T. sel menjadi sel efektor yang sangat terspesialisasi. Sel B berkembang menjadi sel plasma yang menjadi pabrik untuk produksi antibodi. Sel T berkembang menjadi beberapa subset yang mengidentifikasi dan membunuh sel targetsel (**T-sitotoksik [sel Tc]**), mengatur respon imun dengan membantu proses seleksi klon (**sel T-helper [sel Th]**), atau menekan atau membatasi respon imun (**sel T-regulator [sel Treg]**). Baik sel B dan T juga berdiferensiasi menjadiberumur panjang **sel memori** yang ada selama beberapa dekade atau, dalam beberapa kasus, kehidupan individu. Sel memori "mengingat" antigen awal dan dengan cepat diaktifkan jika paparan kedua terjadi pada mikroorganisme yang sama.

Imunitas Humoral dan Diperantarai Sel

Respon imun memiliki dua lengan: antibodi dan sel T, keduanya melindungi terhadap infeksi. Antibodi bersirkulasi dalam darah dan dalam sekresi dan bertahan melawan mikroba ekstraseluler

yang ditemukan dalam cairan dan racun mikroba tersebut. Interaksi ini dapat mengakibatkan inaktivasi langsung mikroorganisme atau aktivasi berbagai mediator inflamasi (misalnya komplemen, fagosit) yang akan menghancurkan patogen. Antibodi terutama bertanggung jawab untuk perlindungan terhadap banyak bakteri dan virus. Lengan respon imun ini disebut respon imun humoral, atau **imunitas humoral**.

Sel T efektor ditemukan dalam darah dan jaringan serta organ dan bertahan melawan patogen intraseluler (misalnya, beberapa virus) dan sel kanker. Sel T dapat menghasilkan sitokin yang merangsang respon protektif dari leukosit lain. Lainnya berkembang menjadi sel Tc yang menyerang dan membunuh target seluler secara langsung. Lengan respons imun ini disebut respons imun seluler, atau **imunitas seluler**. Respon imun humoral dan seluler saling bergantung pada banyak tingkatan. Pada akhirnya, keberhasilan respons imun yang didapat tergantung pada fungsi respon humoral dan seluler, serta interaksi yang tepat di antara keduanya.

Imunitas Aktif vs. Imunitas Pasif

Imunitas adaptif dapat aktif atau pasif, tergantung pada apakah antibodi atau sel T diproduksi oleh individu sebagai respons terhadap antigen atau diberikan secara langsung. **Imunitas aktif (kekebalan didapat aktif)** dihasilkan oleh individu baik setelah paparan alami terhadap antigen atau setelah imunisasi, sedangkan **imunitas pasif (kekebalan didapat pasif)** tidak melibatkan respon imun inang sama sekali. Sebaliknya, kekebalan pasif terjadi ketika antibodi atau limfosit T yang terbentuk sebelumnya ditransfer dari donor ke penerima. Hal ini dapat terjadi secara alami, seperti dalam perjalanan antibodi ibu melintasi plasenta ke janin, atau secara artifisial, seperti di klinik yang menggunakan imunoterapi untuk penyakit tertentu. Individu yang tidak divaksinasi yang terpapar agen infeksi tertentu (misalnya, virus hepatitis A, virus rabies) sering akan diberikan imunoglobulin yang dibuat dari individu yang sudah memiliki antibodi terhadap patogen tertentu (lihat Tabel 8.1). Sedangkan kekebalan didapat aktif berumur panjang, kekebalan pasif hanya sementara karena antibodi donor atau sel T akhirnya dihancurkan.

Pengenalan dan Respon

Dasar dari setiap respon imun yang sukses adalah pengenalan spesifik antigen oleh antibodi atau reseptor pada permukaan sel B atau T, diikuti oleh serangkaian komunikasi antar sel yang kompleks di antara berbagai APC dan limfosit. Untuk memahami sepenuhnya respon imun, pertama-tama perlu dipahami dasar pengakuan itu. Banyak molekul yang dibahas dalam bab ini adalah bagian dari tata nama yang menggunakan awalan "CD" diikuti dengan angka (misalnya, CD1 atau CD2) (Tabel 8.2). Definisi format **CD (cluster of differential)** telah berubah dari waktu ke waktu. Awalnya digunakan untuk menggambarkan protein yang ditemukan pada permukaan limfosit. Saat ini, CD adalah format yang diterima untuk pelabelan keluarga protein yang sangat besar yang ditemukan di permukaan banyak sel. Banyak yang memiliki nama alternatif yang terkait dengan fungsinya, yang dapat digunakan dalam bab ini. Daftar molekul yang teridentifikasi terus meningkat (jumlah molekul dengan penunjukan CD mungkin lebih dari 370). Dengan cara yang sama, daftar sitokin yang diketahui terus bertambah, dengan lebih dari 70 telah diidentifikasi

sejauh ini. Sejumlah besar molekul CD dan sitokin berkontribusi pada respon imun didapat. Buku ini mencoba untuk fokus pada sejumlah kecil contoh yang sangat penting untuk menggambarkan interaksi yang sangat rumit, tetapi sangat efektif, yang terjadi untuk menghasilkan respon imun protektif.

TABEL 8.2

MOLEKUL CD YANG DIPILIH DAN FUNGSINYA

MOLEKUL CD	LOKASI PRIMER	FUNGSI
CD1	APC	Menyajikan antigen lipid
CD2	Semua sel T, sel NK	Penanda sel T; adhesi molekul yang terikat ke CD58 (LFA-3) dan menyediakan sinyal konstimulatori
CD3	Semua sel T	Terkait dengan TCR dan memberikan sinyal intraseluler
CD4	Sel Th	Terikat ke MHC kelas II sebagai ko-reseptor dengan TCR
CD8	Sel Tc	Terikat ke MHC kelas I sebagai koreseptor dengan sel TCR
CD19	Sel B	Kompleks dengan CD21 untuk membentuk koreseptor untuk sel B Sel
CD20	Sel B	Pengatur utama fungsi sel B
CD21	Sel B	Reseptor untuk komplemen yang membentuk kompleks dengan CD19 untuk membentuk koreseptor untuk sel B
CD25	Sel T teraktivasi	Rantai alfa reseptor IL-2
CD28	Sel T	Molekul adhesi yang mengikat CD80 untuk memberikan sinyal kostimulatori untuk sel Tc
CD40	Sel B, makrofag	Molekul adhesi yang mengikat CD154 untuk memberikan sinyal kostimulatori untuk sel B
CD45	Semua limfosit	Memiliki banyak jenis; menambah sinyal antigen

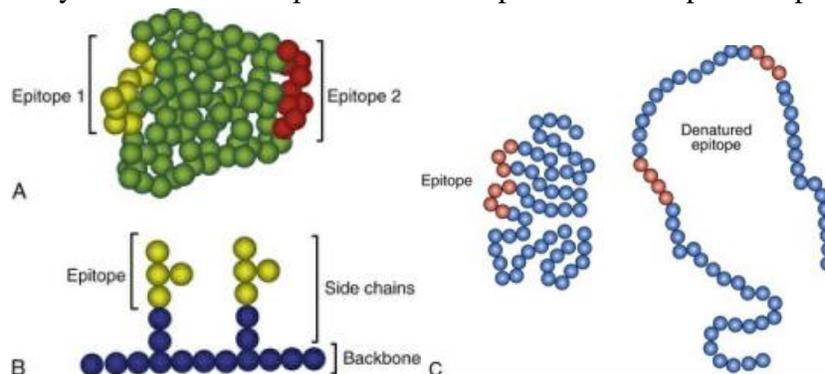
CD58 (LFA-3)	Kebanyakan sel	Molekul adhesi yang mengikat CD2 untuk memberikan sinyal kostimulatori
CD80 (B7-1)	APCs	Molekul adhesi yang mengikat CD28 untuk memberikan sinyal kostimulatori
CD154 (CD40L)	Sel Th2	Molekul adhesi yang mengikat ke CD40 untuk memberikan sinyal kostimulatori

APC, sel penyaji antigen; *IL*, interleukin; *MHC*, kompleks histokompatibilitas utama; *NK*, pembunuh alami; *Tc*, sitotoksik; *TCR*, reseptor sel T; *Th*, T-helper.

Antigen dan Imunogen

Awalnya, kita perlu memahami molekul yang menjadi sasaran respons imun. Meskipun istilah antigen dan imunogen umumnya digunakan sebagai sinonim, ada perbedaan penting secara klinis antara keduanya. **Antigen** adalah istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan molekul yang dapat *bereaksi dengan* situs pengikatan pada antibodi atau reseptor antigen pada sel B dan T. Sebagian besar, tetapi tidak semua, antigen juga **imunogen**. Antigen yang bersifat **imunogenik** akan *menginduksi* respon imun, menghasilkan produksi antibodi atau sel T fungsional. Jadi suatu zat mungkin antigenik namun tidak imunogenik.

Bagian tepat dari antigen yang dikonfigurasi untuk pengenalan dan pengikatan disebut **determinan antigeniknya**, atau **epitop**. Bagian yang cocok pada antibodi atau reseptor limfosit kadang-kadang disebut sebagai *situs pengikatan antigen*, atau **paratope**. Ukuran determinan antigenik relatif kecil, mungkin hanya beberapa asam amino atau residu karbohidrat pada permukaan molekul besar (Gbr. 8.4). Determinan antigenik mungkin linier atau konformasi. Misalnya, penentu antigenik linier terdiri dari asam amino (atau bahan kimia lainnya) yang berdekatan dalam struktur primer molekul; sehingga mereka stabil ketika molekul didenaturasi. Determinan antigenik konformasi terdiri dari asam amino yang hanya berdekatan ketika molekul dilipat dengan tepat. Ketika molekul didenaturasi atau diproses, determinan antigenik itu dihancurkan. Oleh karena itu makromolekul (misalnya, protein, polisakarida, asam nukleat) biasanya mengandung determinan antigenik multipel dan beragam, dan respons imun terhadap makromolekul biasanya terdiri dari campuran antibodi spesifik terhadap beberapa determinan ini.



GAMBAR 8.4 Determinan Antigen (Epitop). Yang ditampilkan disini adalah contoh epitope linier umum pada protein (A) dan polisakarida (B) dan epitop konformasi pada protein (C). Pada gambar A, antigenik protein mungkin memiliki beberapa epitop yang berbeda (epitop 1 dan 2) yang bereaksi dengan antibodi yang berbeda. Setiap bagian mewakili asam amino, dengan bagian kuning mewakili epitop 1 dan bagian merah mewakili epitop 2. Masing-masing epitop dapat terdiri dari delapan atau sembilan asam amino. Di B, polisakarida dibangun dari tulang punggung dengan rantai samping bercabang. Setiap bagian mewakili karbohidrat individu, dengan bagian kuning mewakili karbohidrat yang membentuk epitop. Dalam contoh ini, dua epitop identik diperlihatkan yang akan mengikat dua antibodi identic. Pada gambar C, epitop terdiri dari asam amino dari bagian yang berbeda dari urutan primer yang ditempatkan dekat satu sama lain selama pelipatan molekul. Ketika molekul didenaturasi, epitop dihancurkan.

Kriteria tertentu mempengaruhi sejauh mana antigen bersifat imunogenik. Ini termasuk (1) asing bagi inangnya, (2) ukurannya sesuai, (3) memiliki kompleksitas kimia yang memadai, dan (4) ada dalam jumlah yang cukup.

Yang paling utama di antara kriteria imunogenisitas adalah keanehan antigen. Sebuah **antigen diri sendiri** adalah bagian dari riasan individu yang memenuhi semua kriteria ini *kecuali* keasingannya dan biasanya tidak menimbulkan respon imun. Jadi kebanyakan individu *toleran* terhadap antigen mereka sendiri. Sistem kekebalan memiliki kemampuan yang sangat baik untuk membedakan diri (self-antigens) dari nonself (antigen asing). Toleransi pernah dianggap sebagai keadaan tidak responsif di mana sistem kekebalan secara pasif membiarkan antigen diri bertahan, tetapi toleransi sekarang diketahui memiliki berbagai mekanisme. Dalam beberapa kasus, keadaan toleransi pusat ada, di mana limfosit dengan reseptor terhadap antigen diri telah dihilangkan selama generasi keragaman klon. Dalam kasus lain, toleransi adalah toleransi perifer yang dimediasi oleh sel Treg (lihat Gambar 8.2). Daripada hanya menoleransi beberapa antigen diri, sistem kekebalan secara aktif mencegah atau membatasi pengenalan mereka oleh limfosit dan antibodi. Beberapa patogen telah mengembangkan keunggulan bertahan hidup dengan kapasitas mereka untuk meniru antigen diri dan menghindari menginduksi respon imun.

Ukuran molekul juga berkontribusi pada imunogenisitas antigen. Secara umum, molekul besar (lebih besar dari 10.000 dalton), seperti protein, polisakarida, dan asam nukleat, paling imunogenik. Molekul dengan berat molekul rendah, seperti asam amino, monosakarida, asam lemak, dan basa purin dan pirimidin, cenderung tidak mampu menginduksi respon imun. Banyak molekul kecil dapat berfungsi sebagai **hapten**: antigen yang terlalu kecil untuk menjadi imunogenik sendiri tetapi menjadi imunogenik setelah berikatan dengan molekul yang lebih besar yang berfungsi sebagai **pembawa hapten**. Misalnya, antigen penisilin (antibiotik -laktam sekitar 243 dalton) dan poison ivy (yang mengandung urushiol, getah berminyak sekitar 1500 dalton) adalah hapten, tetapi mereka memulai respons alergi hanya setelah mengikat molekul besar-protein berat dalam darah atau kulit individu yang alergi. Antigen yang menginduksi respon alergi juga disebut **alergen**. Kondisi alergi dibahas dalam Bab 9.

Kompleksitas kimia mempengaruhi imunogenisitas. Imunogen terbaik mengandung keragaman komponen kimia yang berbeda. Misalnya, protein sintetik besar yang hanya terdiri dari asam amino alanin tidak akan sangat imunogenik meskipun ukurannya dan asing. Namun, jika asam

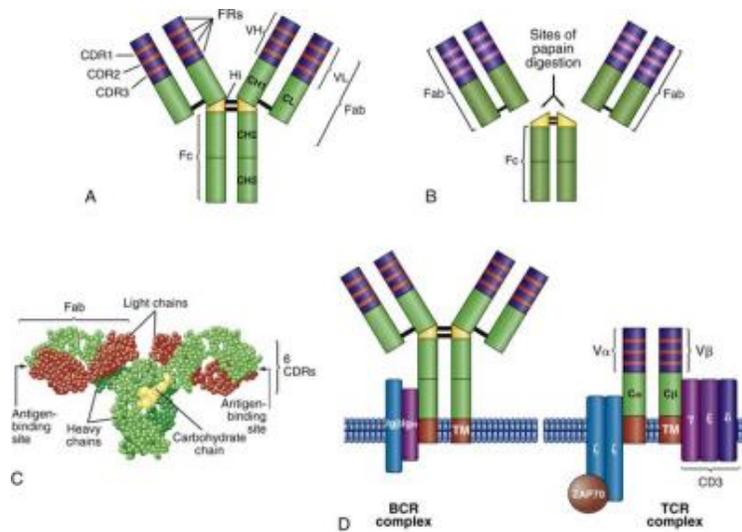
amino lain, seperti tirosin, triptofan, atau fenilalanin, dimasukkan ke dalam struktur, tingkat imunogenisitas akan meningkat pesat.

Akhirnya, antigen yang hadir dalam jumlah yang sangat kecil atau besar mungkin tidak dapat menimbulkan respon imun dan oleh karena itu menurut definisi juga nonimunogenik. Dalam banyak kasus, paparan jumlah antigen yang ekstrem tinggi atau rendah dapat menyebabkan keadaan toleransi daripada kekebalan.

Bahkan jika antigen memenuhi semua kriteria ini, kualitas dan intensitas respons imun mungkin masih dipengaruhi oleh berbagai faktor tambahan. Misalnya, rute dan pembawa masuk atau pemberian antigen sangat penting untuk imunogenisitas beberapa antigen. Ini memiliki implikasi klinis yang penting. Rute yang paling umum untuk administrasi klinis antigen, seperti vaksin, adalah intravena, intraperitoneal, subkutan, intranasal, dan oral. Setiap rute secara khusus merangsang serangkaian jaringan yang mengandung limfosit (limfoid) yang berbeda dan karenanya menghasilkan induksi berbagai jenis respons imun yang dimediasi sel atau humoral. Untuk beberapa vaksin, rute dapat mempengaruhi protektif dari respon imun sehingga individu terlindungi jika diimunisasi dengan satu rute, tetapi dapat tetap rentan terhadap infeksi jika diberikan melalui rute yang berbeda. Imunogenisitas antigen juga dapat diubah dengan dikirirkan bersama dengan zat yang merangsang respon imun; zat ini dikenal sebagai *adjuvant*. Akhirnya, susunan genetik inang dapat memainkan peran penting dalam kemampuan sistem kekebalan untuk merespons banyak antigen; beberapa individu tampaknya tidak dapat merespons imunisasi dengan antigen tertentu, sedangkan mereka merespon dengan baik terhadap antigen lain. Misalnya, sebagian kecil populasi mungkin gagal menghasilkan respons imun yang terukur terhadap vaksin umum, meskipun telah disuntik berkali-kali, padahal mereka akan merespons dengan baik terhadap vaksin yang berbeda. Banyak faktor lain yang dapat memodulasi respon imun. Hal ini termasuk usia individu, status gizi, dan status reproduksi, serta paparan cedera traumatis, adanya penyakit bersamaan, atau penggunaan obat immunosupresif. Ini dibahas lebih lanjut dalam Bab 9.

Molekul yang Mengenali Antigen

Antigen secara langsung dikenali oleh tiga molekul: antibodi yang bersirkulasi dan reseptor antigen pada permukaan limfosit (**reseptor sel B**, atau **BCR**) dan limfosit (**reseptor sel T**, atau **TCR**) (Gambar 8.5).



GAMBAR 8.5 Molekul Pengikat Antigen. Molekul pengikat antigen termasuk antibodi terlarut (A, B, C) dan reseptor permukaan sel (D). A, Molekul antibodi tipikal terdiri dari dua rantai berat identik dan dua rantai ringan identik yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (– antara rantai rantai pada gambar). Setiap rantai berat dibagi menjadi tiga wilayah dengan urutan asam amino yang relatif konstan (*CH1*, *CH2*, dan *CH3*) dan wilayah dengan urutan asam amino variabel (*VH*). Setiap rantai ringan dibagi menjadi wilayah konstan (*CL*) dan wilayah variabel (*VL*). Daerah hinge (*Hi*) menyediakan fleksibilitas dalam beberapa kelas antibodi. Dalam setiap wilayah variabel terdapat tiga wilayah penentu komplementer yang sangat bervariasi (*CDR1*, *CDR2*, *CDR3*) yang dipisahkan oleh wilayah kerangka kerja yang relatif konstan (*FR*). B, Fragmentasi molekul antibodi dengan pencernaan terbatas pada enzim papain telah mengidentifikasi tiga bagian penting dari molekul: fragmen yang dapat dikristalisasi (*Fc*) dan dua fragmen yang identik pengikat antigen (*Fab*). Kedua fragmen *Fab* mengikat antigen. Saat antibodi terlipat (C), CDR ditempatkan berdekatan untuk membentuk situs pengikatan antigen. D, Reseptor antigen pada permukaan sel B (*BCR kompleks*) adalah antibodi monomer dengan struktur yang mirip dengan antibodi yang bersirkulasi, dengan tambahan daerah transmembran hidrofobik (*TM*) yang mengikat molekul ke permukaan sel. Kompleks *BCR* aktif mengandung molekul (*Igα* dan *Igβ*) yang bertanggung jawab untuk sinyal intraseluler setelah reseptor mengikat antigen. Reseptor sel T (*TCR*) terdiri dari rantai dan rantai yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Setiap rantai terdiri dari daerah konstan (*Cα* dan *Cβ*) dan daerah variabel (*V* dan *Vβ*). Setiap wilayah variabel mengandung CDR dan FR dalam struktur yang mirip dengan antibodi. *TCR* aktif dikaitkan dengan beberapa molekul yang bertanggung jawab untuk sinyal intraseluler. Ini termasuk *CD3*, yang merupakan kompleks subunit (γ), (ϵ), dan (δ), dan kompleks dua molekul (ζ). Molekul melekat pada sitoplasma protein kinase (*ZAP70*) yang penting untuk pensinyalan intraseluler. (C diadaptasi dari Patton KT, Thibodeau GA: *Anatomy & physiology*, ed 9, St Louis, 2016, Mosby.)

Antibodi

Pemahaman tentang antibodi dan bagaimana mereka bereaksi dengan antigen akan memberikan dasar untuk topik yang lebih kompleks, seperti sel B dan reseptor sel T untuk antigen. **Antibodi**, atau imunoglobulin, adalah glikoprotein serum yang diproduksi oleh sel plasma dalam menanggapi tantangan oleh imunogen. Istilah *imunoglobulin* digunakan sebagai deskripsi generik dari kelompok umum antibodi, sedangkan istilah *antibodi* biasanya menunjukkan satu set imunoglobulin tertentu yang diketahui memiliki spesifisitas untuk antigen tertentu.

Kelas

Terdapat lima kelas molekuler imunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE, dan IgD) yang dicirikan oleh perbedaan antigenisitas, struktur, dan fungsi. Dalam dua kelas imunoglobulin terdapat beberapa subkelas yang berbeda termasuk empat subkelas IgG dan dua subkelas IgA (Tabel 8.3).

TABEL 8.3
SIFAT IMUNOGLOBULIN

	IgG	IgM	IgA
			
Sifat Fisiokimiawi dari Imunoglobulin			
Subkelas	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgM	IgA1, IgA2
Berat rantai	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	μ	$\alpha 1, \alpha 2$
MW	146.000	970.000	160.000
Kadar serum*	850, 290, 95, 50	135	290, 50
Sifat Biologis Imunoglobulin			
Aktivasi komplemen	Iya IgG3 > IgG1 > IgG2	Iya	Tidak
Fc terikat pada fagosit	Iya IgG1, IgG3	Tidak	Tidak
Fc terikat pada sel mast	Iya IgG4	Tidak	Tidak
Fc terikat pada platelet	Iya	Tidak	Tidak
Transfer plasenta	Iya IgG1 = IgG3 > IgG4 > IgG2	Tidak	Tidak
Fungsi Biologis			

	Netralisasi toksin, aktivasi komplemen, opsonisasi, imunitas jangka panjang	Produksi antibody awal, aglutinasi, fiksasi komplemen, reseptor sel B	Netralisasi
--	-----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-------------

*Rata-rata kadar dewasa (mg/dL) diatur oleh subkelas .

Fc, Fragmen dapat dikristalkan; *MW*, berat molekul dalam dalton.

IgG adalah kelas imunoglobulin yang paling melimpah, membentuk 80% hingga 85% dari yang beredar di tubuh dan bertanggung jawab atas sebagian besar aktivitas perlindungan terhadap infeksi (lihat Tabel 8.3). IgG ibu diangkut melintasi plasenta selama kehamilan dan melindungi bayi yang baru lahir selama 6 bulan pertama kehidupan. Empat subkelas IgG telah dijelaskan: IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4.

IgA dapat dibagi menjadi dua subkelas, IgA1 dan IgA2. Molekul IgA1 ditemukan terutama dalam darah, sedangkan IgA2 adalah kelas antibodi yang dominan ditemukan dalam sekresi tubuh normal (**IgA [sIgA] sekretori**). Molekul sIgA adalah dimer yang ditambahkan bersama melalui rantai J dan “bagian sekretori.” Bagian sekretori ini melekat pada dimer IgA di dalam sel epitel mukosa dan melindungi imunoglobulin ini terhadap degradasi oleh enzim yang juga ditemukan dalam sekresi.

IgM adalah imunoglobulin terbesar dan biasanya ada sebagai pentamer (molekul yang terdiri dari lima molekul identik yang lebih kecil) yang distabilkan oleh rantai J (penggabungan). Ini adalah antibodi pertama yang diproduksi selama respons awal, atau primer, terhadap antigen. IgM biasanya disintesis pada awal kehidupan neonatus, tetapi dapat meningkat sebagai respons terhadap infeksi dalam kandungan.

Informasi tentang peran IgD terbatas. Kelas imunoglobulin ini ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah dalam darah. IgD berfungsi sebagai reseptor antigen pada permukaan limfosit B awal.

IgE biasanya pada konsentrasi rendah dalam sirkulasi. Ini berfungsi sebagai mediator dari banyak respons alergi yang umum (lihat Bab 9) dan dalam pertahanan melawan infeksi parasit.

Struktur Molekul

Analisis struktural imunoglobulin dimulai dengan studi awal Porter tentang efek enzim papain untuk mencerna IgG. IgG dipecah menjadi tiga fragmen, dua di antaranya identik. Dua fragmen identik mempertahankan kemampuan untuk mengikat antigen, dan masing-masing disebut **fragmen pengikat antigen (Fab)**. Fragmen ketiga mengkristal ketika dipisahkan dari bagian Fab dan disebut **fragmen kristal (Fc)** (lihat Gambar 8.5).

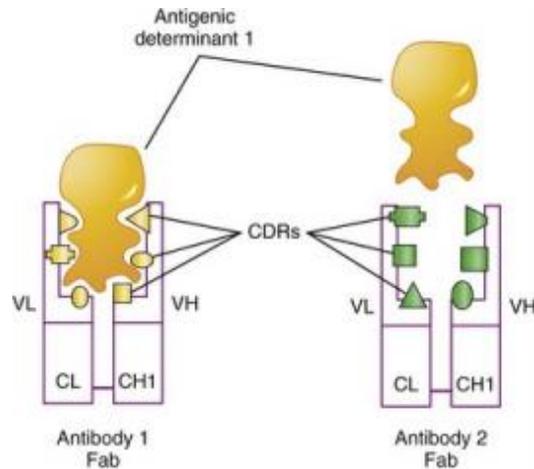
Bagian Fab berisi situs pengenalan identik (reseptor) untuk penentu antigenik dan memberikan spesifisitas molekul terhadap antigen tertentu. Bagian Fc bertanggung jawab atas sebagian besar fungsi biologis antibodi yang memiliki antigen terikat, termasuk aktivasi kaskade komplemen dan **opsonisasi** dengan mengikat reseptor Fc pada permukaan sel sistem imun bawaan.

Struktur dasar molekul antibodi terdiri dari empat rantai polipeptida—dua rantai ringan (L) identik dan dua rantai berat (H) identik (lihat Gambar 8.5). Kelas antibodi ditentukan oleh rantai berat yang digunakan: gamma (IgG), mu (IgM), alfa (IgA), epsilon (IgE), atau delta (IgD). Rantai ringan molekul antibodi adalah tipe kappa (κ) atau lambda (λ). Rantai ringan dan rantai berat disatukan oleh dua kekuatan utama: ikatan nonkovalen dan ikatan disulfida. Satu set jembatan disulfida antara rantai berat terjadi di **daerah hinge** dan dalam beberapa kasus memberikan tingkat fleksibilitas molekuler di situs tersebut sehingga daerah Fab dapat bergerak. Sebuah sel plasma individu hanya menghasilkan satu jenis rantai H dan satu jenis rantai L pada suatu waktu; misalnya, satu sel plasma hanya dapat menghasilkan IgG κ , sedangkan sel plasma lainnya akan memproduksi kelas antibodi lain dengan rantai ringan atau.

Rantai ringan dan berat dibagi lagi menjadi daerah konstan (C) dan variabel (V). Daerah konstan memiliki urutan asam amino yang relatif stabil dalam kelas atau subkelas imunoglobulin tertentu atau jenis rantai ringan tertentu. Jadi urutan asam amino dari daerah konstan satu rantai berat IgG1 harus hampir identik dengan urutan daerah yang sama dari rantai berat IgG1 lainnya, bahkan jika mereka bereaksi dengan antigen yang berbeda. Ini juga berlaku untuk rantai ringan; semua rantai memiliki daerah konstan yang sangat mirip yang berbeda dari yang ada di rantai. Urutan asam amino dari daerah variabel dalam rantai berat dan ringan, bagaimanapun, sangat berbeda dan menentukan spesifisitas pengikatan antigen dari molekul. Oleh karena itu, dua molekul IgG1 terhadap antigen yang berbeda mungkin memiliki daerah konstan yang serupa tetapi memiliki banyak perbedaan dalam urutan asam amino dari daerah variabelnya. Keragaman sekuens asam amino pada daerah variabel dilokalisasi menjadi tiga daerah pada daerah variabel. Ketiga area ini dulunya disebut *wilayah hipervariabel*, tetapi sekarang disebut **wilayah penentu komplementer (CDRs)**. Empat wilayah yang memisahkan CDR memiliki urutan asam amino yang relatif stabil dan disebut **wilayah kerangka kerja (FRs)**.

Antigen Binding

Situs antigen-binding dibentuk dengan melipat molekul antibodi sehingga CDR daerah variabel dari kedua rantai berat (V_H) dan rantai ringan (V_L) dipindahkan dekat, sehingga situs pengikatan dibatasi oleh tiga CDR dari rantai berat dan tiga CDR dari rantai ringan (lihat Gambar 8.5). Sebagian besar protein secara alami akan melipat dan mengambil struktur sekunder atau tersier. FR mengontrol akurasi pelipatan di daerah variabel antibodi sehingga CDR di kedua daerah variabel ditempatkan pada posisi yang akurat untuk mengikat antigen. Spesifisitas antibodi terhadap antigen tertentu ditentukan oleh sifat kimia asam amino tertentu dalam enam CDR dan bentuk situs pengikatan. Antigen yang akan mengikat paling kuat harus memiliki sifat kimia dan topografi komplementer dengan tempat pengikatan yang dibentuk oleh antibodi. Antigen cocok dengan tempat pengikatan ini dengan spesifisitas kunci ke dalam gembok dan ditahan di sana oleh interaksi kimia nonkovalen (Gbr. 8.6). Dalam beberapa kasus substitusi asam amino kritis tunggal dalam CDR mungkin memiliki efek yang signifikan pada bentuk situs pengikatan dan spesifisitas molekul antibodi.



GAMBAR 8.6 Pengikatan Antigen-Antibodi. Spesifisitas yang diperlukan untuk pengikatan antibodi dengan antigen ditentukan oleh bentuk dan kimia dari enam wilayah penentu komplementer (*CDR*) di situs penggabungan pada wilayah variabel antibodi. Gambar ini menunjukkan dua antibodi berbeda (bagian Fab dari antibodi 1 dan antibodi 2) yang memiliki set *CDR* yang berbeda dan oleh karena itu spesifisitasnya berbeda. Seperti yang ditunjukkan, determinan antigenik yang bereaksi baik dengan antibodi 1 tidak dapat bereaksi dengan antibodi 2 karena perbedaan tempat penggabungan antibodi. *CH*, Daerah konstan dari rantai berat; *CL*, wilayah konstan rantai ringan; *Fab*, fragmen pengikat antigen; *V*, variabel; *VH*, rantai berat variabel; *VL*, rantai ringan variabel.

Karena rantai berat dan ringan identik dalam molekul antibodi yang sama, kedua situs pengikatan juga identik dan memiliki spesifisitas untuk antigen yang sama. Jumlah situs pengikatan antigen fungsional disebut antibodi **valensi**. Sebagian besar kelas antibodi (yaitu, IgG, IgE, IgD, dan IgA yang bersirkulasi) memiliki valensi 2, tetapi IgA sekretori memiliki valensi 4. IgM, sebagai pentamer, memiliki valensi teoritis 10, tetapi secara bersamaan hanya dapat menggunakan sekitar 5 situs pengikatan karena molekul antigen besar yang mengikat 1 situs memblokir pengikatan antigen ke situs lain.

Kompleks Reseptor Sel B

Kompleks **reseptor sel B (BCR)** adalah **kompleks** antibodi terikat ke permukaan sel dan molekul lain yang terlibat dalam signaling intraseluler (lihat Gambar.8.5). Perannya adalah untuk mengenali antigen dan mengkomunikasikan informasi tersebut ke inti sel. Oleh karena itu kompleks BCR terdiri dari molekul pengenalan antigen dan molekul aksesori yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler (Ig α dan Ig β). BCR pada permukaan sel B imunokompeten adalah IgM terkait membran (mIgM) dengan atau tanpa imunoglobulin IgD (mIgD). Bagian imunoglobulin dari BCR diproduksi dari gen yang sama yang digunakan oleh sel plasma untuk antibodi terlarut dan memiliki spesifisitas antigen yang sama dengan antibodi sirkulasi yang dihasilkan dari sel yang sama setelah seleksi klon. Sebagai BCR, bagaimanapun, mIgM adalah monomer daripada pentamer, dan baik mIgM dan mIgD mengekspresikan daerah transmembran hidrofobik ekstra yang berlabuh ke daerah hidrofobik membran plasma.

Kompleks pensinyalan BCR terdiri dari dua heterodimer Ig α dan Ig β yang terkait erat dengan BCR dan mengandung aktivitas pensinyalan tirosin kinase. Bagian antibodi dari kompleks BCR

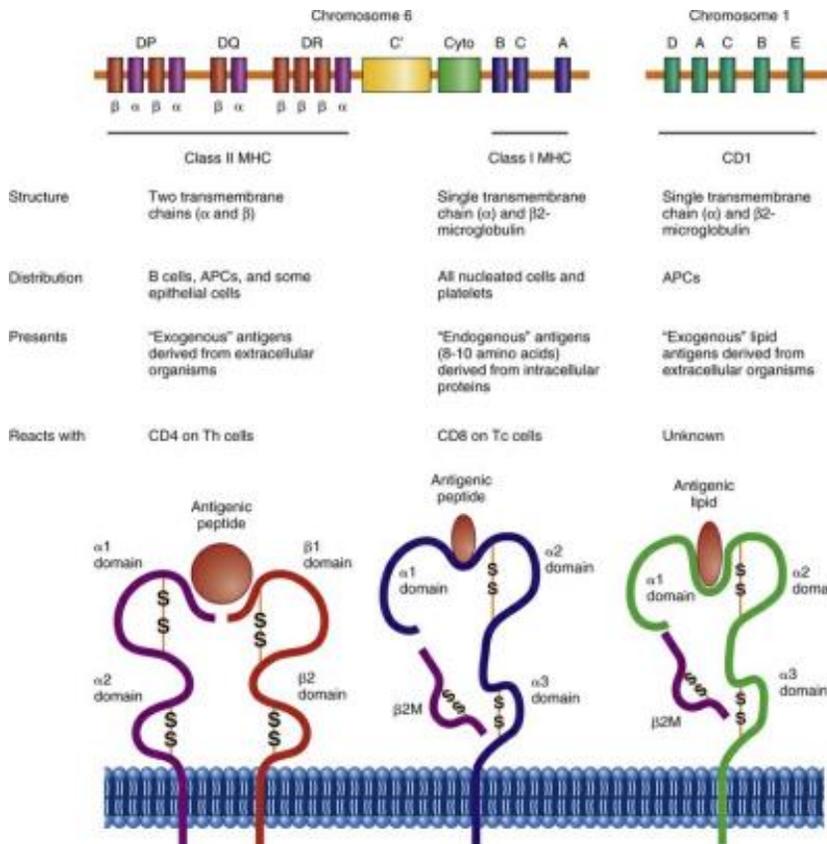
bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen, tetapi dengan sendirinya tidak dapat memberikan sinyal intraseluler yang diperlukan untuk mengaktifkan sel B dan menyelesaikan pematangannya menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Pesan itu disampaikan oleh heterodimer $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$.

Kompleks Reseptor Sel T

Limfosit T menggunakan susunan protein yang serupa tetapi berbeda dalam pengenalan dan responsnya terhadap antigen. Kompleks **reseptor sel T (TCR)** terdiri dari protein transmembran seperti antibodi (TCR) dan sekelompok protein aksesori (secara kolektif disebut sebagai **CD3**) yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler (lihat Gambar 8.5). TCR yang paling umum menyerupai wilayah Fab antibodi dan terdiri dari dua rantai protein, rantai α dan β , yang masing-masing memiliki wilayah variabel dan konstan dan dikodekan dari gen yang terletak secara independen dari rantai berat dan ringan antibodi. Mirip dengan BCR, TCR bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen, sedangkan protein aksesori bertanggung jawab atas sinyal intraseluler yang diperlukan untuk aktivasi dan diferensiasi sel T. Masing-masing komponen individu kompleks TCR adalah penting, dan beberapa defek berat pada respon imun sel T telah dikaitkan dengan mutasi pada komponen individu kompleks (lihat Bab 9).

Molekul yang Menghadirkan Antigen

Untuk respon imun yang efektif, sebagian besar antigen harus diproses oleh APC dan disajikan pada permukaan sel oleh molekul khusus, molekul **kompleks histokompatibilitas utama (MHC)** (Gambar 8.7). Molekul MHC pada manusia juga disebut *human leukocyte antigens* (HLA) (dibahas secara lebih rinci di Bab 9 terkait perannya dalam transplantasi). Beberapa jenis antigen diproses hanya oleh sel yang sangat terspesialisasi: APC. Jenis antigen lain dapat diproses dan disajikan oleh hampir semua jenis sel. Beberapa set molekul permukaan sel memiliki tanggung jawab untuk menyajikan antigen secara tepat. Molekul-molekul ini dijelaskan selanjutnya.



GAMBAR 8.7 Genetika dan

Struktur Molekul Penyaji Antigen. Tiga set molekul terutama bertanggung jawab untuk presentasi antigen: MHC kelas I, MHC kelas II, dan CD1. Molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dikodekan dari wilayah MHC pada kromosom 6, yang berisi informasi untuk molekul kelas I dan kelas II, serta untuk beberapa molekul lain yang berpartisipasi dalam respon bawaan atau imun. Ini termasuk beberapa protein pelengkap (*C'*) dan sitokin (*Cyto*), yang disebut sebagai *molekul MHC kelas III*. Tiga molekul utama kelas I, HLA-A, HLA-B, dan HLA-C, disajikan di sini, tetapi wilayah ini berisi informasi untuk rantai dari beberapa molekul lain, termasuk HLA-E, HLA-F, dan HLA-G. Kompleks produk kelas I MHC dengan β 2-mikroglobulin, yang dikodekan oleh gen pada kromosom 15. Molekul kelas I MHC menyajikan antigen peptida kecil dalam saku yang dibentuk oleh domain α 1 dan α 2 dari rantai α . Konformasi molekul distabilkan oleh β 2-mikroglobulin (β 2M) serta oleh ikatan disulfida intrachain (-SS-). Rantai dan molekul kelas II juga dikodekan di wilayah ini: HLA-DR, HLA-DP, dan HLA-DQ. Dalam beberapa kasus, beberapa gen untuk rantai alfa dan beta tersedia. Molekul MHC kelas II menyajikan antigen peptida dalam kantong yang dibentuk oleh domain α 1 dari rantai α dan domain β 1 dari rantai β . Gen untuk molekul CD1 dikodekan pada kromosom 1, yang berisi gen untuk lima rantai (CD1A-E), dan kompleks rantai α dengan β 2-mikroglobulin untuk menyajikan antigen lipid dalam kantong yang dibentuk oleh domain α 1 dan α 2. Ketiga setpenyaji antigen ditambatkan ke membran plasma oleh daerah hidrofobik di ujung rantai α . *APC*, sel penyaji antigen; *Tc*, T sitotoksik; *Th*, T-helper.

Kompleks Histokompatibilitas Utama

Molekul MHC adalah glikoprotein yang ditemukan pada permukaan semua sel manusia kecuali sel darah merah. Mereka dibagi menjadi dua kelas umum, kelas I dan kelas II, berdasarkan struktur molekulnya, distribusi di antara populasi sel, dan fungsi dalam presentasi antigen. MHC molekul kelas I adalah heterodimer terdiri dari alfa (α) rantai besar dan rantai yang lebih kecil yang

disebut *β_2 -mikroglobulin*. Molekul MHC kelas II juga merupakan heterodimer yang terdiri dari rantai α dan β . Rantai alfa dan beta dari molekul MHC dikodekan dari lokus genetik yang berbeda dalam kompleks besar gen pada lengan pendek kromosom 6 manusia (β_2 -mikroglobulin ditemukan pada kromosom 15). MHC juga mengandung gen lain yang mengontrol kualitas dan kuantitas respon imun, yang biasanya disebut sebagai *gen MHC kelas III*. Sifat umum dari masing-masing kelas MHC dirangkum dalam Gambar 8.7.

Gen MHC kelas I primer terdiri dari tiga lokus yang terkait erat berlabel A, B, dan C. **Gen MHC kelas II** primer terletak di dalam area yang disebut *wilayah D*, yang sebenarnya terdiri dari tiga lokus terpisah dan independen: DR, DP, dan DQ.

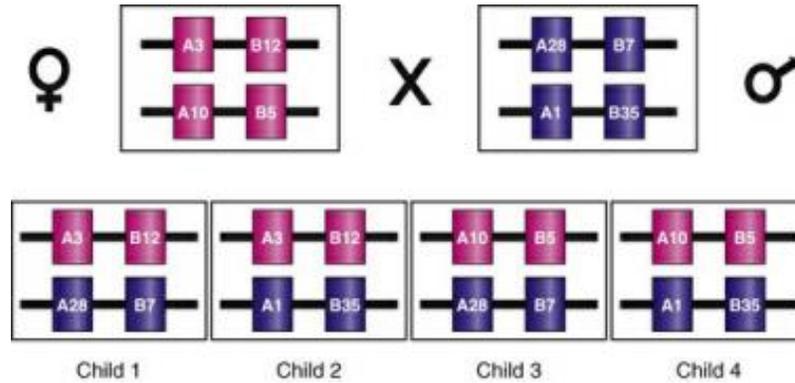
Lokus MHC adalah yang paling beragam secara genetik (polimorfik) dari semua lokus genetik manusia. Dalam populasi manusia, jumlah kemungkinan alel yang berbeda (yaitu, bentuk gen) yang diekspresikan oleh setiap lokus sangat mencengangkan: kira-kira 700 di lokus A, 1000 di lokus B, 350 di lokus C, 600 di lokus DR (α dan β), 125 di lokus DQ (α dan β), dan 150 di lokus DP (α dan β). Angka-angka ini didasarkan pada polimorfisme urutan DNA yang diamati dan mungkin tidak mencerminkan perbedaan fungsi. Jelas, tidak setiap alel diekspresikan pada individu yang sama. Manusia memiliki dua salinan dari setiap lokus MHC (satu diwarisi dari setiap orang tua) yang kodominan sehingga molekul yang dikodekan oleh gen masing-masing orang tua diekspresikan pada permukaan sel. Dalam individu, setiap lokus hanya akan mengekspresikan satu alel. Misalnya, setiap orang hanya akan memiliki dua protein A yang berbeda (satu dari setiap orang tua).

Transplantasi.

Keragaman molekul MHC secara klinis relevan selama transplantasi organ. Sel-sel dalam jaringan atau organ yang ditransplantasikan dari satu individu akan memiliki set antigen permukaan MHC yang berbeda dari pada penerima; oleh karena itu penerima dapat meningkatkan respons imun terhadap antigen MHC asing, yang mengakibatkan penolakan terhadap jaringan yang ditransplantasikan. Sebagai hasil dari studi transplantasi, molekul MHC manusia juga disebut sebagai **human leukocyte antigen (HLA)**, dan lokus genetik MHC yang berbeda biasanya disebut HLA A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ, dan HLA-DP. Untuk meminimalkan kemungkinan penolakan jaringan, donor dan resipien sering kali *dikode jaringan* terlebih dahulu untuk mengidentifikasi perbedaan antigen HLA. Semakin mirip dua individu dalam jenis jaringan HLA mereka, semakin besar kemungkinan transplantasi dari satu ke yang lain akan berhasil. Karena banyaknya alel yang berbeda, sangat tidak mungkin bahwa “kecocokan” yang sempurna dapat ditemukan pada populasi umum antara donor potensial dan penerima.

Kombinasi spesifik alel pada enam lokus HLA utama pada satu kromosom (A, B, C, DR, DQ, dan DP) disebut **haplotipe**. Setiap individu memiliki dua haplotipe HLA, satu dari kromosom 6 ayah dan satu lagi dari kromosom ibu. Karena lokus HLA yang berbeda dalam MHC berada dalam jarak yang sangat dekat satu sama lain, haplotype tidak *biasanya* terganggu oleh rekombinasi dan dengan demikian diwariskan secara utuh. Satu haplotipe HLA dari setiap induk diteruskan ke setiap keturunannya, yang berarti bahwa anak-anak biasanya berbagi satu haplotipe dengan setiap

orangtua (Gbr. 8.8). Kemungkinan menentukan bahwa anak-anak dari orang tua yang sama akan berbagi satu haplotipe dengan setengah dari saudara kandung mereka dan tidak ada haplotipe atau kedua haplotipe dengan seperempat saudara kandung mereka. Dengan demikian peluang menemukan kecocokan di antara saudara kandung jauh lebih tinggi (25%) dibandingkan dengan populasi umum. Kembar identik, yang berasal dari sel telur dan sperma yang sama, akan memiliki satu set lengkap gen identik, termasuk molekul HLA.



GAMBAR 8.8 Pewarisan Antigen Leukosit Manusia. Alel Human Leukocyte Antigen manusia (HLA) diwariskan secara kodominan sehingga antigen ibu dan ayah diekspresikan. Alel HLA spesifik biasanya diberi nomor untuk menunjukkan antigen yang berbeda. Dalam contoh ini, ibu memiliki gen terkait untuk HLA-A3 dan HLA-B12 pada satu kromosom 6 dan gen untuk HLA-A10 dan HLA-B5 pada kromosom 6 kedua. Ayah memiliki HLA-A28 dan HLA-B7 pada satu kromosom dan HLA-A1 dan HLA-B35 pada kromosom kedua. Pada satu kromosom tertentu, antigen HLA terkait erat, dengan persilangan hanya terjadi pada 1% individu. Anak-anak dari pasangan ini mungkin memiliki salah satu dari empat kemungkinan kombinasi HLA ibu dan ayah.

Perlu dicatat, bagaimanapun, bahwa meskipun alel HLA adalah kontributor utama penolakan transplantasi, sejumlah antigen lain juga memiliki peran dalam menentukan kompatibilitas jaringan. Beberapa di antaranya dikodekan pada kromosom lain dan diwariskan secara independen dari antigen HLA. Ini berarti bahwa meskipun dua orang memiliki susunan HLA yang sama, cangkok atau transplantasi masih dapat ditolak karena perbedaan antara antigen lain. Lebih disukai untuk mendapatkan cangkok atau transplantasi dari individu yang berkerabat dekat, seperti saudara kandung, karena kemungkinan berbagi antigen HLA yang sama dan perbedaan antigen lain yang tidak ditentukan yang dikodekan di luar MHC jauh lebih besar.

CD1

Satu set molekul penyaji antigen lainnya adalah anggota kelompok CD1. Molekul CD1 memiliki polimorfisme genetik yang sangat rendah dan struktur yang mirip dengan MHC kelas I, dan mereka ditemukan terutama pada APC dan sel di timus. Tidak seperti molekul MHC yang menyajikan protein, molekul CD1 tampaknya menghususkan diri dalam menyajikan antigen lipid yang terkandung dalam lipoprotein, glikolipid, dan molekul lainnya. Antigen ini biasanya merupakan faktor penting dalam infeksi bakteri *Mycobacterium* spp. (Misalnya, *Mycobacterium*

tuberculosis yang menyebabkan tuberkulosis dan *Mycobacterium leprae* yang menyebabkan kusta), yang memiliki jumlah lipid yang sangat besar di dalam membran selnya.

Molekul yang Memegang Sel Bersama

Perkembangan yang efisien dari respon imun membutuhkan beberapa interaksi antigen-independen antar sel. Interaksi antara reseptor seluler spesifik dan ligan mereka menghasilkan peristiwa pensinyalan intraseluler yang tidak bergantung pada kompleks TCR atau BCR tetapi merupakan pelengkap yang diperlukan untuk sinyal spesifik antigen. Beberapa dari molekul ini tercantum dalam Kotak 8.1.

Kotak 8.1

Pemasangan Molekul Adhesi yang Penting

Th-sel CD4	↔	MHC kelas II pada APC
Tc-sel CD8	↔	MHC kelas I pada APC
Tc-sel CD2	↔	CD58 (LFA-3) pada APC
Tc-sel CD28	↔	CD80 (B7-1) APC
Tc-sel LFA-1	↔	ICAM-1 pada APC
Th-sel CD40L (CD154)	↔	CD40 pada sel B
Th-selCD40L (CD154)	↔	CD40 pada APC

APC, Antigen-presenting sel; *ICAM*, molekul adhesi antar sel; *LFA*, antigen terkait fungsi limfosit; *MHC*, kompleks histokompatibilitas utama; *Tc*, T-sitotoksik; *Th*, T-helper.

Sitokin dan Reseptornya

Seperti yang dibahas dalam Bab 7, sitokin adalah protein atau glikoprotein dengan berat molekul rendah yang berfungsi sebagai sinyal kimia antar sel. Sejumlah besar sitokin disekresikan oleh APC dan limfosit dan memberikan regulasi positif dan negatif dari respon imun. Efek sitokin tertentu bergantung pada pengikatan pada reseptor seluler spesifik, yang terkait dengan jalur pensinyalan intraseluler. Limfosit dapat merespon dalam banyak cara. Salah satu respons yang paling umum adalah peningkatan produksi protein, banyak di antaranya adalah sitokin lain atau reseptor sitokin. Banyak sitokin juga menyebabkan limfosit berproliferasi dan berdiferensiasi. Partisipasi sitokin sangat penting untuk pengembangan respon imun yang memadai, dan secara umum kombinasi yang tepat dari sitokin mempengaruhi respon akhir dari sel tertentu. Defisiensi spesifik dalam respon imun yang dihasilkan dari mutasi genetik yang menyebabkan produksi sitokin yang rusak atau reseptor sitokin yang rusak dibahas dalam Bab 9. Tabel 8.4 memberikan informasi tentang sitokin dan reseptor kunci yang diketahui mempengaruhi respon imun.

TABEL 8.4**SITOKIN KUNCI DAN RESEPTOR YANG MEMENGARUHI RESPON IMUN**

SITOKIN	SUMBER PRIMER	FUNGSI PRIMER
Interleukin (IL)		
IL-1	APC	Merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T; menginduksi protein fase akut dalam respon inflamasi; pirogen endogen
IL-2	Sel Th1, sel NK	Menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel T dan sel NK
IL-4	Sel Th2, sel mast	Menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi; meningkatkan regulasi ekspresi MHC kelas II; menginduksi pertukaran kelas ke IgE
IL-5	Sel Th2, sel mast	Menginduksi proliferasi eosinophil dan diferensiasi; menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi
IL-6	Sel Th2, APC	Menginduksi proliferasi sel B dan diferensiasi ke sel plasma; menginduksi protein fase akut dalam respon inflamasi
IL-7	Sel epitel timus, sumsum tulang sel stroma	Sitokin utama untuk induksi proliferasi sel B dan sel T dan diferensiasi pada organ limfoid sentral
IL-8	Makrofag	Faktor kemotaktik untuk neutrophil
IL-10	Sel Th, sel B	Menghambat produksi sitokin; activator sel B
IL-12	Sel B, APC	Menginduksi proliferasi sel NK; meningkatkan produksi IFN- γ
IL-13	Sel Th2	Sifat mirip IL-4; menurunkan respon inflamasi
IL-17	Sel Th17	Meningkatkan inflamasi; menurunkan influx neutrophil dan makrofag; meningkatkan produksi kemokin sel epitel
IL-22	Sel Th17	Meningkatkan inflamasi; meningkatkan produksi peptide antimikroba oleh sel epitel
Interferon (IFN)		
IFN- α , IFN- β	Makrofag, beberapa sel terinfeksi virus	Antivirus; meningkatkan ekspresi MHC kelas I; aktivasi sel NK
IFN- γ	Sel Th1, sel NK, sel Tc	Meningkatkan ekspresi MHC kelas II; aktivasi makrofag dan sel NK

Tumor Necrosis Factor (TNF)		
TNF- α (cachetin)	Makrofag	Sifat mirip IL-1; menginduksi proliferasi seluler
TNF- β (limfotoksin)	Sel Tc	Membunuh beberapa sel; meningkatkan fagositosis oleh makrofag dan neutrophil
Transforming Growth Factor (TGF)		
TGF- β	Limfosit, makrofag, fibroblas	Kemotaktik untuk makrofag; meningkatkan produksi IL-1 oleh makrofag; stimulasi penyembuhan luka
RESEPTOR SITOKIN	LIGAND	INFORMASI TAMBAHAN
Reseptor dimer kelas I (rantai α dan β)	IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13	IL-3 dan IL-5 berbagi pasangan rantai α yang umum; IL-6 dan IL-11 berbagi rantai β yang umum
Trimer (rantai α , β , dan γ)	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15	Semuanya berbagi rantai γ yang umum
Reseptor kelas II	IFN- α , β , dan γ	Dua rantai
Reseptor TNF	TNF- α , TNF- β , Fas CD40	Rantai tunggal
Reseptor mirip imunoglobulin	IL-1	Rantai tunggal dengan karakteristik mirip imunoglobulin

Pembentukan Keberagaman Klon

Respon imun terjadi dalam dua fase: pembentukan keberagaman klon dan seleksi klon (Tabel 8.5 dan lihat Gambar 8.2). Selama pembentukan keberagaman klon, populasi besar sel T dan sel B diproduksi sebelum kelahiran. Limfosit ini memiliki kapasitas untuk mengenali hampir semua antigen asing yang ditemukan di lingkungan. Proses ini sebagian besar terjadi di organ limfoid khusus (organ limfoid [**pusat**] **primer**): **timus** untuk sel T dan **sumsum tulang** untuk sel B. Hasilnya adalah diferensiasi sel induk limfoid menjadi limfosit B dan T. **Sel punca limfoid** adalah sel prekursor yang terbentuk di hati (pada janin) atau di sumsum tulang (anak atau dewasa) yang tidak memiliki reseptor spesifik antigen (BCR dan TCR) atau spesifik sel B dan T-sel lain di protein permukaan sel. Setelah maturasi di organ limfoid sentral, sel punca ini berkembang menjadi sel imunokompeten dengan reseptor spesifik antigen tanpa bertemu antigen asing. Meskipun masing-masing sel B atau sel T mengekspresikan reseptor terhadap antigen spesifik tunggal, total populasi sel imunokompeten mungkin memiliki reseptor yang dapat bereaksi dengan

lebih dari 10^8 determinan antigenik yang berbeda. Jadi sebelum individu terkena antigen asing, jutaan reseptor antigen sel T dan B yang berbeda harus dibangun untuk mengenali *setiap* penentu antigenik potensial. Limfosit imunokompeten dilepaskan ke sirkulasi dan banyak berada di **organ limfoid sekunder (perifer)** (misalnya limpa, kelenjar getah bening, adenoid, amandel, patch Peyer).

TABEL 8.5

PEMBENTUKAN KEBERAGAMAN KLON VS. SELEKSI KLONAL

	PEMBENTUKAN KEBERAGAMAN KLON	SELEKSI KLONAL
Tujuan?	Untuk memproduksi limfosit T dan B dalam jumlah besar dengan keragaman reseptor antigen maksimum	Memilih, memperluas, dan membedakan klon sel T dan B terhadap antigen spesifik
Kapan hal itu terjadi?	Terutama pada janin	Terutama setelah lahir dan sepanjang hidup
Di mana itu terjadi?	Organ limfoid sentral: timus untuk sel T, sumsum tulang untuk sel B	Organ limfoid perifer, termasuk kelenjar getah bening, limpa, dan jaringan limfoid lainnya
Apakah antigen asing terlibat?	Tidak	Ya; antigen menentukan klon sel mana yang akan dipilih
Apa hormon / sitokin yang terlibat?	Hormon timus, IL-7, lainnya	Banyak sitokin yang diproduksi oleh sel Th dan APC
Apakah toleransi diinduksi?	Toleransi sentral yang diinduksi saat sel autoreaktif dihapus	Toleransi perifer diinduksi saat sel autoreaktif diatur
Produk akhir?	Sel T dan B imunokompeten yang dapat bereaksi dengan antigen tetapi belum melihat antigen, dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder	Sel plasma yang memproduksi antibodi, sel T efektor yang membantu (Th), membunuh target (Tc), atau mengatur respons imun (Treg); memorisel B dan T

APC, sel penyaji antigen; IL, interleukin; Tc, T-sitotoksik; Th, T-pembantu; Treg, sel T regulator.

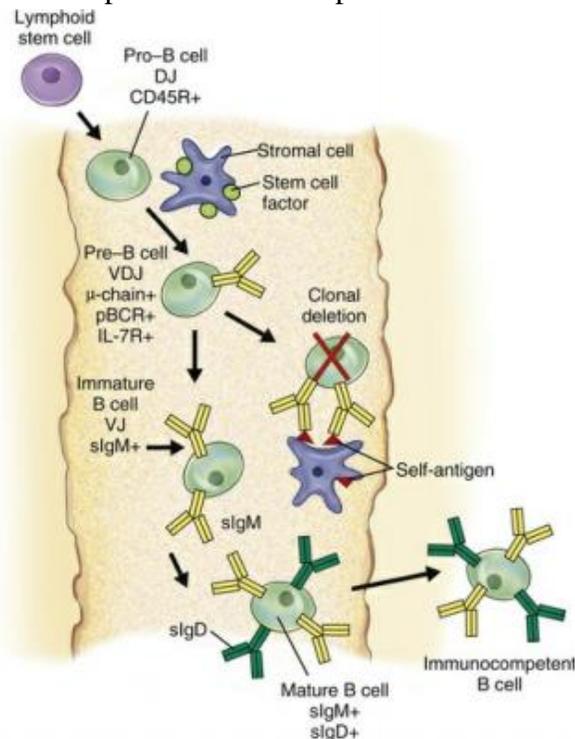
Meskipun pembentukan keberagaman klon terutama terjadi pada janin, mungkin berlanjut pada tingkat yang rendah sepanjang sebagian besar kehidupan dewasa. Susunan kemungkinan antibodi

dan TCR yang tak terbatas tentu saja tidak dapat dibangun dari jumlah asam deoksiribonukleat (DNA) yang ada di dalam inti limfosit manusia. Repertoar besar spesifisitas dengan konservasi DNA yang tepat dimungkinkan oleh penataan ulang daerah yang lebih kecil dari DNA yang ada selama perkembangan sel T dan B di organ limfoid primer. Locus dalam DNA yang mengkodekan bagian dari variabel daerah imunoglobulin dan TCR diatur ulang, suatu proses yang dikenal sebagai **rekombinasi somatik**, dengan cara yang unik untuk menghasilkan reseptor yang secara kolektif dapat mengenali dan mengikat antigen yang mungkin.

Pematangan Sel B

Organ Limfoid Sentral

Sel punca limfoid yang ditakdirkan untuk menjadi sel B meresap melalui daerah khusus sumsum tulang, di mana mereka terpapar pada hormon dan sitokin yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi menjadi sel B imunokompeten (Gbr. 8.9). Mereka berinteraksi dengan sel stroma melalui berbagai molekul adhesi antar sel (misalnya, faktor sel induk [sitokin yang terikat pada membran sel stroma dan kadang-kadang dikenal sebagai faktor baja]). Saat sel punca mulai matang, ia secara progresif mengembangkan berbagai penanda permukaan yang diperlukan, salah satu yang paling awal adalah reseptor interleukin-7 (IL-7). IL-7, yang diproduksi oleh sel stroma, sangat penting dalam mendorong diferensiasi dan proliferasi sel B lebih lanjut. Tahap perkembangan selanjutnya adalah pembentukan reseptor sel B.



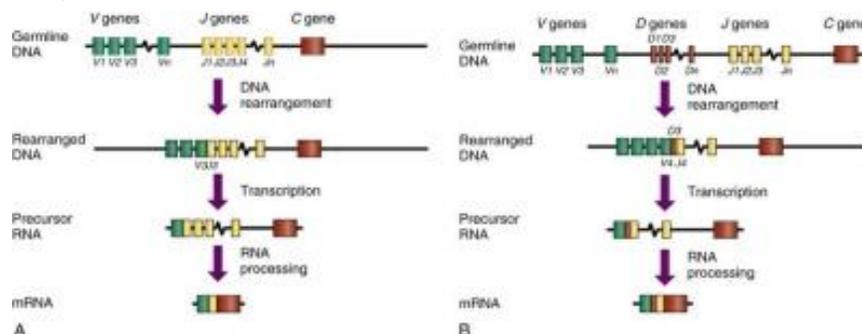
GAMBAR 8.9 Perkembangan Sel B di Sumsum Tulang. Selama pembentukan keberagaman klon, sel punca limfoid memasuki bagian sumsum tulang yang berfungsi sebagai organ limfa sentral untuk perkembangan sel B. Interaksi dengan serangkaian sel stroma sumsum tulang memandu proses proliferasi dan diferensiasi melalui kontak langsung antar sel dan produksi sitokin dan hormon oleh sel stroma, tetapi tanpa kehadiran

antigen asing. Skema yang disederhanakan untuk proses tersebut disajikan di sini. Proses diferensiasi sel B dicirikan oleh peningkatan regulasi dari banyak molekul permukaan penting (hanya beberapa yang diperlihatkan) dan perkembangan acak dari sejumlah besar reseptor sel B yang berbeda. Sel B awal (sel pro-B) mengikat sitokin terikat membran (faktor sel induk) pada sel stroma dan memulai ekspresi molekul permukaan CD45R dan mulai mengatur ulang daerah *DJ* dari gen rantai berat antibodi. Saat sel berkembang ke tahap pra-sel B, ia menyimpulkan penataan ulang DNA rantai berat (*VDJ*) dan mulai mengekspresikan rantai berat mu (μ) sitoplasma. Rantai dimasukkan ke dalam reseptor sel pra-B (*pBCR*) menggunakan protein pengganti sebagai pengganti rantai ringan. Sel juga mengatur reseptor *IL-7* (*IL-7R*), yang berinteraksi dengan *IL-7* yang diproduksi oleh sel stroma untuk mendorong langkah-langkah yang tersisa dalam diferensiasi. Beberapa *pBCR* memiliki kekhususan terhadap self-antigen. Banyak dari ini bertemu dengan antigen diri sendiri yang diekspresikan di sel stroma dan menjalani seleksi negatif (penghapusan klonal). Sel yang bertahan (sel B imatur) mengatur ulang rantai ringan DNA (*VJ*) dan mengekspresikan BCR yang mengandung rantai ringan dan rantai berat mikro (membrane terikat IgM [mIgM]). Pada sel B matur, perubahan pada proses precursor RNA rantai berat menghasilkan koekspresi pada mIgM dan mIgD (lihat gambar 8.11 untuk lebih jelas)

Produksi Reseptor Sel B (BCR)

BCR adalah kompleks antibodi yang melekat pada membran plasma dan molekul lain yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler. Perannya adalah untuk mengenali antigen dan mengkomunikasikan informasi itu ke inti sel. BCR pada sel B imunokompeten adalah IgM (mIgM) terkait membran dengan atau tanpa mIgD bersamaan yang memiliki spesifisitas identik untuk antigen.

Repertoar besar kekhususan terkait dengan jumlah keragaman CDR di daerah variabel rantai berat dan ringan. CDR dikodekan oleh beberapa set gen yang mengalami rekombinasi somatik. Proses rekombinasi paling sederhana untuk rantai ringan antibodi (Gbr. 8.10). Segmen DNA yang mengkodekan rantai ringan kappa (κ) (kromosom 2) atau lambda (λ) (kromosom 22) dikelompokkan dalam gen *V*, *J*, dan *C*. Keanekaragaman dicapai dengan penataan ulang acak area gen *V* dan *J* yang mengkode wilayah V. Gen *V* mengkodekan dua CDRs pertama dan intervensi daerah FR dari wilayah V. Gen *J* (gen bergabung) mengkode ketiga CDR (CDR3) dan FR4. Untuk membuat wilayah V dari rantai ringan, satu *V* gendan satu *J* gendipilih secara acak dan diatur ulang sehingga *V* dan *J* dipindahkan ke posisi yang berdekatan, dan DNA intervensi dipotong dan disambung, menghasilkan wilayah *VJ* yang mengkode daerah V rantai ringan. Rekombinasi somatik dikendalikan oleh enzim yang dikodekan oleh *gen pengaktif rekombinasi* (*RAG-1*, *RAG-2*) yang memotong dan menghilangkan intervensi DNA antara daerah gen *V* dan *J* yang dipilih dan menyatukan *VJ* bersama.



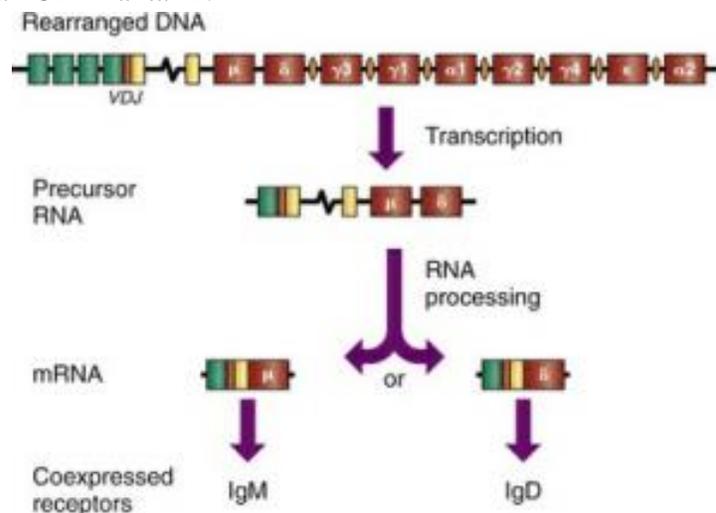
GAMBAR 8.10 Penataan Ulang DNA Gen untuk Molekul Pengikat Antigen. Selama pembentukan keberagaman klon, sejumlah besar molekul pengikat antigen yang berbeda diproduksi. Ini termasuk reseptor sel B (BCR), yang terdiri dari antibodi terikat membran molekul, dan reseptor sel T (TCR). Proses di mana reseptor keragaman dibuat identik untuk semua molekul pengikat antigen dan diringkas dalam gambar ini. Keanekaragaman maksimum dengan penggunaan minimum DNA dicapai dengan penataan ulang acak set gen yang mengkodekan bagian yang berbeda dari daerah variabel. A, Wilayah variabel rantai ringan antibodi dan rantai TCR secara independen mengatur ulang dua set gen: gen wilayah *V* dan gen wilayah *J*. Rantai ringan menggunakan set gennya sendiri, dan rantai alfa menggunakan set yang sama sekali berbeda. Dalam kedua kasus tersebut, jumlah pasti wilayah gen *V* atau *J* diketahui; oleh karena itu dalam gambar ini mereka diberi nomor dari 1 hingga nilai yang tidak diketahui (*n*). Dalam DNA sel tertentu, satu gen *V* dipilih secara acak dan dipindahkan ke posisi yang berbatasan langsung dengan gen *J* yang dipilih secara acak. Dalam contoh ini, *V3* dan *J3* dipilih. DNA di antara gen-gen yang dipilih dihilangkan secara enzimatis dan DNA diperbaiki, sehingga DNA yang diatur ulang dalam contoh ini kehilangan bagian yang ditemukan dalam DNA germline antara *V3* dan *J3*. Produk ini ditranskripsi menjadi precursor asam ribonukleat (RNA) yang berisi informasi untuk disusun ulang *pasangan VJ*, rentang lain yang mengandung wilayah *J* tidak dipilih, dan informasi untuk molekul wilayah konstan (*gen C*) yang sesuai. RNA antara daerah *VJ* dan *C* tidak diterjemahkan; oleh karena itu dihilangkan oleh pemrosesan RNA untuk menghasilkan messenger RNA (*mRNA*) yang diterjemahkan. B, Wilayah variabel dari rantai berat antibodi dan rantai TCR dihasilkan dari penataan ulang DNA yang serupa, dengan keragaman tambahan yang disumbangkan oleh sekelompok wilayah gen *D*. Penggabungan *D* dan *J* terjadi lebih dulu, dengan penghilangan DNA yang mengganggu. Dalam contoh ini, *D3* dan *J4* dipilih. Ini diikuti oleh penataan ulang gen *V* (misalnya, *V4*) dan pembentukan wilayah *VDJ* dalam DNA yang disusun ulang. RNA prekursor berisi informasi untuk *VDJ*, bagian intervensi DNA, dan daerah konstan yang sesuai. Setelah pemrosesan RNA, mRNA dibentuk untuk rantai berat antibodi utuh atau rantai TCR. Setelah DNA disusun ulang dan disambungkan dalam sel B atau T tertentu, semua reseptor antigen yang diproduksi oleh sel tersebut menggunakan segmen *V*, *D*, dan *J* dan yang memiliki spesifisitas yang sama.

Beberapa daerah gen *V* rusak; namun, perkiraan wilayah gen fungsional berkisar antara 40 hingga 70. Sekitar 5 wilayah gen *J* tampaknya tersedia. Jadi rekombinasi rantai ringan dapat menghasilkan sebanyak 350 rekombinan *VJ*. Dalam sel B yang berdiferensiasi tertentu, terdapat urutan yang tepat dari penataan ulang rantai ringan sehingga penataan ulang *VJ* yang berhasil mencegah setiap upaya penataan ulang gen rantai ringan pada kromosom lain, dan setiap sel B hanya menghasilkan satu rantai ringan. Transkrip mRNA primer berisi informasi untuk wilayah *VJ*, intron intervensi, dan wilayah gen *C*. Pemrosesan mRNA (RNA splicing) menghilangkan intron, menghasilkan mRNA yang berdekatan dengan daerah *VJC* yang ditranskripsi menjadi rantai ringan yang utuh.

Gen untuk rantai berat pada kromosom 14 mengalami rekombinasi somatik yang serupa. Berbeda dengan organisasi rantai ringan daerah gen *V*, *J*, dan *C*, lokus rantai berat terdiri dari sekitar daerah gen 50 *V*, 30 *D*, dan 6 *J* dan 9 *C*, dengan gen untuk daerah konstan mu (μ) adalah paling dekat dengan wilayah *VDJ*, dan gen wilayah konstan delta (δ) berada di urutan berikutnya (lihat Gambar 8.10). Penataan ulang somatik wilayah gen *V* adalah proses dua langkah dengan penataan ulang ke *DJ* yang berdekatan diikuti oleh pembentukan *VDJ*. Selama kedua penataan ulang, urutan intervensi DNA dipotong dan diperbaiki. Wilayah gen *V* mengkodekan wilayah CDR1 dan CDR2 dan mengintervensi wilayah *FR*. Informasi genetik untuk CDR3 adalah gabungan dari sejumlah kecil DNA dari wilayah gen *V*, seluruh wilayah *D*, dan sebagian dari *J*.

Rekombinasi somatik dapat menghasilkan lebih dari 13.500 daerah variabel rantai berat yang berbeda.

mRNA primer mengandung lima ekson: *VDJ*, region daerah konstan (*C μ*), daerah transmembran (*TM μ*), daerah konstan (*C δ*), dan daerah *TM μ* (Gambar 8.11). Tidak ada sinyal stop antara *C μ* dan *C* sehingga keduanya akan ditranskripsi dalam mRNA yang sama. Sinyal berhenti muncul setelah informasi untuk *C δ* sehingga daerah konstan lainnya tidak akan ditranskripsi. Selama penyambungan RNA, semua intron akan dipotong dan semua molekul mRNA akan mempertahankan wilayah *VDJ* yang sama. Semua sel akan menghasilkan populasi mRNA yang mengandung wilayah *C μ* dan wilayah *TM*. Melalui penyambungan alternatif, banyak sel juga akan secara bersamaan menghasilkan kelompok kedua mRNA yang mengandung wilayah *C δ* dan *TM*. Dalam satu sel B imunokompeten yang sedang berkembang, mRNA yang disambung secara alternatif dapat diterjemahkan ke dalam rantai berat dan yang memiliki daerah *V* yang identik dan memiliki daerah *TM* untuk melekat pada membran sel. Rantai ringan dirakit dengan dua rantai untuk membentuk IgM monomer atau dengan dua rantai untuk membentuk antibodi IgD. Awalnya, sel B yang sedang berkembang menyusun ulang dan mengekspresikan rantai berat yang diikuti oleh penataan ulang baik rantai ringan kappa atau lamda sehingga hanya satu jenis yang diproduksi. Daerah hidrofobik *TM* akan menghasilkan penyisipan ke dalam membran plasma dan ekspresi simultan mIgM dan mIgD dengan CDR identik dan spesifisitas antigen. Perhitungan yang sangat kasar dari keragaman yang dihasilkan dari proses ini adalah keragaman rantai H (13.500) \times keragaman rantai ringan (350) + keragaman rantai H (13.500) \times rantai ringan (350) = 9.45×10^6 kombinasi dari H dan CDR rantai L.



GAMBAR 8.11 Koekspresi IgM dan IgD Reseptor Sel B. Sebagian besar sel B imunokompeten dewasa mengekspresikan IgM dan IgD yang terikat membran sebagai reseptor sel B. Dalam DNA germline, kompleks gen rantai berat terdiri dari serangkaian gen *V*, *D*, *J*, dan daerah konstan. Pada manusia, setiap kelas dan subkelas antibodi memiliki gen wilayah konstan yang unik yang diatur dalam urutan yang ditunjukkan. Daerah peralihan terjadi mendahului setiap gen daerah konstan, kecuali mu (μ) (IgM) dan delta (δ) (IgD). Setelah penataan ulang DNA yang berhasil dari wilayah *VDJ*, molekul asam ribonukleat (RNA) ditranskripsi yang berisi informasi dari *VDJ*, DNA intervensi, dan wilayah konstanta. Molekul prekursor RNA secara alternatif diproses untuk menghasilkan messenger RNA (mRNA) yang mengandung baik itu μ atau δ . Awalnya, pemrosesan RNA mendukung rantai dan produksi IgM yang

terikat membran (lihat Gambar 8.10), tetapi saat sel B matang, kedua molekul mRNA diproduksi. *IgD*, imunoglobulin D; *IgM*, imunoglobulin M.

Kompleks pensinyalan BCR selanjutnya dibangun dengan penambahan dua heterodimer $I\alpha$ dan $I\beta$ yang terkait erat dengan BCR dan mengandung aktivitas pensinyalan tirosin kinase. Bagian antibodi dari kompleks BCR bertanggung jawab untuk pengenalan dan pengikatan antigen tetapi, dengan sendirinya, tidak dapat memberikan sinyal intraseluler yang diperlukan untuk mengaktifkan sel B dan menyelesaikan pematangannya kemudian menjadi sel plasma. Pesan itu disampaikan oleh heterodimer $I\alpha$ dan $I\beta$.

Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik

Diferensiasi sel B juga ditandai dengan perkembangan berbagai molekul permukaan yang penting. Ini termasuk CD21 (reseptor komplemen) dan CD40 (molekul adhesi yang diperlukan untuk interaksi selanjutnya dengan sel Th).

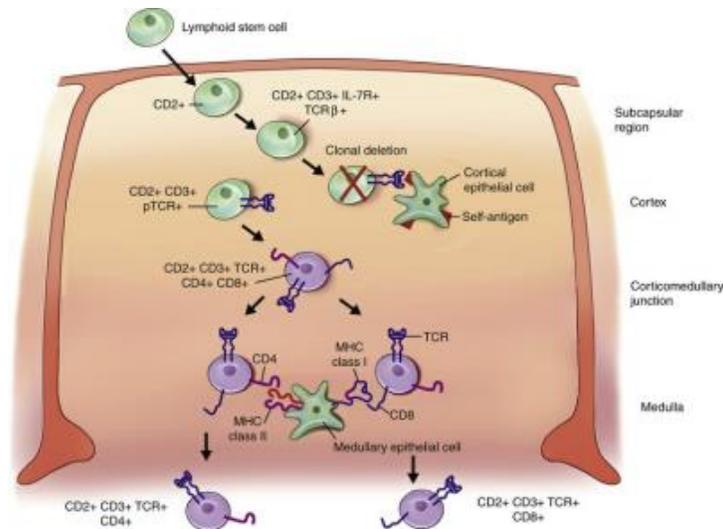
Toleransi Sentral

Karena perakitan daerah *VJ* dan *VDJ* bersifat acak, reseptor sel B akan diproduksi yang bereaksi dengan antigen diri (*sel B autoreaktif*). Perkembangan lebih lanjut dan pelepasan sel-sel autoreaktif ini ke dalam sirkulasi akan menghasilkan serangan kekebalan yang dahsyat terhadap jaringan individu itu sendiri. Satu tahap di mana **toleransi imun** (penekanan atau pembatasan respons imun terhadap antigen diri) terjadi adalah penghapusan sel B autoreaktif di sumsum tulang, yang disebut sebagai **toleransi sentral** (induksi toleransi dalam organ limfoid sentral). Selama tahap paling awal pembentukan BCR di sumsum tulang, sejumlah besar sel B autoreaktif mengalami apoptosis (*penghapusan klon*) jika terpapar antigen diri. Proses *seleksi negatif ini* menginduksi kematian lebih dari 90% sel B yang sedang berkembang. Beberapa klon autoreaktif bertahan dan harus dikendalikan dengan cara lain di organ limfoid (**toleransi perifer**).

Pematangan Sel T

Organ Limfoid Sentral

Proses pembentukan sel T dari keragaman klon mirip dengan sel B. Organ limfoid utama untuk pengembangan sel T adalah timus, yang merupakan organ yang terletak di dekat jantung. Sel punca limfoid bermigrasi ke timus dan memasuki daerah subkapsular. Saat sel berjalan melalui korteks timus ke medula, mereka diinstruksikan oleh interaksi dengan berbagai sel timus (sel epitel, makrofag, dan sel dendritik), hormon timus (misalnya, timosin, timopoietin, timostimulin, dan lainnya yang diproduksi oleh epitel timus), dan sitokin IL-7 untuk mengalami proliferasi dan perkembangan progresif dari karakteristik sel T imunokompeten (Gbr. 8.12). Perubahan termasuk pengembangan kompleks reseptor sel-T dan ekspresi molekul permukaan yang khas. Sel T imunokompeten akhir dilepaskan ke dalam pembuluh darah dan pembuluh limfatik untuk menetap di organ limfoid sekunder untuk menunggu antigen.



GAMBAR 8.12 Perkembangan Sel T di Timus. Selama pembentukan keragaman klonal pada janin, sel induk limfoid mengalami beberapa tahap pembelahan sel dan diferensiasi dalam organ limfoid sentral (timus) di bawah kendali hormon tetapi tanpa pengaruh antigen asing. Skema yang disederhanakan untuk proses tersebut disajikan di sini. Proses diferensiasi dicirikan oleh peningkatan regulasi dari banyak molekul permukaan penting (hanya beberapa yang diperlihatkan) dan perkembangan acak dari sejumlah besar reseptor sel T yang berbeda terhadap semua kemungkinan antigen yang mungkin ditemui orang dewasa. Sel induk limfoid memasuki wilayah subkapsular timus, di mana ia mulai mengalami diferensiasi. Salah satu perubahan permukaan pertama adalah munculnya molekul CD2, yang merupakan penanda untuk semua sel T. Di korteks timus, sel yang sedang berkembang bertemu dengan sel-sel epitel yang memandu sebagian besar proses diferensiasi awal. Sel pra-T mulai mengekspresikan reseptor permukaan untuk sitokin IL-7, yang diproduksi oleh sel epitel bersama dengan hormon timus lainnya untuk mendorong proses diferensiasi sel T. Pada tahap ini sel T mulai membangun reseptor sel-T (TCR) dengan terlebih dahulu mengatur ulang dan mengekspresikan rantai TCR (lebih detail diberikan pada Gambar 8.10) dan mengekspresikan molekul CD3. Meskipun rantai TCR belum diproduksi, rantai diekspresikan di permukaan sebagai pra-TCR (pTCR) menggunakan protein yang bertindak sebagai pengganti rantai. Karena keacakan prosesnya, beberapa pTCR diproduksi dengan kekhususan terhadap antigen diri. Banyak dari ini menjalani seleksi negatif dan dihapus (penghapusan klon) oleh apoptosis yang diinduksi melalui interaksi dengan antigen diri yang disajikan oleh sel epitel. Orang yang selamat dari seleksi negatif bergerak menuju korteks timus dan mulai mengekspresikan rantai TCR, TCR normal, dan CD4 dan CD8 pada permukaannya. Sel CD4+, CD8+ “positif ganda” ini bertemu dengan sel epitel meduler yang mengekspresikan molekul MHC kelas I dan MHC kelas II. Fenotipe sel T yang sedang berkembang diseleksi secara positif sehingga interaksi antara CD4 dan MHC kelas II memilih retensi ekspresi CD4, sedangkan interaksi antara CD8 dan MHC kelas I mendukung fenotipe CD8. Jadi dua populasi sel T imunokompeten “single-positif” meninggalkan timus: satu sel adalah CD4+, CD8 (ditakdirkan menjadi sel T helper [Th]) dan yang lainnya adalah CD4-, CD8+ (ditakdirkan menjadi sel T sitotoksik) sel [Tc].

Produksi Reseptor Sel T

Di dalam korteks timus, sel-sel mulai menyusun kembali gen-gen wilayah variabel yang diperlukan untuk membentuk reseptor sel-T fungsional. Proses dasar penataan ulang TCR pada dasarnya identik dengan pembentukan BCR dan, meskipun struktur TCR sangat mirip dengan bagian Fab dari antibodi, TCR menggunakan gen yang berbeda dari yang digunakan untuk

antibodi (lihat Gambar 8.5). TCR yang paling umum mengandung rantai α dan β , yang masing-masing memiliki daerah variabel dan daerah konstan.

Daerah variabel TCR α dan rantai β juga menjalani rekombinasi somatik: gen rantai α (kromosom 14) menata kembali daerah V dan J dan gen rantai β (kromosom 7) menata kembali daerah V , D , dan J . Rekombinasi somatik dari rantai berlangsung seperti yang dijelaskan untuk rantai ringan antibodi menggunakan setidaknya 70 wilayah gen V dan setidaknya 50 wilayah gen J (lihat Gambar 8.10). Jadi berpotensi 3500 rantai yang berbeda dapat dihasilkan. Penataan ulang rantai terjadi sama seperti yang dijelaskan untuk penataan ulang rantai berat antibodi. Perbedaan utama, bagaimanapun, adalah pilihan untuk menggunakan dua daerah gen C terpisah ($C\beta_1$ dan $C\beta_2$) yang masing-masing berdekatan dengan set daerah gen D dan J . Penataan ulang somatik dari segmen gen rantai menggunakan setidaknya 60 wilayah gen V dan 2 wilayah $C\beta$ (masing-masing mengandung setidaknya 1 wilayah gen D dan 6 atau 7 wilayah gen J). Sebanyak 720 rantai yang berbeda dapat diproduksi. Seperti halnya pembentukan keragaman antibodi, mRNA primer untuk rantai alfa dan beta mengandung wilayah ekson V dan C dengan intron intervensi yang dihilangkan oleh pemrosesan RNA. Perakitan rantai α dan β menghasilkan keragaman TCR yang berpotensi mewakili $2,5 \times 10^6$ (3500 rantai $\alpha \times 720$ rantai β) spesifisitas antigen.

Untuk rantai α dan β , wilayah gen V mengkodekan urutan asam amino yang mencakup CDR1 dan CDR2 dan wilayah FR yang sesuai. Daerah J berisi informasi untuk CDR3 dan FR4. Daerah rantai TCR D mengkodekan urutan asam amino pendek yang ditemukan di CDR3 dan sangat meningkatkan keragaman rantai CDR3.

Seperti penataan ulang somatik daerah gen ringan dan berat antibodi, tingkat keragaman, terutama untuk daerah CDR3, dapat ditingkatkan lebih lanjut oleh faktor lain. Penggabungan yang tidak tepat meningkatkan keragaman wilayah CDR3. Misalnya, tempat bergabungnya VJ dan VDJ mungkin sedikit bergeser, mengakibatkan asam amino dimasukkan atau dihapus dari protein.

Meskipun TCR adalah reseptor antigen yang disukai, beberapa sel T (sekitar 5% dari total populasi sel T) menggunakan gen alternatif: gamma (γ) (kromosom 7) dan delta (δ) (kromosom 14, di tengah rantai gen). Sel T dengan TCR tampaknya bermigrasi ke area tubuh yang unik (area epitel di kulit, saluran reproduksi, usus, saluran pernapasan) dan memiliki fungsi yang berbeda dan kurang dipahami dibandingkan sel T dengan TCR.

TCR fungsional membutuhkan molekul pensinyalan intraseluler. Penyisipan TCR ke dalam membran plasma dikaitkan dengan ekspresi dan asosiasi dengan molekul aksesori TCR (secara kolektif disebut $CD3$) yang memberikan sinyal ke nukleus setelah pengikatan antigen ke TCR. $CD3$ merupakan penanda sel T yang berhasil membentuk kompleks TCR dan bersifat imunokompeten.

Perubahan Penanda Permukaan Karakteristik

Diferensiasi sel T di timus juga menghasilkan perubahan dalam berbagai molekul permukaan yang penting. Sebagian besar perkembangan sel T dikendalikan oleh hormon dan sitokin di timus, dan langkah awal pematangan adalah ekspresi reseptor untuk interleukin-7 (IL 7R), yang merupakan sitokin utama yang mendorong proses diferensiasi. Transit melalui korteks timus memulai ekspresi

molekul CD2 pada permukaan sel. CD2 diekspresikan pada hampir setiap subpopulasi sel yang telah mengalami perkembangan di timus dan dengan demikian merupakan penanda sel T.

Sel T yang sedang berkembang juga mulai membuat dua protein permukaan penting lainnya, **CD4** dan **CD8**, yang secara bersamaan diekspresikan pada permukaan sel yang sedang berkembang pada tahap ini. Sel CD4+, CD8+ sering disebut sel "positif ganda". Setelah memasuki medula timus, sel-sel positif ganda menjadi "positif tunggal". Artinya, beberapa sel menekan produksi molekul CD8 dan tetap hanya CD4+, sedangkan yang lain menekan produksi CD4 dan tetap menjadi CD8+. Perubahan fenotipik menjadi sel positif tunggal didorong oleh paparan sel CD4+, CD8+ terhadap antigen MHC yang diekspresikan pada sel timus. Molekul CD4 dan CD8 bereaksi secara spesifik dengan molekul MHC kelas II atau molekul MHC kelas I. Misalnya, jika sel positif ganda awalnya bersentuhan dengan molekul MHC kelas II pada sel timus, sel T akan menekan ekspresi CD8 dan menjadi CD4 positif tunggal. Namun, jika reaktivitas awal terjadi antara molekul CD8 dan MHC kelas I, sel-sel akan menjadi CD8-positif tunggal. Dengan demikian proses *seleksi positif* ini menghasilkan dua kelompok sel imunokompeten dengan karakteristik fungsional yang berbeda: sel CD4 berkembang menjadi sel T-helper (sel Th) dalam proses seleksi klonal, sedangkan sel CD8 menjadi mediator imunitas yang diperantarai sel dan membunuh sel lain secara langsung. misalnya, sel Tc). Sekitar 60% sel T imunokompeten dalam sirkulasi mengekspresikan CD4 dan 40% mengekspresikan CD8.

Toleransi Sentral

Selama penataan ulang acak *VJ* dan *VDJ* untuk menghasilkan reseptor sel-T, beberapa kombinasi menghasilkan kekhususan yang mengenali antigen diri. Jika beberapa *sel T autoreaktif* ini dibiarkan berkembang lebih lanjut dalam perkembangan dan meninggalkan timus, reaksi imunologis yang parah terhadap jaringan individu itu sendiri dapat terjadi. Satu tahap di mana toleransi terhadap antigen diri dipertahankan adalah penghapusan sel T autoreaktif di timus, yang disebut sebagai toleransi sentral.

Spektrum besar antigen diri diekspresikan pada permukaan makrofag timus, sel dendritik, dan terutama sel epitel. Jika TCR sel T yang sedang berkembang berikatan kuat dengan antigen sendiri, ia akan mengalami apoptosis (*penghapusan klon*). Meskipun proses *seleksi negatif ini* menginduksi lebih dari 95% sel T untuk menjalani apoptosis di timus, sejumlah klon autoreaktif yang terbatas tetap ada dan harus dikontrol dengan cara lain di organ limfoid perifer (toleransi perifer, dibahas dalam bagian berjudul Antigen dan Imunogen).

Induksi Respon Kekebalan: Seleksi Klonal

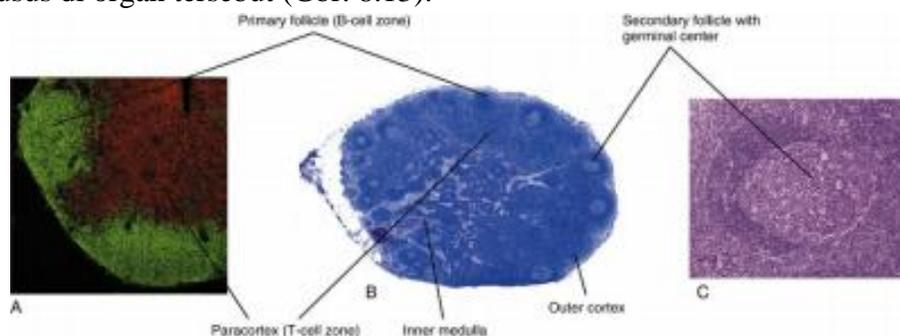
Antigen memulai fase kedua dari respons imun, seleksi klon. Proses ini berlangsung melalui tiga set kolaborasi antar sel yang disetel dengan baik yang menghasilkan produksi sel efektor (sel Th, sel plasma, sel Tc) dan sel memori yang memberikan perlindungan spesifik jangka panjang terhadap mikroorganisme menular. Langkah 1 adalah pemrosesan dan penyajian antigen. Ini adalah komponen "seleksi" dari seleksi klon di mana antigen tertentu selektif untuk mematenkan sel B dan T dengan kekhususan TCR dan BCR terkait. Langkah 2 adalah induksi populasi sel Th.

Sel T CD4⁺ imunokompeten menanggapi antigen yang disajikan dan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi populasi sel Th efektor (misalnya, sel Th1, Th2, Th17). Langkah 3 adalah induksi sel B imunokompeten ke dalam sel plasma dan sel T CD8⁺ imunokompeten ke dalam sel Tc. Langkah ini membutuhkan adanya presentasi antigen dan sel Th efektor. Langkah 2 dan 3 bergantung pada interaksi antar sel yang sangat teregulasi: APC dan sel Th imunokompeten pada langkah 2 dan APC, sel Th efektor, dan sel T imunokompeten B atau CD8⁺ pada langkah 3. Kolaborasi antar sel yang berhasil bergantung pada tiga peristiwa pensinyalan komplementer: antigen Pengenalan spesifik melalui kompleks TCR, adhesi antar sel antara reseptor/ligan permukaan sel spesifik, dan sekresi dan respons terhadap kelompok sitokin tertentu. Tanpa semua peristiwa pensinyalan ini, respons imun protektif tidak akan dihasilkan.

Seleksi klon biasanya dimulai saat lahir dan berlangsung sepanjang hidup individu sebagai antigen baru yang ditemui, meskipun dapat dimulai sedini mungkin mulai dari minggu kedelapan kehamilan pada manusia jika antigen asing masuk ke rahim. Yang paling umum, antigen asing masuk ke rahim terkait infeksi janin selama trimester akhir kehamilan.

Organ Limfoid Sekunder

Sebagian besar aspek seleksi klonal dimulai pada organ limfoid sekunder: limpa, kelenjar getah bening, adenoid, amandel, patch Peyer (usus), dan apendiks (lihat Gambar 8.3). Limfosit imunokompeten memasuki organ limfoid sekunder melalui darah dan memasuki vena kecil khusus, yang disebut **high endothelial venules (HEVs)**, di mana mereka mengikat endotel melalui keluarga molekul adhesi. Limfosit bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan limfoid, yang mengandung daerah kaya sel B dan T. Limfosit B yang bertemu antigen di organ limpa sekunder biasanya mengalami proses diferensiasi dan proliferasi yang menghasilkan pembentukan pusat germinal khusus di organ tersebut (Gbr. 8.13).



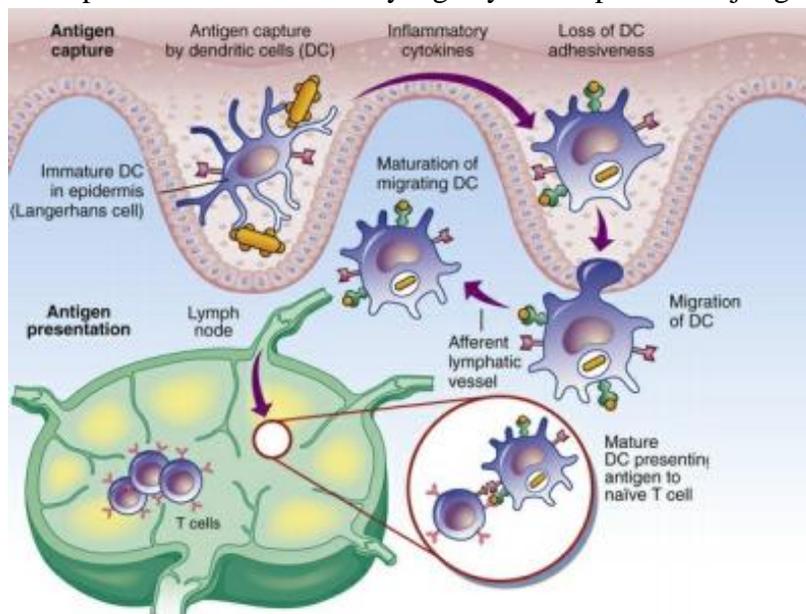
GAMBAR 8.13 Histologi Organ Limfoid Sekunder. A, Kelenjar getah bening mengandung area (folikel primer) yang kaya akan sel imunokompeten B (berwarna hijau), dan sel T (berwarna merah) di parakorteks. B, Sebuah kelenjar getah bening diatur menjadi korteks luar dan medula dalam. C, Sebagai respons terhadap antigen, sel B mengalami proliferasi, menghasilkan pembentukan folikel sekunder dengan pusat germinal.

(Dimodifikasi dari Kumar V, Abbas A, Fausto N: *Robbins & Cotran patologi dasar penyakit*, ed 8, Philadelphia, 2010, Saunders.)

Pemrosesan dan Penyajian Antigen

Sebagian besar antigen tidak bereaksi langsung dengan sel T atau B, tetapi memerlukan pemrosesan dan presentasi dengan cara yang sesuai. Ini adalah tugas APC. Sebagian besar sel memiliki kapasitas untuk mempresentasikan antigen sampai tingkat tertentu, tetapi sel dendritik, makrofag, dan limfosit B sangat efisien dalam presentasi antigen sehingga dianggap sebagai APC "profesional". Masing-masing bertanggung jawab atas penyajian antigen dari berbagai jenis dan dari sumber yang berbeda. Sel B dapat memproses antigen terlarut dan menyajikannya ke sel Th yang memfasilitasi perkembangan respon imun humoral. Makrofag adalah APC yang efektif untuk pengembangan respon imun terhadap komponen antigenik dari agen infeksi (misalnya, bakteri). Kontaminasi jaringan oleh mikroba infeksius biasanya memulai respon inflamasi dan infiltrasi makrofag ke dalam tempat tersebut. Makrofag juga sangat efektif dalam mempresentasikan antigen ke sel Th memori untuk memulai respon cepat terhadap antigen yang sebelumnya telah dihadapi oleh sistem imun.

Sel dendritik mungkin yang paling efektif dalam menyajikan antigen ke sel Th imunokompeten naif. Sel dendritik berkembang dari sel prekursor sumsum tulang, baik dari myeloid atau garis keturunan limfoid (setidaknya dua populasi sel dendritik telah dijelaskan). Mereka bermigrasi ke jaringan perifer (misalnya, kulit, saluran usus) dan ke organ limfoid sekunder. Sel dendritik yang belum matang pada tempat inflamasi berfungsi sebagai fagosit, dan proses fagositosis dapat memulai diferensiasi dan mengarahkan migrasi sel dendritik ke organ limfoid sekunder, terutama kelenjar getah bening (Gbr. 8.14). Dengan demikian sel dendritik dapat membawa antigen yang telah diproses dari tempat inflamasi ke daerah yang kaya sel T pada kelenjar getah bening.



GAMBAR 8.14 Peran Sel Dendritik dalam Menangkap Antigen.

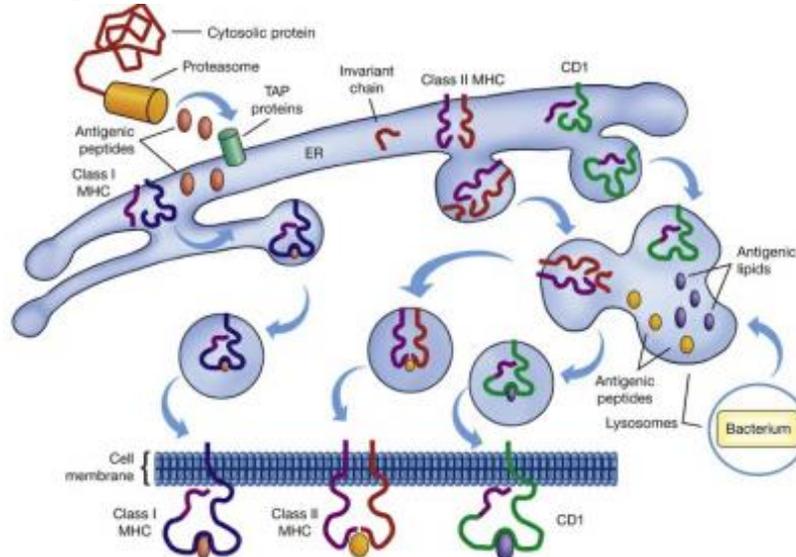
Sel dendritik yang belum matang dalam jaringan bertemu dan memfagositosis antigen, yang menghasilkan produksi sitokin inflamasi dan hilangnya interaksi adhesif dengan sel tetangga. Sel dendritik yang matang bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening regional, di mana ia menyajikan antigen ke sel T imunokompeten untuk memulai proses seleksi klon. (Digambar ulang dari Kumar V, Abbas A, Fausto N: *Robbins & Cotran patologi dasar penyakit*, ed 8, Philadelphia, 2010, Saunders.)

Selain itu, mikroba menular atau fragmen mikroba dapat dikeringkan oleh pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening. Kelenjar getah bening sangat kaya akan sel dendritik dan makrofag. Patogen yang memasuki aliran darah dapat dihilangkan oleh sel fagosit di limpa dan jaringan limfoid lainnya. Dalam kedua kasus tersebut, sel fagosit yang menelan mikroba asing atau fragmennya juga bertanggung jawab untuk memproses antigen dari patogen dan menampilkan atau menampilkan antigen tersebut pada permukaan fagosit ke limfosit tetangga untuk memulai respon imun adaptif terhadap patogen spesifik tersebut.

Jalur Pemrosesan dan Penyajian Antigen

Secara umum, sistem kekebalan merespons dua jenis antigen: eksogen dan endogen. Menggunakan infeksi sebagai model, *antigen eksogen* dibawa ke mikroorganisme yang terperangkap dan dibunuh oleh sel fagosit; oleh karena itu mereka berasal dari luar sel. *Antigen endogen* disintesis di dalam sel. Ini termasuk antigen virus karena virus menginfeksi sel dan menggunakan mesin sintesis protein seluler normal untuk menerjemahkan gen virus menjadi protein virus. Antigen endogen juga mungkin termasuk yang diproduksi secara unik oleh sel kanker. Ketika banyak sel mengalami perubahan ganas, mereka mulai memproduksi protein unik yang spesifik untuk sel kanker dan disajikan sebagai antigen asing pada permukaan sel.

Antigen eksogen dan endogen secara istimewa disajikan oleh kelas molekul MHC yang berbeda: molekul MHC kelas I umumnya menghadirkan antigen endogen, dan molekul kelas II lebih menyukai antigen eksogen (Gbr. 8.15). Karena molekul MHC kelas I diekspresikan pada semua sel, kecuali sel darah merah, setiap perubahan dalam sel yang disebabkan oleh infeksi virus atau keganasan dapat mengakibatkan antigen asing dipresentasikan oleh MHC kelas I. Molekul MHC kelas II diekspresikan bersama dengan molekul MHC kelas I pada jumlah sel yang lebih terbatas yang memiliki fungsi APC, termasuk makrofag, sel dendritik, limfosit B, limfosit T teraktivasi, dan beberapa sel endotel.



GAMBAR 8.15 Pemrosesan dan Penyajian Antigen. Pemrosesan dan penyajian antigen diperlukan untuk inisiasi sebagian besar respons imun. Antigen asing dapat berupa endogen (protein sitosolik) atau eksogen

(misalnya bakteri). Determinan antigenik endogen (peptida antigenik) diproduksi oleh proteasom seluler dan diangkut oleh transporter yang terkait dengan protein pemrosesan antigen (TAP) ke dalam retikulum endoplasma (ER) di mana kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dan molekul CD1 sedang dirakit. Di RE, peptida antigenik mengikat rantai dari molekul kelas I MHC, dan kompleks diangkut ke permukaan sel.

Di ER, peptida antigenik berikatan dengan rantai α dari molekul MHC kelas I, dan kompleksnya ditransportasikan ke permukaan sel. Di ER, rantai α dan β dari molekul MHC kelas II juga sedang dirakit, tetapi situs pengikatan antigen diblokir oleh molekul kecil (rantai invarian) untuk mencegah interaksi dengan peptida antigenik endogen. Kompleks rantai MHC kelas II-invarian diangkut ke lisosom, di mana fragmen antigenik eksogen telah dihasilkan sebagai hasil dari fagositosis. Dalam lisosom, rantai invarian dicerna dan digantikan oleh peptida antigenik eksogen, setelah itu kompleks antigen MHC kelas II dimasukkan ke dalam membran sel. CD1 juga dirakit di ER, tetapi situs pengikatannya spesifik untuk determinan antigenik lipid dan tidak mengikat peptida antigenik endogen. Molekul CD1 diangkut ke lisosom dan mungkin bertemu dan mengikat lipid antigenik yang dihasilkan oleh pencernaan fagositik bakteri yang ditelan. Kompleks CD1-antigen diangkut ke sel membran dan menyajikan antigen lipid.

Jadi, istilah **pemrosesan antigen** berhubungan dengan proses di mana antigen eksogen dan endogen dihubungkan dengan molekul MHC yang sesuai. Antigen endogen biasanya merupakan komponen protein yang disintesis di sitosol. Mereka didegradasi menjadi peptida kecil di sitosol oleh proteasom dan diangkut oleh protein TAP (transporter yang terkait dengan pemrosesan antigen) (TAP-1 dan TAP-2) ke dalam retikulum endoplasma, di mana molekul MHC kelas I dan kelas II dirakit. Molekul MHC kelas I memiliki tempat pengikatan antigen terbuka sehingga antigen, rantai MHC kelas I, dan molekul mikroglobulin membentuk kompleks yang stabil yang diangkut melalui aparatus Golgi ke membran plasma. Peptida antigenik yang disajikan oleh molekul MHC kelas I biasanya sangat kecil, panjangnya 8 hingga 10 asam amino.

Molekul MHC kelas II juga berkumpul di retikulum endoplasma tetapi tidak berikatan dengan antigen endogen karena tempat pengikatan antigen diblokir oleh protein kecil yang disebut **rantai invarian**. Antigen eksogen diinternalisasi oleh fagositosis dan molekul antigen kecil yang dihasilkan oleh pencernaan di lisosom. Kompleks MHC kelas II dari rantai α dan β kelas II, dengan rantai invarian, diangkut ke lisosom di mana rantai invarian dicerna dan digantikan oleh molekul antigenik yang biasanya sedikit lebih besar (panjangnya lebih dari 12 asam amino) daripada yang disajikan oleh molekul MHC kelas I.

CD1 adalah molekul penyaji antigen ketiga yang menyajikan berbagai antigen yang mengandung lipid yang biasanya berasal dari fagositosis dan pencernaan mikroorganisme menular dengan kandungan lipid yang sangat tinggi dalam membran sel mereka. Oleh karena itu kompleks CD1 dengan antigen dalam lisosom, dalam beberapa kasus mirip dengan MHC kelas II. "Saku" yang menampung antigen untuk presentasi oleh CD1 umumnya lebih sempit dan lebih dalam daripada yang dijelaskan untuk molekul MHC, dan dilapisi dengan banyak asam amino hidrofobik yang berinteraksi dengan lipid.

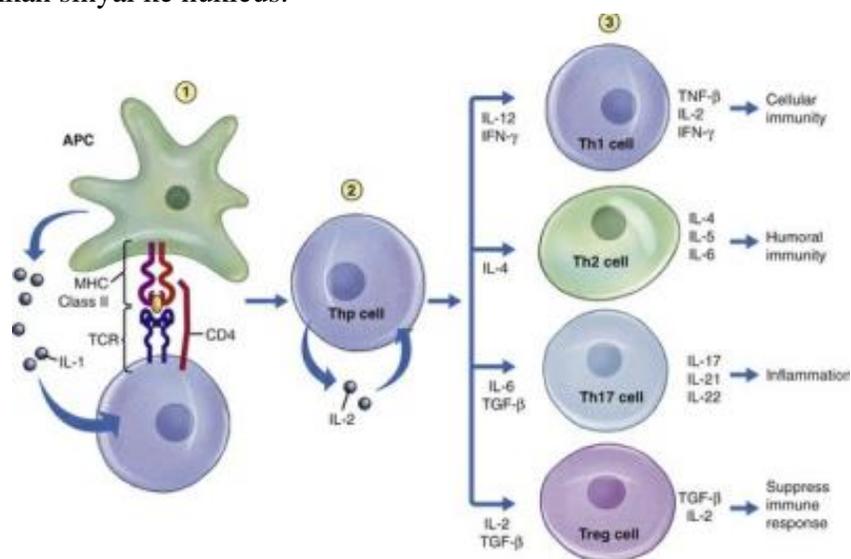
Limfosit T-Helper

Pembentukan respon imun yang kuat bergantung pada pembentukan spektrum sel efektor yang sangat terspesialisasi, sel Th. Sekelompok sel CD4+ imunokompeten (sel prekursor Th) merespons

presentasi antigen dengan menjalani proliferasi dan maturasi menjadi populasi sel yang beragam secara fenotipik yang akan (1) membantu sel T CD8+ imunokompeten berdiferensiasi menjadi sel Tc dan sel memori T (sel Th1), (2) membantu sel B imunokompeten berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori B (sel Th2), (3) meningkatkan kapasitas fagosit untuk bertahan melawan infeksi mikroorganisme kronis yang relatif resisten terhadap tingkat peradangan normal (mis. menyebabkan tuberkulosis atau kusta) (sel Th17), dan (4) membatasi respon imun untuk mengontrol kerusakan berlebihan pada jaringan normal (sel Treg). Subpopulasi sel Th ini sangat penting untuk sebagian besar respons imun, dan berbagai defek sel Th utama yang menyebabkan penurunan respons imun yang parah dibahas dalam Bab 9.

Kerjasama APC-Th

Sel yang ditakdirkan menjadi sel Th muncul dari timus dengan penanda permukaan sel yang khas. Mereka memiliki kompleks TCR fungsional dan mengekspresikan molekul permukaan CD4 dan kekurangan CD8. Umumnya disebut sebagai *sel Th prekursor*, atau kadang-kadang sel Thp (Gbr. 8.16). Tiga sinyal kritis dan bersamaan antara APC dan sel Thp diperlukan untuk memulai proses diferensiasi sel Th. Yang pertama adalah sinyal antigen-spesifik. APC menyajikan antigen yang dipegang oleh daerah polimorfik ($\alpha 1$ dan $\beta 1$) dari rantai dan molekul MHC kelas II. Antigen juga berikatan dengan kompleks TCR pada sel Th. Kekuatan ikatan antigen antar sel meningkat oleh CD4 pada sel Th, yang mengikat urutan nonpolimorfik (wilayah asam amino yang dimiliki oleh semua molekul kelas II MHC) dari wilayah 2 dari molekul MHC kelas II. Sebagai hasil dari ikatan kolaboratif TCR ke kompleks MHC kelas II/antigen, bagian sitoplasma CD3 (kompleks pensinyalan TCR) dan molekul CD4 berinteraksi dan memulai serangkaian interaksi enzimatik yang mengirimkan sinyal ke nukleus.



GAMBAR 8.16 Pengembangan Subset Sel T. Langkah terpenting dalam seleksi klonal adalah produksi populasi sel T helper (Th) (Th1, Th2, dan Th17) dan sel T regulator (Treg) yang diperlukan untuk perkembangan respon imun seluler dan humoral. Dalam model ini, APC (mungkin beberapa populasi) dapat mempengaruhi apakah prekursor sel Th (sel Thp) akan berdiferensiasi menjadi sel Th1, Th2, Th17, atau Treg. Diferensiasi sel Thp diprakarsai oleh tiga peristiwa pensinyalan. (1) Sinyal antigen dihasilkan oleh interaksi reseptor sel T (*TCR*) dan *CD4* dengan antigen yang disajikan oleh molekul *MHC* kelas II. Satu set sinyal kostimulatori dihasilkan dari interaksi antara molekul adhesi (misalnya, *CD80* dan *CD28*) (tidak ditampilkan). Sinyal ketiga dihasilkan oleh interaksi sitokin (khususnya interleukin-1 [*IL-1*]) dengan reseptor sitokin yang sesuai (*IL-1R*) pada sel Thp. (2) Peningkatan sel Thp mengatur produksi *IL-2* dan ekspresi reseptor *IL-2* (*IL-2R*), yang bertindak secara autokrin untuk mempercepat diferensiasi dan proliferasi sel Thp. (3) Komitmen pada fenotipe tertentu dihasilkan dari konsentrasi relatif sitokin lain. *IL-12* dan *IFN- γ* yang diproduksi oleh beberapa populasi APC mendukung diferensiasi menjadi fenotipe sel Th1; *IL-4*, yang diproduksi oleh berbagai sel, mendukung diferensiasi menjadi fenotipe sel Th2; *IL-6* dan *TGF- β* (faktor pertumbuhan sel T) memfasilitasi diferensiasi menjadi sel Th17; *IL-2* dan *TGF- β* menginduksi diferensiasi menjadi sel Treg. Sel Th1 ditandai dengan produksi sitokin yang membantu dalam diferensiasi sel T sitotoksik (*Tc*), yang mengarah ke imunitas seluler, sedangkan sel Th2 menghasilkan sitokin yang mendukung diferensiasi sel B dan imunitas humoral. Sel Th1 dan Th2 saling mempengaruhi melalui produksi sitokin penghambat: *IFN- γ* akan menghambat perkembangan sel Th2, dan *IL-4* akan menghambat perkembangan sel Th1. Sel Th17 menghasilkan sitokin yang mempengaruhi fagosit dan meningkatkan peradangan. Sel Treg menghasilkan sitokin immunosupresif yang mencegah respon imun menjadi berlebihan. *APC*, sel penyaji antigen; *IFN*, interferon; *MHC*, kompleks histokompatibilitas utama; *TGF*, mengubah faktor pertumbuhan; *TNF- β* , faktor nekrosis tumor-beta.

Sinyal kostimulatori kedua dihasilkan dari interaksi berbagai molekul adhesi. Sinyal antigenik saja tidak memadai dan bahkan dapat menonaktifkan sel Th jika sinyal kostimulatori tidak ada. Interaksi yang paling penting adalah antara *B7* pada APC dan *CD28* pada sel Th, yang mengaktifkan aktivitas enzimatik bagian sitoplasma *CD28* dan inisiasi jalur sinyal intraseluler tambahan.

Sinyal ketiga terjadi melalui reseptor sitokin sel Th. Pada tahap awal diferensiasi sel Th, *IL-1* yang disekresi oleh APC memberikan sinyal ini melalui reseptor *IL-1* pada sel Th (lihat Gambar 8.16). Awalnya, sel Th merespon dengan memproduksi sitokin *IL-2* dan meningkatkan regulasi reseptor *IL-2*. *IL-2* disekresikan dan bekerja secara autokrin (menstimulasi diri sendiri) untuk menginduksi pematangan dan proliferasi sel Th lebih lanjut. Tanpa produksi *IL-2*, sel Th tidak dapat matang secara efisien menjadi sel pembantu fungsional.

Subset Th

Pada titik ini dan tergantung pada sitokin dominan di lingkungan terdekat, sel Th mengalami diferensiasi menjadi salah satu dari beberapa subset: sel Th1, Th2, Th17, atau Treg. Subset ini memiliki fungsi utama yang berbeda: **Sel Th1** secara istimewa memberikan bantuan dalam mengembangkan sel *Tc* (imunitas yang dimediasi sel), **sel Th2** memberikan bantuan untuk mengembangkan sel B (imunitas humoral), **Sel Th17** adalah sel yang mensekresi sitokin yang mengaktifkan makrofag, dan sel Treg membatasi respon imun (fungsi ini dibahas di bagian interaksi seluler). Subset Th adalah sel T yang mensekresi sitokin (mensekresi limfokin) tetapi sangat berbeda dalam spektrum molekul yang mereka hasilkan, reseptor sitokinnya, dan molekul

adhesi antar sel. Sel Th1 menghasilkan IL-2, tumor necrosis factor-beta (TNF- β), dan interferon-gamma (IFN- γ); Sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-13,³³ dan sel Th17 menghasilkan IL-17, IL-21, dan IL-22.

Sel Th1 dan Th2 memiliki reseptor sitokin yang berbeda dan dapat saling menekan (sel Th1 IFN- γ akan menghambat perkembangan sel Th2 dan sel Th2 IL-4 akan menghambat perkembangan sel Th1) sehingga respon imun dapat mendukung pembentukan antibodi dengan penekanan dari respon yang diperantarai sel, atau sebaliknya. Misalnya, antigen yang berasal dari virus atau bakteri patogen dan yang berasal dari sel kanker tampaknya menginduksi lebih banyak sel Th1 dibandingkan dengan sel Th2, sedangkan antigen yang berasal dari parasit multiseluler dan alergen dapat menghasilkan lebih banyak sel Th2. Banyak antigen (misalnya, vaksin tetanus), bagaimanapun, akan menghasilkan respon humoral dan seluler yang sangat baik secara bersamaan.

Bagaimana sel Th dipandu menjadi sel Th1, Th2, atau Th17 tidak sepenuhnya diketahui. Beberapa bukti menunjukkan bahwa subpopulasi APC yang berbeda mempengaruhi pilihan dengan mensekresikan profil sitokin yang berbeda yang mungkin mendukung satu rute diferensiasi daripada yang lain (lihat Gambar 8.16).

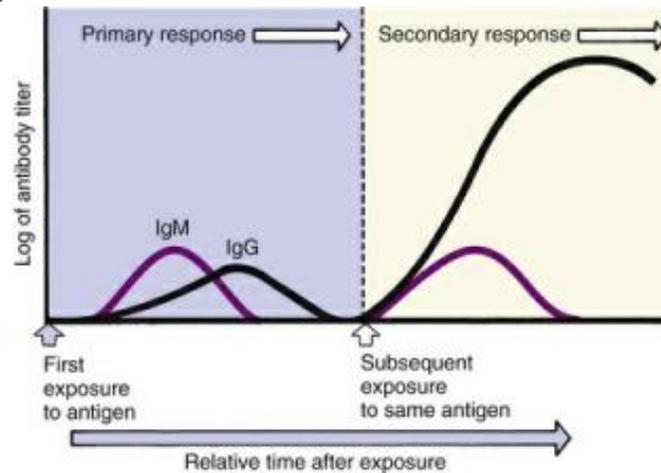
Seleksi Klonal Sel B: Respon Kekebalan Humoral

Ketika sel B imunokompeten bertemu antigen untuk pertama kalinya, hanya sel-sel dengan BCR spesifik yang melengkapi tempat determinan antigen tersebut yang dirangsang untuk berproliferasi dan berdiferensiasi (seleksi klon), menghasilkan banyak salinan dari sel B tertentu. Sel B yang berdiferensiasi menjadi **sel plasma** dapat ditemukan dalam darah, organ limfoid sekunder (terutama limpa dan kelenjar getah bening), dan beberapa tempat inflamasi. Setiap sel plasma adalah pabrik untuk produksi antibodi dan didedikasikan untuk sekresi satu kelas atau subkelas antibodi dengan satu wilayah variabel dan oleh karena itu spesifisitas melawan satu penentu antigenik.

Respon Kekebalan Primer dan Sekunder

Respon imun terhadap tantangan antigenik secara klasik dibagi menjadi dua fase—respon primer dan sekunder. Fase-fase ini terjadi untuk perkembangan imunitas humoral dan seluler tetapi paling mudah ditunjukkan dengan tes serologi yang mengukur konsentrasi antibodi plasma dari waktu ke waktu (Gbr. 8.17). Pada paparan awal atau primer terhadap sebagian besar antigen, ada periode laten, atau fase lag. Setelah kira-kira 5 sampai 7 hari, antibodi IgM spesifik untuk antigen tersebut dapat dideteksi dalam sirkulasi diikuti dengan produksi IgG terhadap antigen yang sama. Jumlah IgG yang dihasilkan mungkin sama atau kurang dari jumlah produksi IgM. Jumlah antibodi dalam sampel serum sering disebut sebagai *titer*; titer yang lebih tinggi menunjukkan lebih banyak antibodi. Ini adalah **respon imun primer**. Fase lag adalah hasil dari waktu yang diperlukan untuk seleksi klon, termasuk pemrosesan dan penyajian antigen, induksi sel Th, interaksi antara sel B imunokompeten dan sel Th, dan pematangan dan proliferasi sel B menjadi sel plasma dan sel memori. Jika tidak terjadi paparan lebih lanjut terhadap antigen, antibodi yang bersirkulasi

dikatabolisme (dipecah) dan jumlah yang terukur turun. Sistem kekebalan individu, bagaimanapun, telah prima.



GAMBAR 8.17 Respon Kekebalan Primer dan Sekunder. Respon antigen didominasi oleh dua kelas imunoglobulin, IgM dan IgG. IgM mendominasi pada paparan awal antigen dalam respon primer, dengan IgG muncul kemudian. Setelah sistem kekebalan inang disiapkan, tantangan lain oleh antigen yang sama menginduksi respon sekunder di mana beberapa IgM dan sejumlah besar IgG diproduksi.

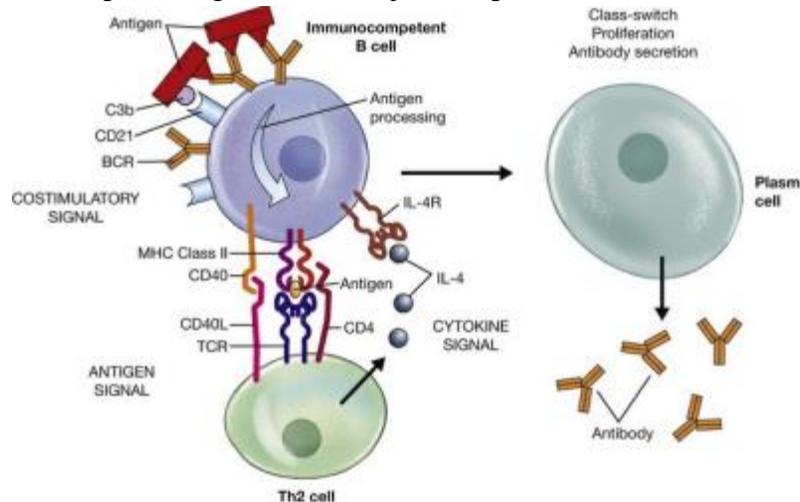
Tantangan kedua oleh antigen yang sama menghasilkan **respon imun sekunder (anamnestik)**, yang ditandai dengan produksi yang sangat cepat dari jumlah antibodi yang lebih besar daripada yang dihasilkan oleh respon primer. Kecepatan respon imun sekunder adalah hasil dari adanya sel memori yang memerlukan sedikit diferensiasi lebih lanjut menjadi sel plasma. IgM dapat diproduksi secara sementara pada respons sekunder, dan jumlahnya mungkin hampir sama dengan yang diproduksi pada respons primer. Produksi IgG sangat meningkat, menjadikannya kelas antibodi dominan dari respons sekunder. Hal ini sering hadir dalam konsentrasi beberapa kali lipat lebih besar daripada IgM, dan tingkat sirkulasi IgG spesifik untuk antigen tersebut dapat tetap meningkat untuk jangka waktu yang lama. Infeksi alami (misalnya, virus rubella) dapat mengakibatkan tingkat IgG protektif yang terukur untuk kehidupan individu. Beberapa vaksin (misalnya, polio) juga dapat menghasilkan perlindungan yang sangat lama, meskipun sebagian besar vaksin memerlukan booster pada interval tertentu.

Adanya respon imun sekunder yang berkepanjangan dan protektif menjelaskan bagaimana vaksinasi memberikan perlindungan terhadap mikroorganisme patogen tertentu. Edward Jenner, seorang dokter Inggris pada akhir abad kedelapan belas, melakukan uji coba vaksin pertama yang terdokumentasi dengan baik. Meskipun beberapa cerita tentang eksperimen Jenner adalah fantastis, diketahui bahwa Jenner mengakui bahwa pemerah susu dilindungi dari virus cacar mematkan jika mereka sebelumnya telah mengembangkan cacar sapi, setara cacar sapi yang hanya menyebabkan penyakit ringan pada manusia. Jenner mengambil bahan dari pustula cacar sapi di tangan seorang pemerah susu yang terinfeksi dan menyuntikkannya ke lengan anak laki-laki berusia 8 tahun. Setelah reaksi peradangan awal anak itu terhadap suntikan itu mereda, Jenner menyuntik anak itu lagi, kali ini dengan bahan dari pustula cacar. Untungnya, percobaan itu berhasil karena Jenner dilaporkan telah menyuntikkan virus cacar ke bocah itu setidaknya 20 kali

tanpa membuat anak itu sakit. Dalam percobaan Jenner, antigen pada virus cacar sapi dan virus cacar cukup mirip sehingga antigen cacar sapi berfungsi sebagai antigen cacar yang diubah atau dilemahkan. Antibodi dan limfosit yang mengenali dan menghancurkan cacar sapi juga mampu mengenali virus cacar, sehingga melindungi anak yang diimunisasi terhadap cacar. Pada tahun 1798, Jenner menggunakan istilah *vaksinasi* (*vacca* = sapi) untuk menggambarkan tekniknya.

Interaksi Seluler

Urutan lebih lanjut dari interaksi seluler diperlukan untuk menghasilkan respons antibodi yang efektif (Gbr. 8.18). Sel B imunokompeten juga merupakan APC dan mengekspresikan permukaan mIgM dan mIgD BCR. Berbeda dengan reseptor sel T yang hanya dapat “melihat” antigen yang diproses dan disajikan, BCR dapat bereaksi dengan antigen terlarut yang belum diproses. Sel B juga mengekspresikan permukaan CD21, yang merupakan reseptor untuk **opsonin** yang diproduksi oleh sistem komplemen. Antigen yang beredar dari permukaan mikroba patogen akan mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur alternatif atau lektin. Jadi reseptor komplemen pada sel B, seperti CD21 dan CD19, bertindak sebagai koreseptor untuk mengikat antigen. Pengikatan antigen melalui kompleks BCR dan CD21 mengaktifkan sel B untuk menginternalisasi, memproses, dan menyajikan kompleks molekul antigenik dan molekul MHC kelas II ke sel Th2 yang berdekatan. Sel Th2 mengikat antigen yang disajikan melalui TCR dan CD4-nya. Jembatan antar sel yang dibuat melalui antigen menginduksi sel Th2 untuk mengatur reseptor permukaan tambahan dan mengeluarkan sitokin. Interaksi antara CD40 pada permukaan sel B dan ligan CD40 (CD40L, juga disebut *CD154*) pada sel Th2, serta antara B7 pada sel B dan CD28 pada sel Th, memberikan sinyal kostimulatori yang diperlukan. Sinyal sitokin disediakan oleh sitokin sel Th2 (khususnya IL-4) yang mengikat reseptor sitokin yang sesuai (misalnya, IL-4R) pada sel B dan memulai proliferasi dan pematangan sel B menjadi sel plasma.



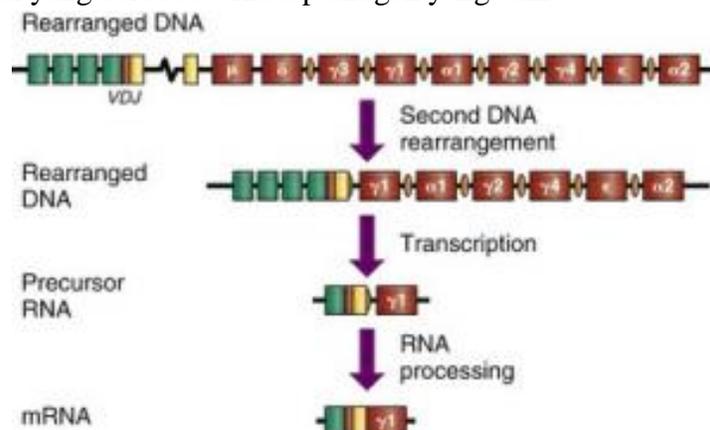
GAMBAR 8.18 Seleksi Klon Sel B. Sel B imunokompeten mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi. Tiga sinyal diperlukan. Sinyal antigen disediakan oleh sel B itu sendiri. Sebuah sel B dapat mengenali antigen larut langsung melalui reseptor sel B dan co-reseptor, seperti reseptor komplemen (*CD21*), yang biasanya melibatkan molekul aksesori seperti CD19 (tidak ditampilkan). Antigen diinternalisasi dan diproses untuk disajikan oleh molekul histokompatibilitas utama kelas II (MHC),

yang berinteraksi dengan reseptor sel T (*TCR*) dan CD4 pada sel Th2. Sinyal kostimulatori diberikan melalui molekul adhesi, khususnya CD40 dan CD40L (CD154). Sinyal sitokin disediakan oleh sitokin Th2 (khususnya interleukin [*IL*]-4) yang mengikat reseptor sitokin yang sesuai (*IL-4R*) pada sel B. Sitokin tambahan mempengaruhi peralihan ke kelas atau subkelas antibodi tertentu.

Pertukaran Kelas

Komponen utama maturasi adalah **pertukaran kelas** antibodi, proses yang menghasilkan perubahan produksi antibodi dari satu kelas ke kelas lain selama respon imun primer. Sel B imunokompeten menghasilkan mIgM dan mIgD sebelum seleksi klon. Namun, setelah bertemu antigen, setiap sel B memiliki pilihan untuk mengubah kelas antibodi menjadi bentuk yang disekresikan dari salah satu dari empat subkelas IgG, salah satu dari dua subkelas IgA, atau IgE, atau terus memproduksi IgM tetapi berubah menjadi bentuk yang disekresikan, biasanya pentamer. Proses ini disebut class- atau **isotype-switch**. Selama proses ini, wilayah variabel dari rantai berat antibodi dipertahankan, dan rantai ringan tetap tidak berubah dari yang digunakan dalam BCR; oleh karena itu spesifisitas antigenik dari kelas antibodi baru juga tetap tidak berubah.

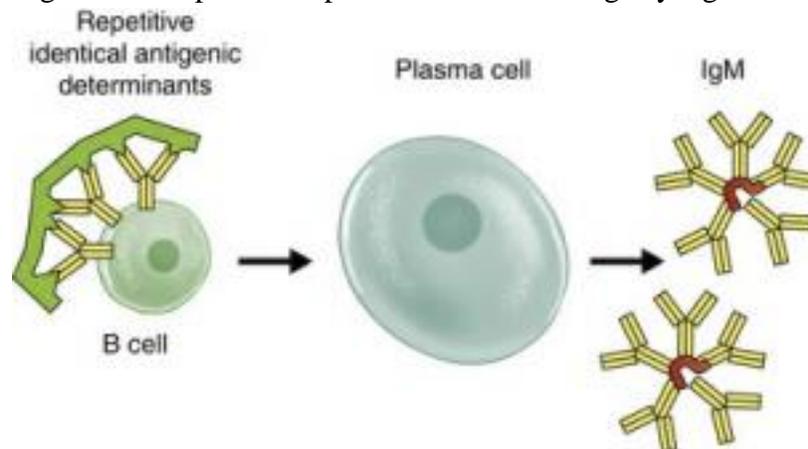
Mekanisme pergantian kelas melibatkan putaran rekombinasi somatik lainnya, di mana wilayah *VDJ* yang mengkodekan wilayah variabel rantai berat dipindahkan ke situs lain pada DNA yang berdekatan dengan gen untuk wilayah konstan yang berbeda. Langkah ini berada di bawah kendali activation-induced cytidine deaminase (AICD) (Gbr. 8.19). DNA intervensi dipotong dan diperbaiki dengan menghilangkan DNA yang berada di antara situs *VDJ* dan daerah konstan baru. Lokasi pengenalan spesifik (wilayah pertukaran) mendahului setiap gen wilayah konstan, dan wilayah konstan tertentu yang dipilih untuk pertukaran kelas tampaknya, setidaknya sebagian, di bawah kendali sitokin Th2 spesifik. Misalnya, IL-4 dan IL-13 tampaknya secara khusus merangsang peralihan ke sekresi IgE, dan transformasi faktor pertumbuhan-beta ($TGF-\beta$) dan IL-5 tampaknya memainkan peran utama dalam peralihan kelas ke sekresi IgA. Jadi selama seleksi klonal, sel B dapat menghasilkan populasi sel plasma yang mampu menghasilkan banyak kelas dan subkelas antibodi yang berbeda terhadap antigen yang sama.



GAMBAR 8.19 Genetika Pertukaran Kelas. Selama seleksi klon, sebagian besar sel B beralih dari ekspresi permukaan IgM dan IgD ke kelas atau subkelas antibodi yang berbeda. Satu set pertama penataan ulang DNA selama pembentukan keragaman klon menghasilkan pembentukan wilayah *VDJ* wilayah. Proses pertukaran kelas melibatkan penyusunan kembali DNA kedua selama wilayah *VDJ* dipindahkan ke daerah

pertukaran (*oval orange*) segera sebelum kelas baru/ subclass dari antibodi. Dalam contoh ini, sel B mengalami pergantian kelas ke rantai berat 1 dan sekresi antibodi IgG1. DNA intervensi antara *VDJ* dan daerah pertukaran yang dipilih dipotong, dan DNA diperbaiki (DNA setelah penataan ulang kedua) dan ditranskripsi menjadi prekursor asam ribonukleat (RNA). RNA diproses menjadi messenger RNA (mRNA) dengan informasi untuk rantai berat baru.

Beberapa antigen dapat mengabaikan kebutuhan sel Th dan secara langsung dapat merangsang pematangan dan proliferasi sel B. Ini disebut antigen *sel T-independen* (Gbr. 8.20). Mereka sebagian besar adalah produk bakteri yang besar dan cenderung memiliki determinan antigenik berulang (beberapa situs determinan antigenik identik) yang mengikat dan menghubungkan beberapa reseptor sel B. Akumulasi sinyal intraseluler cukup untuk menginduksi diferensiasi ke sel plasma tetapi tidak cukup untuk menginduksi pertukaran kelas. Interaksi CD40-CD40L merupakan komponen penting dari sinyal yang mengarah ke pertukaran kelas. Antigen independen sel T biasanya menginduksi respon imun primer dan sekunder IgM yang relatif murni.



GAMBAR 8.20 Aktivasi Sel B oleh Antigen Sel T-Independen. Molekul yang mengandung determinan antigenik identik yang berulang dapat berinteraksi secara simultan dengan beberapa reseptor pada permukaan sel B dan menginduksi proliferasi dan produksi imunoglobulin, terutama IgM.

Selama diferensiasi sel B menjadi sel plasma, bagian CDR dari daerah variabel antibodi rentan terhadap titik mutasi somatik yang menyebabkan perubahan asam amino tunggal. Beberapa dari perubahan ini menghasilkan antibodi yang lebih baik yang mengikat lebih kuat (afinitas lebih tinggi) ke antigen. Kehadiran antigen menciptakan tekanan selektif positif terhadap sel B yang sedang berkembang yang mengekspresikan antibodi dengan afinitas lebih tinggi, yang menghasilkan proses yang disebut *pematangan afinitas* dan peningkatan kualitas antibodi yang bersirkulasi dari waktu ke waktu. Sel plasma dapat bermigrasi ke daerah khusus limpa, kelenjar getah bening, dan jaringan limfoid terkait mukosa yang mendukung kelangsungan hidup dan fungsi jangka panjang sel plasma sehingga tingkat antibodi pelindung yang memadai dapat tersedia dalam sirkulasi selama beberapa dekade setelah vaksinasi atau resolusi infeksi.

Sel Memori B

Selama proses seleksi klon, sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi dan menjadi satu set sel memori berumur panjang. Sel memori tetap tidak aktif sampai paparan

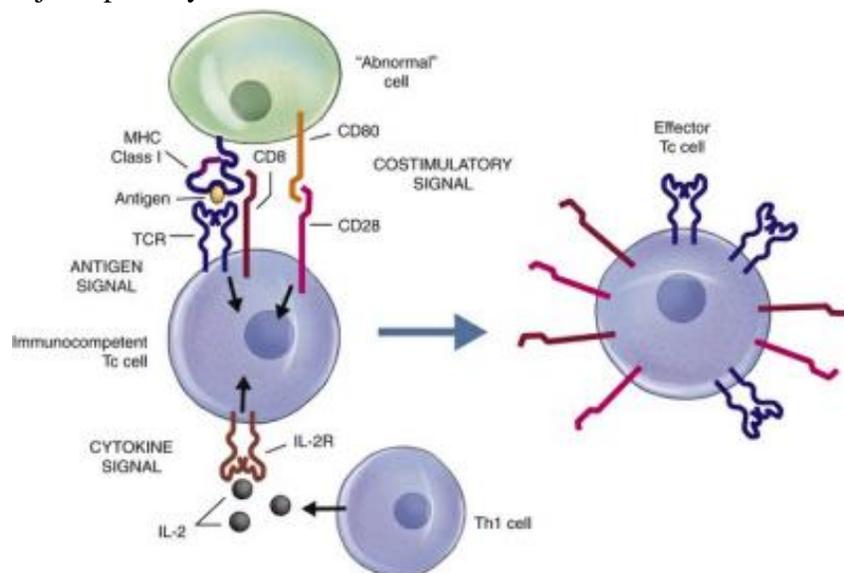
berikutnya terhadap antigen yang sama. Pada paparan ulang, sel-sel memori ini tidak memerlukan diferensiasi lebih lanjut dan karena itu akan berdiferensiasi dengan cepat menjadi sel plasma baru dan menghasilkan antibodi dalam jumlah yang lebih besar (respon imun sekunder).

Aktivasi Sel T: Respon Kekebalan Seluler

Proses seleksi klon menghasilkan beberapa subset sel T efektor (fenotipe berbeda dari sel Th telah dibahas di bagian subset Th). Seleksi klon fenotipe sel T lainnya bergantung pada bantuan fenotipe sel Th1. Sel efektor lainnya termasuk sel Tc yang menyerang dan menghancurkan sel yang mengekspresikan antigen asal intraseluler (endogen) (sel yang terinfeksi virus, sel kanker), sel T-regulator (sel Treg) yang membatasi (menekan) respon imun, dan sel T-memory yang memberikan reaksi imun yang diperantarai sel yang cepat terhadap paparan berulang antigen yang sama (respon imun sekunder).

Interaksi Seluler

Selama fase seleksi klonal dari respon imun yang diperantarai sel, sel T CD8+ imunokompeten di organ limfoid perifer harus mengenali antigen yang telah diproses dan disajikan oleh molekul MHC kelas I (Gbr. 8.21). Antigen biasanya merupakan antigen endogen yang diekspresikan pada permukaan sel yang terinfeksi virus atau sel yang telah menjadi ganas. Sinyal yang digerakkan antigen untuk seleksi klon sel Tc adalah pengenalan antigen yang disajikan oleh TCR yang dikombinasikan dengan pengikatan CD8 ke wilayah konstan rantai molekul kelas I MHC. Kehadiran molekul CD8 membatasi pengenalan antigen pada molekul MHC kelas I; oleh karena itu sel T CD8+ adalah *kelas I terbatas*. Pengenalan bersama kompleks antigen MHC oleh TCR dan CD8 membawa wilayah sitoplasma CD8 menjadi dekat dengan komponen CD3 dari kompleks TCR, yang memulai serangkaian interaksi enzimatik di antara molekul lain yang terkait dengan bagian sitoplasma CD3 dan CD4, seperti yang dijelaskan untuk aktivasi sel Th. Molekul-molekul ini mengaktifkan jalur pensinyalan dari TCR ke inti sel T.

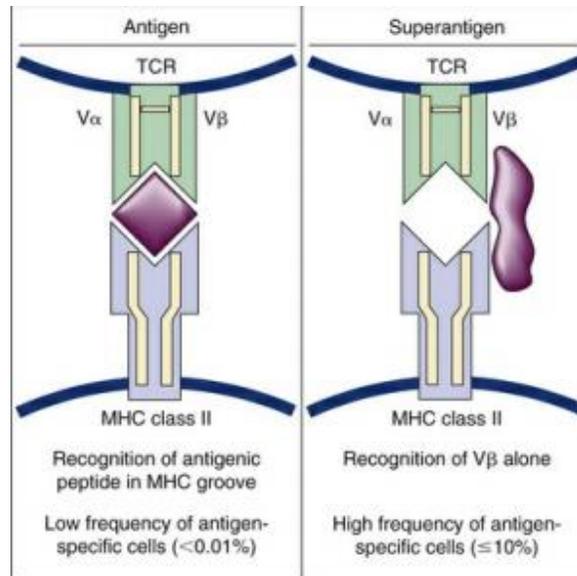


GAMBAR 8.21 Seleksi Klonal Sel Tc. Perkembangan sel efektor T sitotoksik (*Tc*) selama seleksi klonal dihasilkan dari tiga peristiwa kooperatif yang disediakan oleh pensinyalan antigen, molekul adhesi kostimulatori, dan sitokin. Sel Tc imunokompeten “melihat” antigen yang disajikan oleh molekul kelas I kompleks histokompatibilitas utama (MHC) pada permukaan sel “abnormal” yang terinfeksi virus atau kanker. Kompleks antigen-MHC kelas I dikenali secara bersamaan oleh reseptor sel-T (TCR), yang mengikat antigen, dan CD8, yang mengikat molekul kelas I MHC. Kedekatan molekul sinyal yang berhubungan dengan bagian sitoplasma dari CD8 dan hasil TCR di sinyal intraseluler. Sinyal terpisah dihasilkan dari interaksi beberapa kelompok molekul adhesi (misalnya, CD80 dan CD28 dalam contoh ini). Sinyal ketiga disediakan oleh interaksi sitokin, khususnya IL-2 dari sel T-helper (Th1) tipe 1, dan reseptor yang sesuai.

Interaksi molekul adhesi kostimulatori dan sitokin juga diperlukan untuk proliferasi dan pematangan sel Tc. Sinyal kostimulatori untuk maturasi sel Tc hampir sama seperti yang telah dijelaskan untuk maturasi sel Th: B7 pada sel penyaji antigen dan CD28 pada sel T, CD48 pada APC dan CD2 pada sel T, dan berbagai molekul adhesi lainnya. Perkembangan sel Tc juga membutuhkan sitokin, terutama IL-2, yang diproduksi oleh sel Th1. Seperti sel B, beberapa sel Tc yang menjadi teraktivasi sebagai respons terhadap presentasi antigen tidak akan menjadi efektor yang menghancurkan target yang terinfeksi, melainkan berkembang menjadi populasi sel memori-T. Sel-sel ini memiliki kapasitas untuk merespon dengan cepat terhadap paparan lebih lanjut terhadap antigen yang sama.

Superantigen

Beberapa virus dan bakteri patogen memanipulasi interaksi normal antara APC dan sel Th1 untuk merugikan individu dan manfaat mikroba. Sekelompok molekul mikroba yang disebut **superantigen (SAGs)** berikatan dengan bagian TCR di luar tempat pengikatan spesifik antigen normalnya (biasanya ke daerah V rantai β) dan ke molekul MHC kelas II di luar tempat penyajian antigennya (baik ke rantai alfa atau beta, tergantung pada SAg tertentu) (Gambar 8.22). Molekul-molekul ini tidak dicerna dan diproses oleh APC untuk dipresentasikan ke sel imun. Pengikatan menghasilkan perlekatan molekul TCR dan MHC kelas II, terlepas dari pengenalan antigen, dan memberikan sinyal untuk aktivasi dan proliferasi sel Th. SAg lain dapat berikatan dengan kostimulatori molekul, seperti CD28, dan menginduksi aktivasi sel Th poliklonal yang serupa.



GAMBAR 8.22 Superantigen. Reseptor sel T (TCR) dan molekul kelas II kompleks histokompatibilitas utama (MHC) biasanya secara bersamaan berinteraksi dengan antigen yang diproses untuk menginduksi diferensiasi sel T. Superantigen, seperti beberapa toksin bakteri, berikatan langsung dengan molekul TCR dan MHC kelas II. Superantigen mengaktifkan sel Th secara independen dari spesifisitas antigen TCR. V, Variabel; V α , daerah variabel dari rantai ; V β , daerah variabel dari rantai .

Pengenalan antigen spesifik yang normal antara sel Th dan APC menghasilkan aktivasi sel yang relatif sedikit (kurang dari 0,1% sel Th): hanya sel-sel dengan TCR spesifik yang melawan antigen tersebut. SAg menginduksi aktivasi sel Th poliklonal (hingga 25% dari sel Th) terlepas dari spesifisitas antigen TCR. Sel T teraktivasi SAg memproduksi sitokin secara berlebihan, terutama IFN- γ , yang merupakan aktivator makrofag fenotipe 1 (M1). Aktivasi makrofag M1 yang ekstensif menyebabkan sekresi IL-1, IL-6, dan TNF- α , yang merupakan mediator utama dari respon inflamasi sistemik. Kelebihan produksi sitokin inflamasi menghasilkan gejala reaksi inflamasi sistemik, termasuk demam, tekanan darah rendah, dan, berpotensi, syok fatal. Beberapa contoh SAg adalah racun bakteri yang dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* (termasuk superantigen yang menyebabkan sindrom syok toksik dan keracunan makanan).

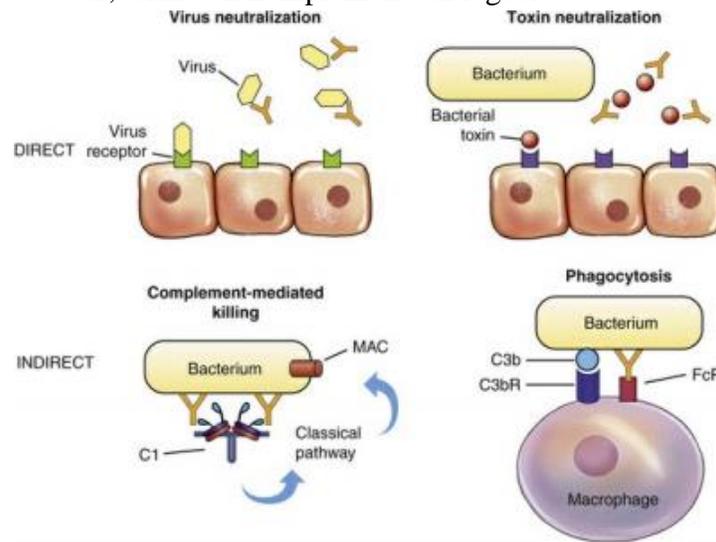
Mekanisme Efektor

Fungsi Antibodi

Perlindungan Terhadap Infeksi

Fungsi utama antibodi yang bersirkulasi adalah untuk melindungi terhadap infeksi. Perlindungan dapat diberikan oleh antibodi dalam beberapa cara, baik secara langsung maupun tidak langsung (Gbr. 8.23). Secara langsung, antibodi dapat menyebabkan **netralisasi** (menonaktifkan atau menghalangi pengikatan antigen ke reseptor), **aglutinasi** (menggumpalkan partikel tidak larut yang ada dalam suspensi), atau **presipitasi** (membuat antigen terlarut menjadi endapan yang tidak

larut) agen infeksi atau produk toksiknya . Secara tidak langsung, antibodi mengaktifkan beberapa komponen imunitas bawaan, termasuk komplemen dan fagosit.



GAMBAR 8.23 Fungsi Antibodi Langsung dan Tidak Langsung. Aktivitas protektif antibodi bisa langsung (melalui aksi antibodi saja) atau tidak langsung (memerlukan aktivasi komponen lain dari respon imun bawaan, biasanya melalui wilayah Fc). Cara langsung meliputi netralisasi virus atau toksin bakteri sebelum berikatan dengan reseptor di permukaan sel inang. Cara tidak langsung termasuk aktivasi jalur komplemen klasik melalui C1, menghasilkan pembentukan kompleks serangan membran (MAC), atau dengan peningkatan fagositosis bakteri yang diopsonisasi dengan antibodi dan komponen pelengkap yang terikat pada reseptor permukaan yang sesuai (FcR dan C3bR).

Efek Langsung

Banyak patogen memulai infeksi dengan menempel pada reseptor spesifik pada sel. Virus penyebab flu atau influenza harus menempel pada reseptor spesifik pada sel epitel pernapasan. Beberapa bakteri, seperti *Neisseria gonorrhoeae* yang menyebabkan gonore, harus menempel pada tempat tertentu pada sel epitel urogenital. Antibodi dapat melindungi terhadap infeksi dengan menutupi situs pada mikroorganisme yang diperlukan untuk perlekatan. Netralisasi, atau pencegahan perlekatan pada sel inang, sehingga mencegah infeksi inang. Banyak infeksi virus dapat dicegah dengan vaksinasi dengan vaksin yang diinaktivasi atau **virus yang dilemahkan** yang dirancang untuk menginduksi produksi antibodi penetralisir di tempat masuknya virus ke dalam tubuh. Vaksinasi terhadap influenza menggunakan vaksin inhalasi terutama menginduksi IgA pelindung di saluran pernapasan. Virus yang ditemukan dalam aliran darah juga dapat diaglutinasi oleh antibodi, membuatnya tidak dapat menginfeksi sel.

Beberapa bakteri mengeluarkan racun yang membahayakan individu. Misalnya, racun bakteri tertentu menyebabkan gejala tetanus atau difteri. Kebanyakan racun adalah protein yang mengikat molekul permukaan pada sel dan merusak sel-sel tersebut. Antibodi protektif yang diproduksi melawan toksin (disebut sebagai *antitoksin*) dapat mengikat toksin, mencegah interaksinya dengan sel, dan menetralkan efek biologisnya. Selain itu, antibodi dapat mengendapkan racun terlarut dan mencegah pengikatan ke sel. Deteksi adanya respon antibodi terhadap toksin tertentu dapat membantu dalam diagnosis penyakit. Bakteri streptokokus grup A menghasilkan toksin,

streptolisin O, yang menghancurkan sel, terutama eritrosit dan leukosit. Individu yang terinfeksi menghasilkan antibodi yang dapat menetralkan toksin ini (antistreptolysin O) dan dapat dideteksi dalam tes laboratorium sebagai alat diagnostik yang berguna untuk infeksi streptokokus grup A.

Vaksin yang menginduksi antibodi pelindung terhadap racun biasanya digunakan. Untuk mencegah merugikan penerima imunisasi, toksin bakteri secara kimiawi tidak aktif untuk menghancurkan sifat berbahaya mereka tetapi masih mempertahankan imunogenisitas. Ini disebut sebagai *toksoid*. Contoh bakteri patogen yang imunisasi dengan toksoid dapat memberikan perlindungan imunologis termasuk yang menyebabkan difteri dan tetanus (lainnya dibahas dalam Bab 10).

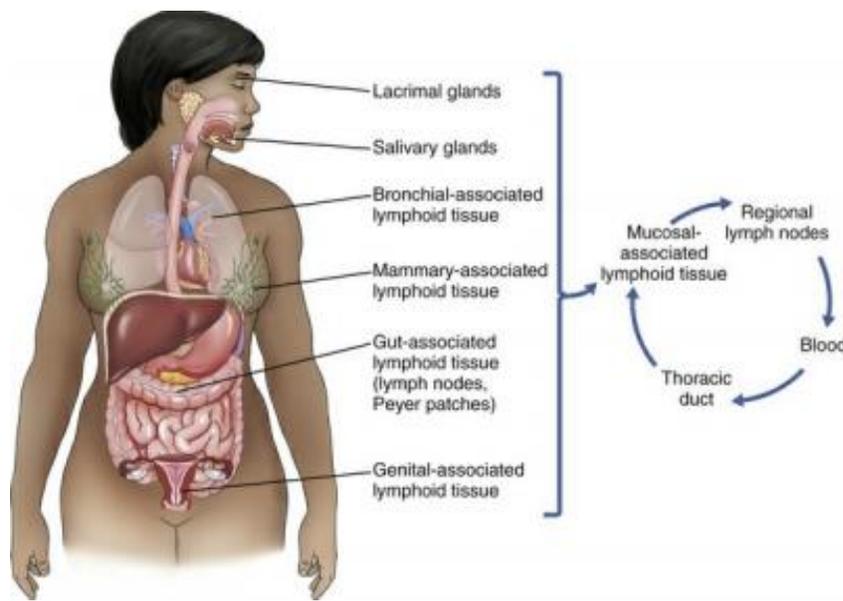
Efek tidak langsung

Secara tidak langsung, melalui bagian Fc, antibodi mengaktifkan komponen imunitas bawaan, termasuk komplemen dan fagosit (lihat Gambar 8.23). Melalui jalur klasik, komponen komplemen C1 akan diaktifkan dengan mengikat secara simultan ke daerah Fc dari dua antibodi yang berdekatan yang terikat pada mikroba, menghasilkan aktivasi seluruh kaskade (lihat Bab 7). Sel fagosit mengekspresikan reseptor yang mengikat bagian Fc dari antibodi dan komponen kaskade komplemen (misalnya, C3b); sehingga antibodi dan komplemen merupakan opsonin yang memfasilitasi fagositosis bakteri. Selain itu, aktivasi kaskade komplemen dapat merusak atau menghancurkan beberapa mikroba infeksius. IgM adalah antibodi pengaktif komplemen terbaik, dan IgG adalah opsonin terbaik.

Karena bakteri dilapisi dengan beberapa protein dan karbohidrat, yang masing-masing memiliki beberapa determinan antigenik, respons antibodi normal biasanya terdiri dari populasi campuran kelas, spesifisitas, dan kapasitas untuk menyediakan fungsi yang disebutkan sebelumnya. Beberapa antibodi ini lebih protektif daripada yang lain. Sekarang merupakan prosedur umum untuk mengkloning antibodi “terbaik” (antibodi monoklonal) untuk digunakan dalam tes diagnostik dan untuk terapi (lihat Kotak E 8.1 tentang Evolve).

Respon Imun Sekretori

Limfosit imunokompeten bermigrasi di antara organ dan jaringan limfoid sekunder sebagai bagian dari **sistem imun sistemik**. Seperangkat jaringan limfoid yang berbeda membentuk sistem kekebalan lain yang sebagian independen, yang melindungi permukaan luar tubuh melalui kelenjar lakrimal dan saliva dan jaringan jaringan limfoid yang berada di payudara, bronkus, usus, dan saluran genitourinari. Sistem ini disebut **sistem imun sekretorik (mukosa)** (Gbr. 8.24). Limfosit imunokompeten dari sistem kekebalan sistemik berjalan melalui limpa dan kelenjar getah bening di mana mereka menjalani seleksi klon dan matang menjadi sel plasma. Limfosit yang ditujukan untuk sistem kekebalan sekretorik menjalani pola migrasi yang berbeda ke daerah mukosa di mana mereka menjalani seleksi dan pematangan klon. Sel plasma di tempat tersebut mensekresi antibodi (imunoglobulin sekretorik) ke dalam sekresi tubuh, seperti air mata, keringat, air liur, lendir, dan ASI, untuk mencegah mikroorganisme patogen menginfeksi permukaan tubuh dan mungkin menembus menyebabkan penyakit sistemik.



GAMBAR 8.24 Sistem Kekebalan

Sekretori. Limfosit dari mukosa jaringan limfoid terkait beredar ke seluruh tubuh dalam pola yang terpisah dari limfosit lain. Sebagai contoh, limfosit dari jaringan limfoid usus terkait beredar melalui kelenjar getah bening regional, saluran toraks, dan darah dan kembali ke mukosa jaringan limfoid terkait lainnya daripada ke jaringan limfoid dari sistem kekebalan sistemik.

IgA adalah imunoglobulin sekretorik yang dominan, meskipun IgM dan IgG juga terdapat dalam sekret. Peran utama IgA adalah untuk mencegah perlekatan dan invasi patogen melalui membran mukosa, seperti pada saluran gastrointestinal, paru, dan genitourinari. Antibodi IgA dimer yang mengandung rantai J diproduksi oleh sel plasma mukosa. Epitel mukosa mengekspresikan reseptor imunoglobulin permukaan sel yang mengikat dan menginternalisasi IgA. IgA, bersama dengan reseptor epitel (bagian sekretori), disekresikan sebagai IgA sekretori (sIgA).

Jaringan limfoid dari sistem kekebalan sekretori terhubung; sehingga banyak antigen asing di saluran pencernaan ibu (misalnya, virus polio) menginduksi sekresi antibodi spesifik ke dalam ASI (antibodi kolostral). Antibodi kolostral dapat melindungi bayi baru lahir yang menyusui terhadap agen penyakit menular yang masuk melalui saluran pencernaan. Meskipun antibodi kolostral memberikan kekebalan pasif pada bayi baru lahir terhadap infeksi saluran cerna, antibodi tersebut tidak memberikan kekebalan sistemik karena transportasi melintasi usus bayi baru lahir ke dalam aliran darah terhenti setelah 24 jam pertama kehidupan. Antibodi ibu yang melewati plasenta ke janin sebelum lahir memberikan kekebalan sistemik pasif.

Perlindungan lokal adalah keuntungan tersendiri untuk memerangi mikroorganisme menular yang terhirup, tertelan, atau bersentuhan dengan permukaan luar tubuh. Begitu mereka menetap di lapisan luar tubuh, mikroorganisme berbahaya dapat menyebabkan penyakit lokal atau mungkin menembus penghalang yang dijelaskan dalam Bab 7 untuk menyebabkan penyakit sistemik. Sebagai alternatif, mikroorganisme dapat berada di membran mukosa tanpa menyebabkan penyakit, dan dapat dilepaskan dan menyebabkan infeksi pada individu lain. Misalnya, pada 1950-

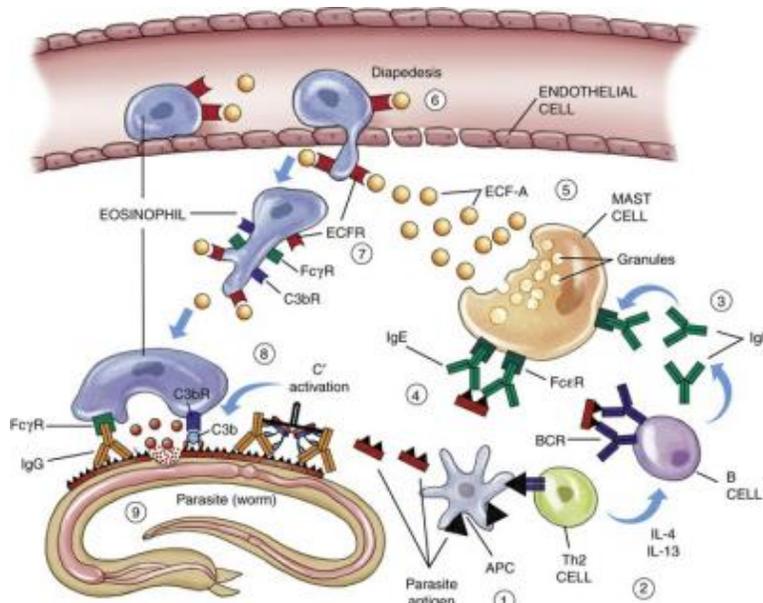
an dua vaksin berbeda dikembangkan untuk mencegah infeksi virus polio, yang masuk melalui saluran pencernaan. Vaksin Sabin diberikan secara oral sebagai virus hidup yang dilemahkan (yaitu, tidak aktif sehingga membuat virus relatif tidak berbahaya). Rute ini menyebabkan infeksi sementara, terbatas dan menginduksi kekebalan sistemik dan sekretori yang efektif, mencegah penyakit dan pembentukan status pembawa. Vaksin Salk, di sisi lain, terdiri dari virus mati yang diberikan melalui suntikan ke dalam kulit. Ini menginduksi perlindungan sistemik yang memadai tetapi umumnya tidak mencegah keadaan pembawa usus. Dengan demikian penerima vaksin Salk terlindungi dari penyakit tetapi masih bisa menularkan virus dan menginfeksi orang lain.

Mekanisme dan fungsi pengikatan antigen-antibodi adalah sama pada sistem imun sekretori seperti pada sistem imun sistemik; yaitu, pengikatan menetralkan atau mengopsonisasi antigen, mencegahnya merugikan inang. Perbedaan utama antara kedua sistem tersebut meliputi (1) urutan penggunaan—respons imun sekretori dimasukkan sebagai bagian dari pertahanan lini pertama tubuh, sedangkan respons sistemik adalah pertahanan terakhir tubuh untuk mencegah penyebaran infeksi ke organ dalam; (2) limfosit dari setiap sistem mengikuti jalur migrasi yang berbeda dan melewati jaringan limfoid sekunder yang berbeda; dan (3) respons sekretori terjadi secara lokal dan eksternal (dalam sekret tubuh), sedangkan respons sistemik terjadi secara sistemik dan internal (dalam darah dan jaringan).

IgE

IgE adalah kelas antibodi khusus yang dirancang untuk membantu melindungi individu dari infeksi cacing parasit besar (cacing). Namun, ketika IgE diproduksi melawan antigen lingkungan yang relatif tidak berbahaya, itu juga merupakan penyebab utama alergi umum (misalnya, demam, alergi debu, sengatan lebah). Peran IgE dalam alergi dibahas dalam Bab 9.

Parasit multiseluler besar biasanya menyerang jaringan mukosa (Gbr. 8.25). Menanggapi antigen parasit, berbagai kelas antibodi yang berbeda diproduksi dengan banyak sel B yang beralih kelas menjadi sel plasma yang mensekresi IgE di bawah arahan sel Th2 yang terutama memproduksi IL-4 dan IL-13. IgG, IgM, dan IgA mengikat permukaan parasit, mengaktifkan komplemen, menghasilkan faktor kemotaktik untuk neutrofil dan makrofag, dan berfungsi sebagai opsonin untuk sel fagositik tersebut. Masuknya neutrofil dan makrofag secara progresif mengarah pada pengembangan respons granulomatos di sekitar parasit. Unik untuk infeksi parasit, eosinofil adalah sel utama dalam granuloma dan satu-satunya sel yang dapat secara memadai merusak parasit karena kandungan khusus butirannya: protein dasar utama (mengikat proteoglikan heparin sulfat), protein kationik eosinofil (anggota dari keluarga RNase A), eosinofil peroksidase, dan neurotoksin eosinofil. Masuknya eosinofil dihasilkan dari degranulasi sel mast yang dipicu oleh IgE.



GAMBAR 8.25 Fungsi IgE. Antigen terlarut dari infeksi parasit diproses oleh antigen-presenting cell (APCs) lokal dan dipresentasikan ke sel Th2 (1), yang merespons dengan memproduksi sitokin yang mendukung pertukaran kelas untuk produksi IgE (2). Sel B mengikat antigen parasit terlarut, dan beberapa beralih untuk memproduksi IgG, sedangkan yang lain beralih ke IgE. IgE yang disekresikan berikatan dengan reseptor spesifik IgE (*FcεR*) pada permukaan sel mast (3). Tambahan antigen parasit larut kompleks IgE-*FcεR* pada permukaan sel mast (4), menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan banyak produk proinflamasi, termasuk faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (*ECF-A*) (5). Eosinofil memiliki reseptor untuk *ECF-A* (*ECFR*) dan dirangsang untuk meningkatkan perlekatan pada dinding pembuluh darah dan memulai diapedesis (6) dan invasi ke jaringan sekitarnya. Eosinofil juga merespon dengan meningkatkan densitas reseptor permukaan untuk IgG (*FcγR*) dan komponen komplemen C3b (*C3bR*) (7). IgG sebelumnya telah melekat pada antigen pada permukaan parasit dan mengaktifkan kaskade komplemen (*aktivasi C'*) dalam upaya yang gagal untuk merusak parasit. Eosinofil menempel pada permukaan parasit melalui reseptor Fc dan C3b (8). Setelah terikat pada parasit, eosinofil melepaskan enzim lisosomnya ke parasit, merusak membran luarnya (9). *Th2*, sel T-helper Tipe 2.

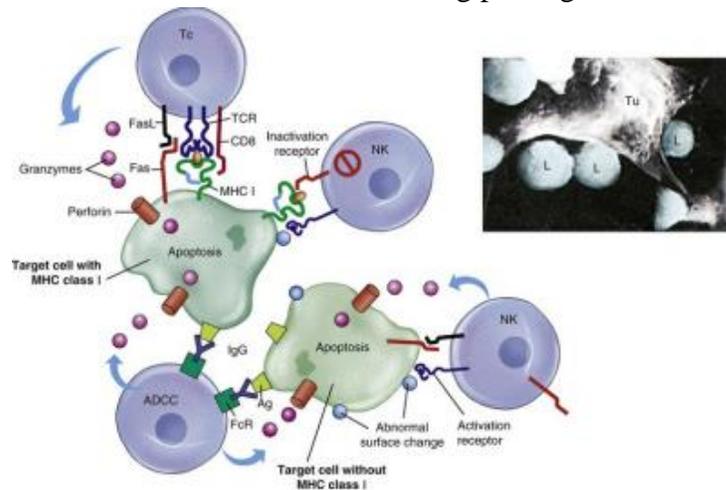
Sel mast dalam jaringan memiliki reseptor Fc afinitas yang sangat tinggi untuk IgE. Antibodi IgE terhadap antigen parasit dengan cepat terikat pada permukaan sel mast. Molekul parasit terlarut dengan beberapa determinan antigenik berdifusi ke sel mast tetangga dan mengikat beberapa reseptor IgE-Fc dan memulai degranulasi sel mast (lihat Bab 7). Faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (*ECF-A*) dilepaskan dari granula sel mast dan menarik eosinofil ke tempat infeksi, serta mengatur reseptor permukaan untuk IgG dan komponen pelengkap C3b. Perlekatan eosinofil pada parasit melalui opsonin ini menghasilkan degranulasi, melepaskan berbagai protein yang sangat toksik pada antarmuka eosinofil/parasit. Ini dapat menyebabkan kerusakan yang luas dan mematikan pada parasit jika jumlah eosinofil yang cukup terlibat.

Fungsi Limfosit T

Membunuh Sel Abnormal

Limfosit T-Sitotoksik

Limfosit T-sitotoksik (sel Tc) bertanggung jawab atas penghancuran sel tumor atau sel yang terinfeksi virus yang dimediasi sel. Dengan cara yang mirip dengan pengenalan antar sel selama proses seleksi klon, sel Tc harus langsung menempel pada sel target melalui pengenalan TCR/CD8 antigen yang disajikan oleh molekul kelas I MHC (Gbr. 8.26). Karena distribusi seluler molekul MHC kelas I yang luas, sel Tc dapat mengenali antigen pada permukaan hampir semua jenis sel yang telah terinfeksi oleh virus atau telah menjadi kanker. Tidak seperti seleksi klonal, peran sinyal kostimulatori melalui molekul adhesi dan sitokin kurang penting di sini.



GAMBAR 8.26 Mekanisme Pembunuhan Sel. Beberapa sel memiliki kapasitas untuk membunuh sel target abnormal (misalnya, terinfeksi virus, kanker). Sel T-sitotoksik (*Tc*) mengenali antigen endogen yang disajikan oleh molekul utama kompleks histokompatibilitas (*MHC*) kelas I (*sel di kiri atas*).

Interaksi interseluler ditingkatkan melalui berbagai kostimulatori molekul adhesi (tidak ditampilkan). Sel Tc memobilisasi beberapa mekanisme pembunuhan yang menginduksi apoptosis sel target, termasuk sekresi perforin yang menciptakan pori-pori untuk masuknya granzim ke dalam sel target dan stimulasi molekul Fas pada permukaan sel target oleh ligan Fas (*FasL*) pada sel Tc. Sel pembunuh alami (*NK*) (*sel di sebelah kanan*) menggunakan mekanisme yang sama untuk membunuh sel target melalui aktivasi reseptor yang mengenali “perubahan permukaan yang tidak normal.” Sel NK secara khusus membunuh target yang memiliki ekspresi molekul MHC kelas I permukaan yang diatur ke bawah. Target yang mengekspresikan molekul MHC kelas I menonaktifkan sel NK melalui berbagai reseptor inaktivasi (*sel di kanan atas*).

Beberapa sel, termasuk makrofag dan sel NK, dapat membunuh bergantung pada antibodi sitotoksitas yang dimediasi sel (*ADCC*). Antibodi IgG berikatan dengan antigen asing pada sel target. Sel yang terlibat dalam *ADCC* (*sel di kiri bawah*) mengikat IgG melalui reseptor Fc (*FcRs*) dan memulai pembunuhan. Sisipan elektron adalah pemindaian pandangan mikroskopis sel Tc (*L*) yang menyerang sel tumor jauh lebih besar (*Tu*). (Insert from Abbas A, Lichtman A: *Cellular and molecular immunology*, ed 5, Philadelphia, 2003, Saunders.)

Setelah menempel pada sel target, pembunuhan dapat terjadi melalui setidaknya dua mekanisme berbeda yang menginduksi apoptosis: melalui aksi perforin dan granzim atau melalui interaksi reseptor langsung. Perforin dan granzim terkandung dalam butiran lisosom sel Tc, yang dilepaskan ke permukaan sel target. Perforin bekerja dengan cara yang mirip dengan C9 dari kaskade komplemen dan menembus, berpolimerisasi, dan membentuk pori-pori di membran plasma sel target. Granzim memasuki sel target melalui pori-pori berlapis perforin dan mengaktifkan enzim seluler (caspases) yang memulai apoptosis dan kematian target. Selain itu, apoptosis sel target dapat diinduksi secara langsung melalui stimulasi reseptor spesifik pada

permukaan sel. Misalnya, sel Tc mengekspresikan molekul permukaan yang disebut *ligan Fas*, yang sangat mirip dengan TNF- α dan bereaksi dengan protein yang disebut *Fas* (CD95) pada permukaan sel target. Aktivasi Fas memberi sinyal pada sel target untuk menjalani apoptosis.

Sel Lain Yang Membunuh Sel Abnormal

Berbagai sel lain membunuh target dengan cara yang mirip dengan limfosit Tc. Yang menonjol di antara sel-sel ini adalah sel pembunuh alami (NK) (lihat Bab 7). Sel NK adalah kelompok khusus sel limfoid yang mirip dengan sel Tc.³⁵ Sel NK tidak dipilih dalam timus dan tidak memiliki reseptor spesifik antigen. Sebaliknya, mereka mengekspresikan berbagai reseptor aktivasi permukaan sel (mirip dengan reseptor pengenalan pola, lihat Bab 7) yang mengidentifikasi perubahan protein pada permukaan sel yang terinfeksi virus atau yang telah menjadi kanker. Setelah perlekatan, sel NK membunuh targetnya dengan cara yang mirip dengan sel Tc. Sel NK juga memiliki reseptor untuk MHC kelas I. Namun, sel NK kekurangan CD8 sehingga mengikat molekul MHC kelas I menghasilkan sinyal inaktivasi pada sel NK.

Sel NK melengkapi spesifisitas sel target sel Tc; Sel Tc membunuh target yang mengekspresikan MHC kelas I, dan sel NK membunuh target yang tidak mengekspresikan MHC kelas I (lihat Gambar 8.26). Dalam beberapa kasus, sel yang terinfeksi virus atau kanker akan “melindungi” dirinya sendiri dengan menurunkan ekspresi molekul MHC kelas I. Tanpa molekul MHC kelas I permukaan, sel menjadi resisten terhadap pengenalan dan pembunuhan sel Tc. Namun, penekanan MHC kelas I menghasilkan kerentanan terhadap sel NK. Dengan demikian sel Tc membunuh sel abnormal yang terus mengekspresikan MHC kelas I, sedangkan sel NK membunuh sel abnormal yang telah menekan ekspresi MHC kelas I.

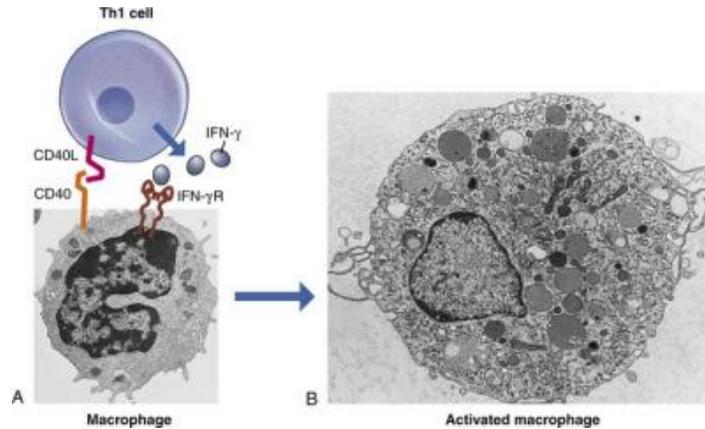
Sel NK, serta beberapa makrofag, secara khusus dapat membunuh target melalui penggunaan antibodi. Sel NK mengekspresikan reseptor Fc untuk IgG (CD16, penanda untuk sel NK). Jika antigen pada sel terinfeksi virus atau sel kanker mengikat IgG, sel NK dapat menempel melalui reseptor Fc dan mengaktifkan mekanisme pembunuhan normalnya. Ini disebut sebagai **sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibodi (ADCC)** (lihat Gambar 8.26).

Populasi lain dari sel mirip NK telah diidentifikasi, sel NK-T. Sel NK-T diproduksi di timus dan lebih mirip sel Tc. Namun, mereka mengekspresikan TCR yang memiliki variabilitas yang sangat terbatas dan mengenali antigen yang disajikan oleh CD1.

Sel T yang Mengaktifkan Makrofag

Sel Th1, Th2, dan Th17 menghasilkan sitokin yang memperkuat peradangan. Sel Th1 mensekresi sitokin yang mengaktifkan makrofag M1 untuk meningkatkan fagositosis dan pembunuhan mikroba (lihat Gambar 8.27 dan dijelaskan dalam Bab 7). Sitokin sel Th1 yang paling penting untuk aktivasi makrofag M1 adalah interferon- γ (IFN- γ). Aktivasi makrofag yang diinduksi IFN- γ juga dicapai oleh sel NK dan sel Tc CD8+. Sinyal tambahan (misalnya, faktor penghambat migrasi makrofag kemokin CXC) mempertahankan makrofag di tempat inflamasi dan meningkatkan adhesi antar sel antara sel Th1 (CD40L) dan makrofag (CD40). Sel Th2 mensekresi sitokin (misalnya, IL-4, IL-13) yang mengaktifkan makrofag M2 untuk penyembuhan dan

perbaiki jaringan yang rusak (dijelaskan dalam Bab 7). Sel Th17 mengeluarkan satu set sitokin (misalnya, IL-17, IL-21, IL-22) yang merekrut sel fagosit, terutama neutrofil dan makrofag, ke tempat peradangan. Sitokin sel Th17 juga dapat mengaktifkan sel, terutama sel epitel, untuk menghasilkan protein antimikroba dalam pertahanan melawan bakteri dan jamur patogen tertentu. Sitokin IL-17 menginduksi kemokin sel epitel dan infiltrasi neutrofil, dan IL-22 mempengaruhi produksi protein antimikroba oleh sel epitel. Jadi sel Th17 mengontrol banyak aspek peradangan, termasuk peradangan kronis.



GAMBAR 8.27 Aktivasi Makrofag oleh Sel T. Sebuah populasi sel T yang membantu respon imun dan inflamasi (sel T-helper atau sel Th1) menghasilkan sitokin yang mengaktifkan makrofag. Aktivasi makrofag yang optimal juga memerlukan kontak yang erat antar sel, yang dimediasi oleh berbagai molekul adhesi yang diekspresikan pada permukaan setiap sel (CD40L dan CD40 ditampilkan di sini). *CD40L*, ligan CD40; *IFN- γ* , interferon gamma; *IFN- γ R*, reseptor untuk interferon-gamma. (Micrograph in A courtesy Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego. B from Fawcett DW: *Bloom and Fawcett: a books of histology*, ed 12, New York, 1994, Chapman & Hall. Dengan izin yang baik dari Springer Science and Business Media.)

Limfosit T-Regulatory

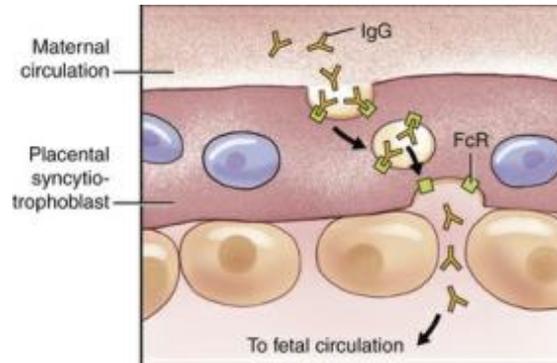
Sel T-regulator (Treg) adalah kelompok beragam sel T yang mengontrol respons imun, biasanya menekan respons dan mempertahankan toleransi terhadap antigen-diri. Proses ini terjadi pada organ limfoid sekunder dan jaringan lain; oleh karena itu disebut sebagai *toleransi perifer*,³⁸ berbeda dengan proses toleransi sentral yang dijelaskan sebelumnya. Populasi sel Treg yang berdiferensiasi dari populasi sel Th ini mengekspresikan CD4 dan mengikat antigen yang disajikan oleh molekul MHC kelas II (lihat Gambar 8.16). Tidak seperti sel Th lainnya, bagaimanapun, sel Treg secara konsisten mengekspresikan tingkat CD25 yang tinggi (rantai dari reseptor IL-2) dan sering disebut sel CD4+, CD25+ Treg. Diferensiasi dari sel prekursor Th dikendalikan terutama oleh TGF- β dan IL-2. Sel Treg menghasilkan tingkat yang sangat tinggi dari sitokin immunosupresif TGF- levels dan IL-10, yang umumnya menurunkan aktivitas Th1 dan Th2 dengan menekan pengenalan antigen dan proliferasi sel Th.

Sel B-regulator (Breg) berisi populasi sel B yang berfungsi dengan cara yang mirip dengan sel Treg. Sel Breg mengontrol toleransi perifer melalui produksi sitokin immunosupresif (IL-10, IL-35, TGF- β) yang menekan proliferasi sel Th autoreaktif.³⁹

Fungsi Kekebalan Janin dan Neonatal

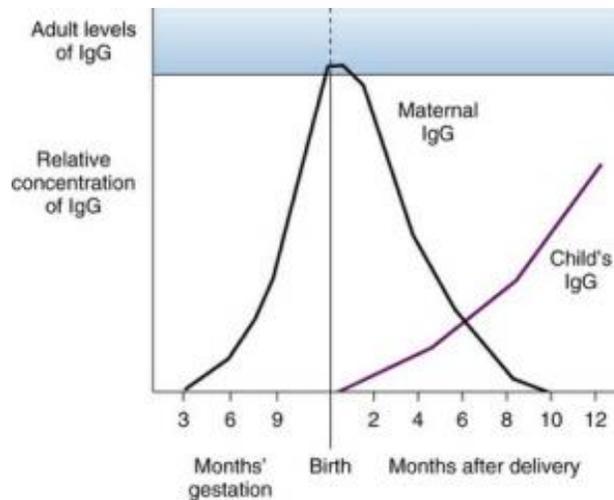
Bayi manusia normal secara imunologis belum matang saat lahir. Meskipun kemampuan imunologi yang diperantarai sel mulai berkembang pada awal kehamilan dan mungkin sepenuhnya berfungsi saat lahir, aktivitas fagositosis, produksi antibodi, dan aktivitas komplemen jelas kurang. Pada trimester terakhir, janin tampaknya mampu menghasilkan respons imun primer (hampir seluruhnya IgM) terhadap infeksi in utero (misalnya, cytomegalovirus, virus rubella, dan *Toxoplasma gondii*) tetapi tidak mampu menghasilkan respons IgG yang signifikan. Meskipun beberapa IgA dapat dideteksi, kapasitas untuk memproduksi IgA belum berkembang.

Untuk melindungi anak dari agen infeksius baik di dalam rahim maupun selama beberapa bulan pertama pascakelahiran, sistem transpor aktif memfasilitasi perjalanan antibodi ibu ke dalam sirkulasi janin (Gbr. 8.28). Di dalam plasenta, darah ibu dan janin dipisahkan oleh sel multinukleat khusus yang disebut *sinsitiotrofoblas*. Immunoglobulin terlalu besar untuk berdifusi melintasi lapisan sel ini sehingga sel trofoblas secara aktif mengangkut immunoglobulin dari sirkulasi ibu ke janin. Transpor aktif IgG ibu dimediasi oleh reseptor permukaan yang spesifik untuk bagian Fc dari IgG bebas tetapi tidak untuk IgM, IgE, atau IgA. Transpor aktif terkadang menghasilkan lebih tinggi **titer antibodi yang** dalam darah tali pusat daripada di darah ibu. (Mekanisme transpor aktif dibahas dalam Bab 1.)



GAMBAR 8.28 Transpor IgG Melewati Sinsitiotrofoblas. Plasenta manusia ditutupi dengan sel berinti khusus, sinsitiotrofoblas. Transportasi IgG ibu melintasi sinsitiotrofoblas dan ke dalam sirkulasi janin merupakan proses aktif. IgG ibu berikatan dengan reseptor Fc pada permukaan sinsitiotrofoblas dan diinternalisasi oleh proses endositosis. Reseptor pada sinsitiotrofoblas spesifik untuk bagian Fc dari IgG dan tidak mengikat kelas immunoglobulin lainnya. Interaksi IgG dengan reseptor Fc melindungi antibodi dari pencernaan lisosom selama pengangkutan vakuola melintasi sel (yaitu, transcytosis). Di sisi janin dari sinsitiotrofoblas, IgG dilepaskan melalui eksositosis (lihat Bab 1).

Saat lahir, kadar IgG total di tali pusat mendekati kadar dewasa (Gbr. 8.29). Ketika sumber antibodi ibu terputus saat lahir, titer antibodi pada bayi baru lahir mulai turun saat antibodi ibu dikatabolisme. Jadi titer antibodi turun dengan cepat saat produksi IgG neonatus mulai meningkat. Laju katabolisme biasanya lebih cepat daripada laju produksi sehingga kadar immunoglobulin total mencapai minimal pada 5 sampai 6 bulan pada anak normal, kadang-kadang menyebabkan hipogammaglobulinemia sementara (jumlah immunoglobulin yang bersirkulasi tidak mencukupi). Banyak bayi normal mengalami infeksi saluran pernapasan ringan berulang pada usia ini.



GAMBAR 8.29 Kadar Antibodi dalam Darah Tali Pusat dan Sirkulasi Neonatus. Pada awal kehamilan, IgG ibu mulai melintasi plasenta dan memasuki sirkulasi janin. Saat lahir, sirkulasi janin mungkin mengandung kadar IgG yang hampir dewasa, yang hampir seluruhnya berasal dari ibu. Sistem kekebalan janin memiliki kapasitas untuk menghasilkan IgM dan sejumlah kecil IgA sebelum lahir (tidak ditampilkan). Setelah melahirkan, IgG ibu dikatabolisme dengan cepat dan produksi IgG neonatus meningkat.

Penurunan dan Fungsi Kekebalan

Fungsi kekebalan menurun seiring bertambahnya usia sebagai akibat dari perubahan fungsi limfosit dan populasi limfosit relatif. Individu yang lebih tua dari 60 tahun umumnya menunjukkan penurunan aktivitas sel T seperti yang ditunjukkan oleh tes laboratorium fungsi sel T, serta pengurangan *in vivo* dalam respons yang dimediasi sel terhadap infeksi. Timus, tempat sel T memulai perkembangannya, mencapai ukuran maksimumnya pada kematangan seksual dan kemudian mengalami involusi sampai timus hanya 15% dari ukuran maksimumnya pada usia paruh baya. Penurunan aktivitas timus disertai dengan penurunan produksi hormon timus, dan kapasitas untuk memediasi diferensiasi sel T menurun dengan atrofi ini. Meskipun jumlah total sel T yang bersirkulasi tidak berkurang seiring bertambahnya usia, ada pergeseran populasi sub tipe sel T.

Fungsi sel B juga berubah seiring bertambahnya usia seperti yang ditunjukkan oleh penurunan produksi antibodi spesifik sebagai respons terhadap tantangan antigenik, dengan peningkatan seiring dengan peningkatan kompleks imun yang bersirkulasi dan dalam autoantibodi yang bersirkulasi (antibodi terhadap antigen diri). Penurunan jumlah sel B memori yang bersirkulasi juga diamati.

Ringkasan

Karakteristik Umum Imunitas Adaptif

1. Garis pertahanan ketiga adalah imunitas adaptif, sering disebut respon imun. Ini terdiri dari limfosit dan protein serum yang disebut antibodi. Respon imun adaptif berkembang lebih lambat daripada inflamasi dan sangat spesifik sebagai respons terhadap agen infeksi tertentu.

2. Dibandingkan dengan respon inflamasi bawaan, respon imun adaptif lebih lambat, spesifik (bukan nonspesifik atau umum), dan memiliki “memori” yang membuatnya bertahan lebih lama.
3. Respon imun adaptif paling sering diprakarsai oleh sel-sel sistem bawaan. Sel-sel ini memproses dan menyajikan bagian dari patogen yang menyerang (yaitu, antigen) ke limfosit di jaringan limfoid perifer.
4. Respon imun adaptif dimediasi oleh dua jenis limfosit yang berbeda—limfosit B dan limfosit T. Masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. Sel B bertanggung jawab atas imunitas humoral yang dimediasi oleh antibodi yang bersirkulasi, sedangkan sel T bertanggung jawab atas imunitas yang diperantarai sel, di mana mereka membunuh target secara langsung atau merangsang aktivitas leukosit lain.
5. Baik sel T maupun sel B diprogram untuk mengenali hanya satu antigen spesifik sebelum bertemu dengan antigen tersebut. Sel B dan T memiliki keragaman reseptor antigen yang luas yang mampu mengenali antigen yang berbeda. Proses ini disebut keragaman klon. Seleksi klon dimulai dengan pajanan antigen asing yang biasanya berhubungan dengan infeksi.
6. Sebagian besar antigen perlu diproses (pemrosesan antigen) oleh sel fagosit, terutama sel dendritik. Sel-sel ini juga menyajikan antigen yang diproses pada permukaannya dan menyajikan (presentasi antigen) antigen ke limfosit. Sel penyaji antigen (APC) ini menentukan seleksi klonal yang melibatkan APC dan subset sel B dan T. Sel B berkembang menjadi sel plasma dan menjadi pabrik untuk produksi antibodi.
7. Sel T berkembang menjadi himpunan bagian yang mengidentifikasi dan membunuh sel target (T-cytotoxic [sel Tc]), mengatur respon imun (T-helper cell [Th cell]), atau menekan atau membatasi respon imun (T regulator [Sel Treg]). Baik sel B dan T juga berdiferensiasi menjadi sel memori yang berumur panjang.
8. Antibodi dan sel T keduanya melindungi terhadap infeksi. Antibodi terutama bertanggung jawab untuk perlindungan terhadap banyak bakteri dan virus. Lengan respon imun ini disebut respon imun humoral, atau imunitas humoral.
9. Sel T efektor ditemukan dalam darah dan jaringan serta organ dan bertahan melawan patogen intraseluler (misalnya, beberapa virus) dan sel kanker. Lengan respons imun ini disebut respons imun seluler, atau imunitas seluler.
10. Kekebalan aktif (kekebalan didapat aktif) dihasilkan oleh individu baik setelah paparan alami terhadap antigen atau setelah imunisasi, sedangkan kekebalan pasif (kekebalan didapat pasif) tidak melibatkan respon imun pejamu sama sekali. Sebaliknya, kekebalan pasif terjadi ketika antibodi atau limfosit T yang terbentuk sebelumnya ditransfer dari donor ke penerima.
11. Kekebalan pasif dapat terjadi secara alami, seperti dalam perjalanan antibodi ibu melintasi plasenta ke janin, atau secara artifisial, seperti di klinik yang menggunakan imunoterapi untuk penyakit tertentu.

Pengenalan dan Respon

1. Antigen adalah molekul yang dapat bereaksi dengan komponen sistem imun adaptif, termasuk antibodi dan reseptor permukaan limfosit. Imunogen adalah antigen yang dapat menginisiasi respon imun adaptif. Untuk menjadi imunogenik, antigen harus dari jenis, ukuran, dan kompleksitas yang benar dan hadir dalam jumlah yang cukup. Hapten adalah antigen dengan berat molekul kecil yang tidak imunogenik.
2. Baik limfosit B dan T mengikat antigen melalui kompleks reseptor serumpun pada permukaannya. Kompleks reseptor ini (yaitu, kompleks BCR dan TCR, masing-masing) bekerja bersama dengan protein aksesori untuk menghasilkan aktivasi limfosit.
3. Molekul pengikat antigen dari BCR adalah antibodi. Antibodi terdiri dari empat rantai polipeptida—dua rantai berat identik dan dua rantai ringan identik—yang disatukan oleh ikatan disulfida. Setiap rantai berat memiliki wilayah variabel dan wilayah konstan yang besar. Setiap rantai ringan memiliki daerah variabel dan daerah konstan pendek. Kelas antibodi ditentukan oleh daerah konstan mana yang membentuk rantai beratnya, memberikan setiap kelas struktur molekul yang sedikit berbeda. Kelas termasuk IgG (paling umum), IgA (kebanyakan dalam sekresi), IgE (paling jarang), IgD, dan IgM (immunoglobulin pertama dan terbesar yang diproduksi). Bagian antibodi yang mengikat antigen disebut Fab, dan bagian yang bereaksi dengan sel dan molekul sistem bawaan disebut Fc. Antigen berikatan dengan daerah hipervariabel (daerah penentu komplementer, atau CDR) dari rantai berat dan rantai ringan.
4. Agar sebagian besar antigen memperoleh respons imun, antigen harus disajikan ke limfosit oleh molekul pada permukaan sel penyaji antigen. Antigen protein endogen disajikan oleh molekul MHC kelas I. Antigen protein eksogen disajikan oleh molekul MHC kelas II. Antigen lipid disajikan oleh CD1.
5. MHC adalah sekelompok gen yang ditemukan pada kromosom manusia 6. Produk dari gen ini juga disebut *antigen HLA*. Gen MHC sangat polimorfik, memiliki banyak kemungkinan alel yang berbeda. Seorang individu hanya akan membawa dua alel di setiap lokus, satu dari setiap orang tua. Kombinasi alel tertentu yang dibawa individu menentukan haplotipe MHC mereka.
6. Agar respon imun berkembang, berbagai sel harus berinteraksi melalui molekul adhesi permukaan.
7. Selama interaksinya, sel harus berkomunikasi satu sama lain melalui sitokin terlarut. Sebagai tambahan terhadap peran mereka dalam respon imun bawaan, sitokin memiliki fungsi multipel pada respon imun adaptif termasuk regulasi positif maupun negatif maturasi sel B dan sel T. Umumnya, ini merupakan kombinasi yang tepat dari pengaruh sitokin yang diberikan pada sel yang akhirnya menentukan respon sel.

Pembentukan Diversitas Klonal

1. Pembentukan diversitas klonal terjadi pada organ limfoid primer (timus untuk sel T, sumsum tulang untuk sel B) di janin

2. Populasi sel T dan sel B pada individu memiliki kemampuan kolektif untuk merespon pada antige virtual manapun. Kemampuan ini merupakan hasil dari pengaturan ulang genetik dari beberapa gen untuk membentuk regio bervariasi untuk TCR dan BCR. Pengaturan ulang gen *V dan J* menghasilkan regio bervariasi dari rantai alfa TCR dan rantai ringan BCR, dan pengaturan ulang gen *V, D, dan J* menghasilkan variasi regio dari rantai beta TCR dan rantai berat BCR.
3. Diferensiasi sel B dan sel T pada organ limfoid primer menghasilkan ekspresi beberapa karakteristik penanda permukaan, seperti CD4 pada sel T helper, CD8 pada sel T sitotoksik, dan CD21 dan CD40 pada sel B.
4. Selama pembentukan diversitas klonal, sel B dan sel T yang memproduksi reseptor melawan antigen diri sendiri dibuang oleh proses toleransi sentral.
5. Sel meninggalkan organ limfoid primer merupakan sel imunokompeten (mampu bereaksi terhadap antigen) dan memasuki sirkulasi organ limfoid sekunder.

Induksi Respon Imun: Seleksi Klonal

1. Seleksi klonal adalah proses dimana antigen memilih limfosit dengan TCR atau BCR komplemen dan menginduksi respon imun dengan produksi antibodi spesifik atau sel T sitotoksik, atau keduanya.
2. Untuk aktivasi limfosit, kebanyakan antigen harus diproses dan dipresentasikan oleh APC dalam konteks molekul yang sesuai, baik itu MHC kelas I, MHC kelas II, atau molekul CD1.
3. Banyak respon imun memerlukan sel T-helper. Prekursor sel Th berinteraksi dengan APC melalui kompleks TCR-CD4, suatu variasi molekul adhesi, dan sitokin, terutama IL-1, dan berkembang menjadi baik itu subset Th1 atau Th2. Sel Th1 bertanggung jawab dalam membantu aktivasi makrofag dan sel T sitotoksik, dimana sel Th2 bertanggung jawab dalam membantu sel B.
4. Sel sel Th lain, sel Th17, menyediakan bantuan dalam berkembangnya inflamasi, terutama atraksi neutrofil dan makrofag dan induksi kemokin dan protein antimikroba yang diproduksi oleh sel epitel.
5. Aktivasi sel B dihasilkan dari pengenalan antigen terlarut oleh BCR, diproses oleh antigen, dan presentasi oleh antigen MHC kelas II ke sel Th2. Interaksi antara sel B dan sel Th2 melalui molekul adhesi (misal CD40 dan CD40L) juga diperlukan. Bergantung pada kombinasi tertentu dari sitokin yang diproduksi oleh sel Th2, sel B dapat mengalami pertukaran kelas dari pembuatan antibodi IgM menjadi pembuatan dan sekresi baik itu IgA, IgG, atau IgE.
6. Respon imun humoral dibagi menjadi 2 fase, primer dan sekunder. Mereka berbeda dalam jumlah relatif IgG yang diproduksi—respon sekunder memiliki proporsi yang lebih tinggi dari IgG relatif terhadap IgM. Kedua respon juga berbeda dalam kecepatan dimana masing-masing terjadi setelah tantangan antigen—respon sekunder menjadi lebih cepat dibandingkan respon primer karena keberadaan sel memori di fase sekunder.

7. Sel B menjadi teraktivasi dari pengenalan antigen tertentu untuk proliferasi dan diferensiasi baik itu menjadi sel plasma yang berfungsi sebagai pabrik untuk sintesis sejumlah besar antibodi yang spesifik untuk pengenalan antigen atau menjadi sel B.
8. Aktivasi sel T dihasilkan dari pengenalan TCR dan CD8 akan antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I. Molekul adhesi interseluler yang sesuai dan sitokin, seperti IL-2 dari sel Th1, juga penting untuk diferensiasi yang efisien. Sel T menjadi limfosit T sitotoksik (CTLs) atau sel T memori.
9. Superantigen adalah molekul yang diproduksi oleh agen infeksius yang dapat berikatan ke TCR dari sel Th diluar sisi ikatan antigen normal dan ke MHC kelas II pada APC, menghasilkan aktivasi sejumlah besar sel Th dan produksi berlebihan dari sitokin proinflamasi yang bisa menyebabkan syok dan kematian dari pasien. Contoh dari antigen ini, disebut *superantigen*, meliputi toksin bakteri yang dapat menyebabkan sindrom syok toksik dan keracunan makanan.

Mekanisme Efektor

1. Antibodi yang diproduksi oleh sel B memengaruhi antigen melalui beberapa mekanisme berbeda yang dapat dikategorikan sebagai langsung ataupun tidak langsung. Mekanisme langsung dimediasi oleh bagian ikatan antigen dari antibodi (bagian Fab yang mengandung area variabel). Ikatan ini menghasilkan netralisasi aktivitas biologi dari antigen yang mungkin pembuangan antigen oleh presipitasi atau aglutinasi. Mekanisme tidak langsung bergantung pada Fab dan bagian bukan ikatan antigen dari antibodi (bagian Fc yang mengandung area konstan), yang berinteraksi dengan komponen imunitas bawaan.
2. Antibodi dari sistem imun sistemik berfungsi di sepanjang tubuh, dimana antibodi dari sistem imun sekretori (mukosa)—terutama imunoglobulin dari kelas IgA—berkaitan dengan sekresi oleh tubuh dan fungsi untuk mencegah infeksi patogenik pada permukaan epitel.
3. Sel T sitotoksik (sel Tc) berhubungan secara langsung ke antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I pada sel target (sel terinfeksi virus atau sel kanker) melalui TCR, CD8, dan variasi protein adhesi. Kontak ini menghasilkan pembunuhan target oleh apoptosis melalui pelepasan perforin dan granzim dan/atau stimulasi langsung dari reseptor apoptotik pada target (misal Fas).
4. Sel NK membunuh target dalam gaya yang mirip dengan sel Tc. Namun, sel NK mengenali sel target yang tidak mengekspresikan MHC kelas I.
5. Sel Th1, Th2, dan Th17 memproduksi sitokin yang mempercepat inflamasi. Sel Th1 mensekresikan sitokin yang mengaktivasi makrofag M1 untuk meningkatkan fagositosis dan pembunuhan mikroba. Sitokin sel Th1 yang paling penting untuk aktivasi makrofag M1 adalah interferon gamma. Sel Th2 mensekresikan sitokin (misal IL-4, IL-3) yang mengaktivasi makrofag M2 untuk pemulihan dan perbaikan jaringan rusak. Sel Th17 mensekresikan set sitokin (misal IL-17, IL-21, IL-22) yang merekrut sel fagositik, terutama neutrofil dan makrofag, ke sisi inflamasi.

6. Sel T regulatori (Treg) adalah kelompok sel T yang mengontrol respon imun, terutama supresi respon dan mempertahankan toleransi melawan antigen diri sendiri. Proses ini terjadi di organ limfoid sekunder dan jaringan lain; oleh karena itu mengacu pada toleransi perifer.
7. Sel B regulatori (Breg) mengandung populasi sel B yang berfungsi dalam gaya yang mirip dengan sel Treg. Sel Breg mengontrol toleransi perifer melalui produksi sitokin immunosupresif (IL-10, IL-35, TGF- β) yang menekan proliferasi dari sel Th autoreaktif.

Fungsi Imun Fetal dan Neonatal

1. Neonatus manusia memiliki perkembangan respon imun yang buruk, terutama dalam produksi IgG. Fetus dan neonatus dilindungi dalam rahim dan selama bulan pertama setelah kelahiran oleh antibodi maternal yang secara aktif ditransportasikan melintasi plasenta.
2. Antibodi maternal dikatabolisme secara perlahan setelah kelahiran hingga mereka menghilang bersamaan pada usia sekitar 10 bulan. Saat lahir, total kadar IgG di umbilikus mendekati kadar orang dewasa. Neonatus mulai memproduksi IgG saat lahir, dan antibodi anak-anak mencapai kadar protektif setelah sekitar usia 6 bulan.

Penuaan dan Fungsi Imun

1. Aktivitas sel T kurang pada orang tua, dan pergeseran keseimbangan subset sel T diamati. Perubahan ini dapat menghasilkan peningkatan suseptibilitas terhadap infeksi.
2. Produksi antibodi terhadap antigen spesifik bersifat inferior, walaupun orang tua cenderung memiliki kadar autoantibodi sirkulasi yang meningkat.