



IMUNOLOGI MEDIS

Wike Herawaty | Besse Hardianti | Muniroh | Pusparini | Wiwit Sulistyasmi
Menik Kasiyati | Annissa Delfira | Nova Veronica Manurung | Jekmal Malau
Elita Donanti | Ennesta Asri | Nana Liana | Nofri Rahmadika | Dian Hastari Ningrum
Zahra Frizki Asty | Ima Arum Lestardini | Siti Nurkasanah | Saadah Siregar



EDITOR

Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm.,M.Imun
Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro, Sp.B.Sub.Sp.OnK (K)

IMUNOLOGI MEDIS

Buku Immunologi Medis yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 18 bab:

- Bab 1 Pengantar Immunologi Medis dan Ruang Lingkupnya
- Bab 2 Sistem Imun dan Homeostasis Pertahanan Tubuh
- Bab 3 Sel dan Organ Sistem Imun
- Bab 4 Antigen, Hapten dan Immunogenisitas
- Bab 5 Antibodi dan Immunoglobulin
- Bab 6 Imunitas Adaptif: Spesifisitas dan Memori Imun
- Bab 7 Regulasi Respon Imun dan Mekanisme Toleransi
- Bab 8 Sitokin, Kemokin dan Mediator Imun
- Bab 9 Respons Imun terhadap Agen Infeksius
- Bab 10 Hipersensitivitas dan Reaksi Alergi
- Bab 11 Immunologi Tumor
- Bab 12 Penyakit Autoimun dan Dasar Immunopatologinya
- Bab 13 Immunodefisiensi Primer dan Sekunder
- Bab 14 Immunologi Transplantasi dan Penolakan Jaringan
- Bab 15 Dasar – Dasar Immunogenetika
- Bab 16 Immunodiagnostik dan Teknik Laboratorium
Imunologi
- Bab 17 Immunoterapi & Aplikasi Klinis
- Bab 18 Perkembangan dan Tantangan Immunologi Medis
Modern

IMUNOLOGI MEDIS

Penulis:

Dr. Wike Herawaty, drg, M.Kes.
apt, Besse Hardianti, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D
dr. Muniroh, SpPK
Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK., Subsp.K.V.(K)
Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun
Menik Kasiyati, S.ST, M.Imun
Annissa Delfira, M.Biomed
drg. Nova Veronica Manurung
Jekmal Malau, S.Si., M.Si
dr. Elita Donanti, M.Biomed
Dr. dr. Ennesta Asri, Sp.DVE, Subsp. OBK, FINSADV, FAADV
dr. Nana Liana, Sp.PA
dr. Nofri Rahmadika, M.Sc
Dian Hastari Ningrum, S.Tr.Kes., M.K.M
Zahra Frizki Asty, M.Biomed
dr. Ima Arum Lestarini, MSi.Med., Sp.PK
Siti Nurkasanah, S.Si., M.Biomed
Saadah Siregar, S.Si.,M.Kes

Editor:

Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun
Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro,
Sp.B.Sub.Sp.OnK (K)



PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

IMUNOLOGI MEDIS

Penulis : Dr. Wike Herawaty, drg, M.Kes. | apt, Besse Hardianti, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D | dr. Muniroh, SpPK | Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK., Subsp.K.V.(K) | Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun | Menik Kasiyati, S.ST, M.Imun | Annissa Delfira, M.Biomed | drg. Nova Veronica Manurung | Jekmal Malau, S.Si., M.Si | dr. Elita Donanti, M.Biomed | Dr. dr. Ennesta Asri, Sp.DVE, Subsp. OBK, FINSADV, FAADV | dr. Nana Liana, Sp.PA | dr. Nofri Rahmadika, M.Sc | Dian Hastari Ningrum, S.Tr.Kes., M.K.M | Zahra Frizki Asty, M.Biomed | dr. Ima Arum Lestardini, MSi.Med., Sp.PK | Siti Nurkasanah, S.Si., M.Biomed | Saadah Siregar, S.Si., M.Kes

Editor : Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun
Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro, Sp.B.Sub.Sp.OnK (K)

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Wildan Rasyid Mukhtar

ISBN : 978-634-315-376-4

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JULI 2026**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel: eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2026

All rights reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya, buku dengan judul “Imunologi Medis” ini dapat diselesaikan. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, karya ini sulit untuk terselesaikan. Oleh karena itu, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu hingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku Imunologi Medis yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 18 Bab:

- Bab 1 Pengantar Imunologi Medis dan Ruang Lingkupnya
- Bab 2 Sistem Imun dan Homeostasis Pertahanan Tubuh
- Bab 3 Sel dan Organ Sistem Imun
- Bab 4 Antigen, Hapten dan Immunogenisitas
- Bab 5 Antibodi dan Immunoglobulin
- Bab 6 Imunitas Adaptif: Spesifisitas dan Memori Imun
- Bab 7 Regulasi Respon Imun dan Mekanisme Toleransi
- Bab 8 Sitokin, Kemokin dan Mediator Imun
- Bab 9 Respons Imun terhadap Agen Infeksius
- Bab 10 Hipersensitivitas dan Reaksi Alergi
- Bab 11 Imunologi Tumor
- Bab 12 Penyakit Autoimun dan Dasar Immunopatologinya
- Bab 13 Immunodefisiensi Primer dan Sekunder
- Bab 14 Imunologi Transplantasi dan Penolakan Jaringan
- Bab 15 Dasar – Dasar Immunogenetika
- Bab 16 Immunodiagnostik dan Teknik Laboratorium Immunologi
- Bab 17 Immunoterapi & Aplikasi Klinis
- Bab 18 Perkembangan dan Tantangan Immunologi Medis Modern

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini bermanfaat dan dapat menambah wawasan para pembaca.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	v
BAB 1 PENGANTAR IMUNOLOGI MEDIS DAN RUANG LINGKUPNYA	
Oleh: Dr. Wike Herawaty, drg, M.Kes	1
A. Pendahuluan	1
B. Definisi Immunologi Medis	3
C. Sejarah Immunologi.....	7
D. Sistem Imun Manusia	11
E. Ruang Lingkup Immunologi Medis	16
F. Immunologi Molekuler dan Teknologi Modern.....	19
G. Immunologi dalam Kesehatan Masyarakat.....	19
H. Integrasi Immunologi dengan Ilmu Lain.....	20
I. Kesimpulan.....	20
DAFTAR PUSTAKA	22
BAB 2 SISTEM IMUN DAN HOMEOSTASIS PERTAHANAN TUBUH	
Oleh: apt, Besse Hardianti, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D ...	24
A. Pendahuluan	24
B. Komponen Utama Sistem Kekebalan Tubuh.....	25
C. Mekanisme Pertahanan Homeostasis	30
D. Interaksi di Dalam Sistem Kekebalan Tubuh	30
E. Gangguan pada Mekanisme Pertahanan Homeostasis	31
F. Kesimpulan.....	31
DAFTAR PUSTAKA	37
BAB 3 SEL DAN ORGAN SISTEM IMUN	
Oleh: dr. Muniroh, Sp.PK.....	39
A. Pendahuluan	39
B. Organ Sistem Imun.....	40
C. Sel Sistem Imun.....	45
DAFTAR PUSTAKA	54

BAB 4	ANTIGEN, HAPTEN DAN IMUNOGENISITAS	
	Oleh: Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK., Subsp.K.V.(K) ..55	
	A. Pendahuluan	55
	B. Imunogen dan Karakteristiknya	56
	C. Hapten	58
	D. Respons Primer dan Sekunder	60
	E. Antigenisitas	60
	F. Epitop.....	62
	G. Kelas Utama Antigen.....	64
	H. <i>Cross Reactivity</i>	65
	I. <i>Adjuvant</i>	66
	J. Simpulan.....	67
	DAFTAR PUSTAKA.....	69
BAB 5	ANTIBODI DAN IMUNOGLOBULIN	
	Oleh: Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun	70
	A. Pendahuluan	70
	B. Struktur Antibodi	71
	C. Klasifikasi Immunoglobulin.....	74
	D. Fungsi Biologi Antibodi.....	78
	E. Mekanisme Pembentukan Antibodi	79
	F. Reaksi Antigen-Antibodi.....	80
	G. Gangguan Terkait Immunoglobulin	81
	H. Aplikasi Klinis Antibodi.....	81
	I. Antibodi Monoklonal dan Poliklonal	82
	DAFTAR PUSTAKA.....	84
BAB 6	IMUNITAS ADAPTIF: SPESIFISITAS DAN MEMORI IMUN	
	Oleh: Menik Kasiyati, S.ST, M.Imun.....	89
	A. Pendahuluan	89
	B. Karakteristik Respon Imun Adaptif	92
	C. Komponen Sistem Imun Adaptif	94
	D. Mekanisme Aktivasi Respon Imun Adaptif	97
	E. Respon Imun Humoral.....	101
	F. Respon Imun Seluler.....	103
	G. Gangguan pada Respon Imun Adaptif	104
	DAFTAR PUSTAKA.....	106

BAB 7	REGULASI RESPON IMUN DAN MEKANISME TOLERANSI	
	Oleh: Annissa Delfira, M.Biomed.....	107
	A. Pendahuluan	107
	B. Regulasi Respon Imun	108
	C. Mekanisme Toleransi	117
	DAFTAR PUSTAKA	121
BAB 8	SITOKIN, KEMOKIN DAN MEDIATOR IMUN	
	Oleh: drg. Nova Veronica Manurung.....	124
	A. Pendahuluan	124
	B. Sitokin	124
	C. Klasifikasi Struktural dan Famili Sitokin	125
	D. Kemokin.....	126
	E. Klasifikasi Struktural dan Nomenklatur	126
	F. Reseptor Kemokin dan Mekanisme Signalin.....	127
	G. Peran Fungsional : Homeostatik vs Inflamasi	127
	H. Kemokin dalam Patofisiologi dan Osteoimunologi.....	128
	DAFTAR PUSTAKA	129
BAB 9	RESPONS IMUN TERHADAP AGEN INFEKSIOUS	
	Oleh: Jekmal Malau, S.Si., M.Si.	130
	A. Pendahuluan: Pertahanan Inang terhadap Agen Infeksious.....	130
	B. Pengenalan Imun Bawaan dan Mekanisme Pertahanan Awal	136
	C. Respons Imun Adaptif terhadap Kelompok Utama Patogen.....	140
	D. Imunitas Mukosa dan Respons Imun Spesifik Jaringan	144
	E. Strategi Penghindaran Imun oleh Agen Infeksious ...	146
	F. Imunopatologi, Infeksi Kronis, dan Respons Imun yang Tidak Teregulasi dengan Baik.....	148
	G. Imunitas yang Diinduksi Vaksin dan Arah Masa Depan dalam Immunologi Antiinfeksi	150
	DAFTAR PUSTAKA	153

BAB 10	HIPERSENSITIVITAS DAN REAKSI ALERGI	
	Oleh: dr. Elita Donanti, M.Biomed.....	164
	A. Pendahuluan.....	164
	B. Hipersensitivitas.....	165
	C. Reaksi Alergi.....	182
	DAFTAR PUSTAKA.....	187
BAB 11	IMUNOLOGI TUMOR	
	Oleh: Dr. dr. Ennesta Asri, Sp.DVE, Subsp. OBK, FINSDV, FAADV.....	190
	A. Pendahuluan dan Konsep Dasar.....	190
	B. Karakteristik Immunologis Sel Tumor	191
	C. Antigen Tumor dan Immunogenisitas	192
	D. Respons Imun terhadap Tumor	193
	E. <i>Tumor Microenvironment</i>	194
	F. Mekanisme <i>Escape</i> Imun oleh Tumor	196
	G. Dinamika Interaksi Tumor-Imun	197
	H. Biomarker Immunologi pada Kanker	198
	I. Immunologi Tumor pada Infeksi Onkogenik.....	199
	J. Prinsip Dasar Immunoterapi Kanker.....	201
	K. Implikasi Klinis.....	202
	DAFTAR PUSTAKA.....	205
BAB 12	PENYAKIT AUTOIMUN DAN DASAR IMUNOPATOLOGINYA	
	Oleh: dr. Nana Liana, Sp.PA	210
	A. Pendahuluan.....	210
	B. Toleransi Immunologis	212
	C. Mekanisme	217
	DAFTAR PUSTAKA.....	223
BAB 13	IMUNODEFISIENSI PRIMER DAN SEKUNDER	
	Oleh: dr. Nofri Rahmadika, M.Sc	224
	A. Pendahuluan.....	224
	B. Klasifikasi dan Epidemiologi.....	225
	C. Immunodefisiensi Primer (<i>Inborn Errors of Immunity</i>)	228
	D. Immunodefisiensi Sekunder	238
	E. Pendekatan Diagnostik Immunodefisiensi	242
	F. Tatalaksana Immunodefisiensi	245

	DAFTAR PUSTAKA	249
BAB 14	IMUNOLOGI TRANSPLANTASI DAN PENOLAKAN JARINGAN	
	Oleh: Dian Hastari Ningrum, S.Tr.Kes., M.K.M	253
	A. Pendahuluan	253
	B. Jenis-Jenis Transplantasi	254
	C. Antigen Histokompatibilitas dan Sistem HLA	256
	D. Mekanisme Pengenalan Alloantigen	258
	E. Mekanisme Efektor Penolakan Jaringan	262
	F. Peran Sel Imun dalam Penolakan Transplantasi	265
	G. Pemeriksaan Laboratorium pada Transplantasi	269
	DAFTAR PUSTAKA	272
BAB 15	DASAR - DASAR IMUNOGENETIKA	
	Oleh: Zahra Frizki Asty, M.Biomed	274
	A. Pendahuluan	274
	B. Dasar-Dasar Genetika yang Relevan dalam Immunologi	274
	C. <i>Major Histocompatibility Complex (MHC)</i> dan Sistem HLA	276
	D. Genetika Immunoglobulin dan Reseptor Sel T	279
	E. Polimorfisme Genetik dan Respons Imun	280
	F. Immunogenetika dalam Konteks Penyakit	282
	G. Aplikasi Klinis Immunogenetika	283
	DAFTAR PUSTAKA	287
BAB 16	IMUNODIAGNOSTIK DAN TEKNIK LABORATORIUM IMUNOLOGI	
	Oleh: dr. Ima Arum Lestarini, MSi.Med., Sp.PK	290
	A. Pendahuluan	290
	B. Konsep Dasar Immunodiagnostik	292
	C. Prinsip Reaksi Antigen-Antibodi	293
	D. Teknik Laboratorium Immunodiagnostik	297
	DAFTAR PUSTAKA	310
BAB 17	IMUNOTERAPI & APLIKASI KLINIS	
	Oleh: Siti Nurkasanah, S.Si., M.Biomed	311
	A. Pendahuluan	311
	B. Dasar Immunologi dalam Immunoterapi	315
	C. Mekanisme Kerja Immunoterapi	318

D. Jenis-Jenis Imunoterapi	319
E. Aplikasi Klinis Imunoterapi	328
F. <i>Toll-Like Receptors</i> (TLRs) dalam Imunoterapi	330
G. Efek Samping dan Tantangan Imunoterapi.....	331
H. Kesimpulan	333
DAFTAR PUSTAKA.....	334
BAB 18 PERKEMBANGAN DAN TANTANGAN	
IMUNOLOGI MEDIS MODERN	
Oleh: Saadah Siregar, S.Si.,M.Kes	337
A. Pendahuluan.....	337
B. Sejarah Perkembangan Immunologi Medis	341
C. Kesimpulan	346
DAFTAR PUSTAKA.....	347
TENTANG PENULIS.....	349

BAB 1

PENGANTAR IMUNOLOGI MEDIS DAN RUANG LINGKUPNYA

Dr. Wike Herawaty, drg, M.Kes

A. Pendahuluan

Imunologi medis merupakan cabang ilmu kedokteran yang secara khusus mempelajari sistem kekebalan tubuh (sistem imun), termasuk struktur, fungsi, serta mekanisme pertahanan terhadap berbagai agen patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Sistem imun tidak hanya berfungsi sebagai pertahanan terhadap infeksi, tetapi juga berperan dalam menjaga keseimbangan internal tubuh (homeostasis) melalui pengenalan dan eliminasi sel abnormal, termasuk sel yang mengalami transformasi menjadi kanker (Widianingsih, 2025).

Secara biologis, sistem imun merupakan jaringan kompleks yang terdiri dari organ, sel, dan molekul yang saling berinteraksi secara dinamis. Sistem ini bekerja melalui dua mekanisme utama, yaitu imunitas bawaan (innate immunity) yang bersifat cepat dan non-spesifik, serta imunitas adaptif (adaptive immunity) yang lebih spesifik dan memiliki kemampuan memori imunologis. Kedua sistem ini bekerja secara sinergis untuk memberikan perlindungan optimal terhadap berbagai ancaman dari lingkungan eksternal maupun internal (Kaunang et al., 2024).

Selain berfungsi sebagai pertahanan, sistem imun juga memiliki kemampuan diskriminatif yang sangat penting, yaitu membedakan antara “self” (komponen tubuh sendiri) dan “non-self” (zat asing). Ketidakmampuan sistem imun dalam

melakukan diskriminasi ini dapat menyebabkan berbagai gangguan, seperti penyakit autoimun, di mana sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri, atau hipersensitivitas, yaitu respon imun yang berlebihan terhadap antigen yang sebenarnya tidak berbahaya (Luthfianto et al., 2023).

Dalam konteks klinis, imunologi medis memiliki ruang lingkup yang luas, mencakup berbagai bidang seperti imunologi infeksi, imunopatologi, imunologi transplantasi, imunologi kanker, serta imunologi vaksin. Peran imunologi sangat penting dalam memahami patogenesis penyakit, menentukan diagnosis berbasis imunologis, serta merancang strategi terapi yang lebih efektif dan spesifik (Guli & Ardiputra, 2025).

Perkembangan imunologi modern dalam dua dekade terakhir menunjukkan kemajuan yang sangat pesat, terutama dengan adanya teknologi biologi molekuler dan rekayasa genetika. Hal ini memungkinkan identifikasi komponen sistem imun secara lebih detail, termasuk reseptor sel imun, jalur sinyal intraseluler, serta interaksi antigen-antibodi. Kemajuan ini juga mendorong lahirnya pendekatan terapi inovatif seperti imunoterapi, terapi berbasis antibodi monoklonal, dan terapi sel T yang direkayasa (CAR-T cell therapy) yang telah terbukti efektif dalam pengobatan berbagai jenis kanker (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

Di bidang pencegahan penyakit, imunologi berperan besar dalam pengembangan vaksin. Vaksin bekerja dengan merangsang sistem imun untuk membentuk memori imunologis terhadap antigen tertentu, sehingga tubuh dapat memberikan respon yang lebih cepat dan efektif ketika terpapar patogen yang sama di masa depan. Keberhasilan program vaksinasi global dalam mengendalikan berbagai penyakit menular, seperti polio dan campak, merupakan bukti nyata kontribusi imunologi dalam meningkatkan kesehatan masyarakat (Widianingsih, 2025).

Selain itu, imunologi juga berperan penting dalam menghadapi tantangan kesehatan global, seperti pandemi penyakit infeksi baru. Pemahaman mendalam mengenai respon

imun terhadap patogen baru menjadi dasar dalam pengembangan vaksin, terapi, serta strategi mitigasi penyebaran penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa imunologi tidak hanya relevan dalam praktik klinis individual, tetapi juga dalam skala kesehatan masyarakat dan kebijakan kesehatan global (Kaunang et al., 2024).

Dengan demikian, imunologi medis merupakan fondasi penting dalam ilmu kedokteran modern. Pemahaman yang komprehensif mengenai sistem imun akan membantu tenaga kesehatan dalam mendiagnosis penyakit secara tepat, menentukan terapi yang efektif, serta mengembangkan strategi pencegahan yang optimal. Oleh karena itu, penguasaan konsep dasar imunologi menjadi sangat penting bagi mahasiswa dan praktisi di bidang kesehatan.

B. Definisi Imunologi Medis

Imunologi medis adalah cabang ilmu kedokteran yang secara khusus mempelajari sistem kekebalan tubuh (immune system) dalam kondisi normal maupun patologis, termasuk struktur, fungsi, regulasi, serta mekanisme respon terhadap antigen. Antigen sendiri merupakan zat atau molekul yang dikenali sebagai “asing” oleh sistem imun dan mampu memicu respon imun, baik berupa mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit) maupun molekul non-infeksius seperti protein asing atau alergen (Luthfianto et al., 2023).

Secara konseptual, imunologi medis tidak hanya berfokus pada bagaimana tubuh melawan infeksi, tetapi juga bagaimana sistem imun menjaga keseimbangan fisiologis tubuh (homeostasis), mendeteksi perubahan seluler (seperti sel kanker), serta mengatur respon inflamasi agar tidak merusak jaringan sendiri. Oleh karena itu, imunologi medis mencakup aspek protektif (perlindungan), regulatif (pengendalian), dan patologis (penyebab penyakit) (Guli & Ardiputra, 2025).

1. Sistem Imun sebagai Dasar Immunologi Medis

Sistem imun merupakan sistem biologis yang kompleks dan adaptif, terdiri dari berbagai komponen yang saling berinteraksi, antara lain :

- a. **Sel imun** : limfosit B dan T, makrofag, neutrofil, sel dendritik
- b. **Organ imun** : sumsum tulang, timus, limpa, kelenjar getah bening
- c. **Molekul imun** : antibodi, sitokin, dan protein komplemen

Sistem ini memiliki kemampuan utama berupa :

- a. **Pengenalan (recognition)** : mendeteksi antigen
- b. **Respon (response)** : mengaktifkan mekanisme pertahanan
- c. **Memori (memory)** : mengingat antigen untuk respon lebih cepat di masa depan
- d. **Regulasi (regulation)** : mengontrol intensitas respon imun

Kemampuan ini memungkinkan tubuh untuk mempertahankan diri secara efektif terhadap berbagai ancaman (Kaunang et al., 2024).

2. Immunologi dalam Konteks Medis

Dalam praktik kedokteran, imunologi memiliki ruang lingkup yang luas karena hampir semua penyakit memiliki keterkaitan dengan sistem imun, baik secara langsung maupun tidak langsung. Berikut penjabaran utama ruang lingkup imunologi medis :

a. Respon terhadap Infeksi

Respon imun terhadap infeksi merupakan fungsi utama sistem imun. Ketika patogen masuk ke dalam tubuh, sistem imun akan mengenali struktur khas patogen melalui reseptor tertentu, kemudian mengaktifkan respon imun untuk menghancurkan atau menetralkan patogen tersebut.

Respon ini melibatkan dua mekanisme utama :

- 1) **Imunitas innate** : respon cepat, non-spesifik
- 2) **Imunitas adaptif** : respon spesifik dengan memori imunologis

Keberhasilan respon imun menentukan apakah infeksi dapat dieliminasi atau berkembang menjadi penyakit (Widianingsih, 2025).

b. Penyakit Autoimun

Imunologi medis juga mempelajari kondisi di mana sistem imun gagal membedakan antara self dan non-self, sehingga menyerang jaringan tubuh sendiri. Kondisi ini disebut penyakit autoimun.

Contoh penyakit autoimun meliputi :

- 1) Lupus eritematosus sistemik
- 2) Rheumatoid arthritis
- 3) Diabetes melitus tipe 1

Mekanisme yang terlibat meliputi hilangnya toleransi imun, aktivasi limfosit autoreaktif, dan produksi autoantibodi yang menyebabkan kerusakan jaringan (Luthfianto et al., 2023).

c. Alergi dan Hipersensitivitas

Alergi merupakan bentuk respon imun yang berlebihan terhadap antigen yang sebenarnya tidak berbahaya (alergen), seperti debu, makanan, atau serbuk sari. Dalam imunologi, kondisi ini termasuk dalam reaksi hipersensitivitas.

Hipersensitivitas dibagi menjadi empat tipe :

- 1) **Tipe I (IgE-mediated)** : reaksi cepat, misalnya asma dan anafilaksis
- 2) **Tipe II** : reaksi sitotoksik
- 3) **Tipe III** : kompleks imun
- 4) **Tipe IV** : reaksi tertunda oleh sel T

Pemahaman mekanisme ini sangat penting dalam diagnosis dan terapi penyakit alergi (Guli & Ardiputra, 2025).

d. Imunoterapi

Imunoterapi merupakan penerapan ilmu imunologi dalam pengobatan penyakit dengan cara memodifikasi atau meningkatkan respon sistem imun.

Beberapa bentuk imunoterapi modern meliputi :

- 1) Antibodi monoklonal** : menargetkan antigen spesifik
- 2) Terapi sel T** : seperti CAR-T cell therapy
- 3) Checkpoint inhibitors** : meningkatkan respon imun terhadap kanker
- 4) Vaksin terapeutik** : merangsang sistem imun melawan penyakit

Imunoterapi telah menjadi terobosan penting dalam pengobatan kanker, penyakit autoimun, dan infeksi kronis (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

3. Karakteristik Utama Imunologi Medis

Imunologi medis memiliki beberapa karakteristik penting yang membedakannya dari cabang ilmu lain, yaitu :

- a. Spesifisitas tinggi** : respon imun sangat spesifik terhadap antigen tertentu
- b. Memori imunologis** : memungkinkan respon lebih cepat pada paparan ulang
- c. Keanekaragaman (diversity)** : mampu mengenali berbagai jenis antigen
- d. Self-tolerance** : mencegah respon terhadap jaringan sendiri
- e. Regulasi kompleks** : mengontrol keseimbangan antara aktivasi dan supresi

Gangguan pada karakteristik ini dapat menyebabkan berbagai penyakit imunologis (Kaunang et al., 2024).

4. Peran Imunologi dalam Diagnosis dan Terapi

Dalam praktik klinis, imunologi digunakan untuk :

- a. **Diagnosis penyakit** : melalui pemeriksaan antibodi, antigen, dan biomarker imun
- b. **Monitoring terapi** : mengevaluasi respon terhadap pengobatan
- c. **Pencegahan penyakit** : melalui vaksinasi
- d. **Terapi penyakit** : melalui imunoterapi

Teknologi modern seperti ELISA, PCR berbasis imunologi, dan flow cytometry telah meningkatkan akurasi diagnosis berbasis imunologi (Widianingsih, 2025).

5. Imunologi sebagai Dasar Kedokteran Modern

Imunologi medis merupakan fondasi penting dalam berbagai bidang kedokteran, seperti :

- a. Penyakit dalam
- b. Onkologi
- c. Pediatri
- d. Mikrobiologi klinis
- e. Farmakologi

Perkembangan imunologi juga mendukung konsep **precision medicine**, yaitu pendekatan terapi yang disesuaikan dengan karakteristik imunologis individu pasien (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

C. Sejarah Imunologi

Perkembangan imunologi dimulai dari penemuan vaksin oleh Edward Jenner dan berkembang melalui teori fagositosis oleh Metchnikoff serta teori antibodi oleh Ehrlich (Widianingsih, 2025) Saat ini, imunologi berkembang pesat dalam bidang terapi kanker dan vaksin berbasis molekuler.

Sejarah imunologi merupakan perjalanan panjang perkembangan ilmu pengetahuan yang dimulai dari pengamatan empiris hingga menjadi ilmu biomedis modern berbasis molekuler. Imunologi berkembang melalui kontribusi berbagai ilmuwan yang mengungkap mekanisme pertahanan

tubuh terhadap penyakit, dimulai dari praktik vaksinasi sederhana hingga teknologi imunoterapi canggih saat ini.

1. Era Awal : Konsep Kekebalan dan Variolasi

Konsep awal imunologi telah dikenal sejak zaman kuno, ketika masyarakat menyadari bahwa seseorang yang telah sembuh dari penyakit tertentu, seperti cacar, cenderung tidak terinfeksi kembali. Praktik ini kemudian berkembang menjadi **variolasi**, yaitu metode inokulasi materi dari penderita cacar ke individu sehat untuk memberikan perlindungan.

Meskipun masih bersifat tradisional dan berisiko, variolasi menjadi dasar bagi perkembangan vaksinasi modern. Hal ini menunjukkan bahwa konsep memori imunologis telah diamati jauh sebelum mekanisme biologisnya dipahami (Silverstein, 2020).

2. Era Vaksinasi : Penemuan oleh Edward Jenner

Perkembangan besar dalam imunologi dimulai pada akhir abad ke-18 melalui penemuan vaksin oleh **Edward Jenner**. Jenner mengamati bahwa individu yang terinfeksi cacar sapi (*cowpox*) tidak mengalami cacar manusia (*smallpox*). Berdasarkan pengamatan tersebut, ia melakukan inokulasi menggunakan materi dari lesi cacar sapi untuk memberikan perlindungan terhadap cacar manusia.

Penemuan ini menjadi tonggak penting dalam imunologi karena :

- a. Membuktikan bahwa paparan antigen dapat memberikan perlindungan
- b. Menjadi dasar konsep vaksinasi
- c. Membuka jalan bagi pencegahan penyakit infeksi secara sistematis

Penemuan Jenner dianggap sebagai awal dari imunologi eksperimental (Widianingsih, 2025).

3. Era Mikrobiologi dan Imunologi Klasik

Pada abad ke-19, perkembangan imunologi sangat dipengaruhi oleh kemajuan mikrobiologi, terutama melalui karya **Louis Pasteur** yang mengembangkan vaksin untuk rabies dan antraks. Pasteur memperluas konsep vaksinasi dengan menggunakan mikroorganisme yang dilemahkan (*attenuated vaccines*).

Pada periode ini juga muncul dua teori besar dalam imunologi :

a. *Teori Fagositosis – Élie Metchnikoff*

Metchnikoff menemukan bahwa sel tertentu (fagosit) mampu menelan dan menghancurkan mikroorganisme. Ia menyatakan bahwa mekanisme ini merupakan dasar pertahanan tubuh terhadap infeksi.

Kontribusi utama :

- 1) Menjelaskan peran sel dalam imunitas
- 2) Menjadi dasar konsep imunitas innate

b. *Teori Antibodi – Paul Ehrlich*

Ehrlich mengemukakan teori “side-chain” yang menjelaskan bagaimana antibodi diproduksi dan berikatan dengan antigen secara spesifik.

Kontribusi utama :

- 1) Menjelaskan dasar imunitas humoral
- 2) Mengembangkan konsep spesifisitas antigen-antibodi

Kedua teori ini menjadi fondasi utama imunologi modern, yaitu pembagian antara imunitas seluler dan humoral (Widianingsih, 2025).

4. Era Imunologi Modern Awal (Abad ke-20)

Pada abad ke-20, imunologi berkembang pesat dengan berbagai penemuan penting, antara lain :

- a. Penemuan golongan darah oleh Karl Landsteiner
- b. Pengembangan vaksin secara luas
- c. Identifikasi antibodi dan antigen secara lebih detail
- d. Penemuan sistem komplemen

Selain itu, konsep **self vs non-self** mulai diperkenalkan, yang menjelaskan bagaimana sistem imun membedakan antara komponen tubuh sendiri dan zat asing. Konsep ini menjadi dasar dalam memahami penyakit autoimun dan transplantasi (Murphy & Weaver, 2022).

5. Era Molekuler dan Seluler (Akhir Abad ke-20 – Awal Abad ke-21)

Perkembangan teknologi biologi molekuler membawa revolusi besar dalam imunologi. Pada periode ini ditemukan:

- a. Struktur imunoglobulin
- b. Reseptor sel T (TCR)
- c. Major Histocompatibility Complex (MHC)
- d. Mekanisme presentasi antigen

Penemuan ini memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana sistem imun mengenali antigen secara spesifik.

Selain itu, berkembang pula teknik laboratorium seperti :

- a. ELISA
- b. Flow cytometry
- c. PCR

Teknologi ini meningkatkan kemampuan diagnosis dan penelitian imunologi secara signifikan (Abbas et al., 2021).

6. Era Imunologi Kontemporer (2020–Sekarang)

Dalam beberapa tahun terakhir, imunologi mengalami perkembangan yang sangat pesat, terutama dalam bidang berikut :

a. Imunoterapi

Imunoterapi menjadi terobosan besar dalam pengobatan kanker dan penyakit kronis. Pendekatan ini melibatkan :

- 1) Antibodi monoklonal
- 2) Checkpoint inhibitors
- 3) CAR-T cell therapy

Imunoterapi memungkinkan sistem imun untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker secara lebih efektif (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

b. Vaksin Berbasis Molekuler

Perkembangan vaksin berbasis mRNA, seperti pada pandemi COVID-19, menunjukkan kemajuan signifikan dalam teknologi imunologi. Vaksin ini bekerja dengan mengkode protein antigen sehingga merangsang respon imun tanpa menggunakan patogen hidup (Yang, 2025).

c. Sistem Imun dan Kecerdasan Buatan

Integrasi imunologi dengan teknologi *artificial intelligence* (AI) memungkinkan analisis sistem imun secara komprehensif, termasuk prediksi respon imun dan pengembangan terapi personal (Lei & Davis, 2025).

7. Signifikansi Sejarah Imunologi dalam Kedokteran Modern

Pemahaman sejarah imunologi sangat penting karena :

- a. Menjelaskan evolusi konsep dasar imunologi
- b. Menjadi dasar pengembangan terapi modern
- c. Memberikan perspektif ilmiah terhadap penyakit

Dari vaksin sederhana hingga imunoterapi canggih, sejarah imunologi menunjukkan bagaimana ilmu ini terus berkembang untuk meningkatkan kesehatan manusia secara global.

D. Sistem Imun Manusia

Sistem imun manusia merupakan suatu jaringan biologis yang sangat kompleks, terdiri atas berbagai sel, jaringan, organ, dan molekul yang bekerja secara terintegrasi untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman, terutama patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Selain itu, sistem imun juga berperan dalam menjaga keseimbangan internal tubuh (homeostasis), mengeliminasi sel yang rusak atau abnormal, serta berkontribusi dalam proses penyembuhan jaringan (Kaunang et al., 2024).

Secara fundamental, sistem imun memiliki kemampuan untuk mengenali, merespon, dan mengingat antigen. Kemampuan ini memungkinkan tubuh untuk memberikan perlindungan yang efektif baik terhadap infeksi pertama maupun infeksi berulang (Abbas et al., 2021).

1. Fungsi Utama Sistem Imun

a. Pengenalan Antigen (Recognition)

Fungsi utama sistem imun adalah mengenali antigen, yaitu zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Pengenalan ini dilakukan melalui reseptor spesifik pada sel imun, seperti *pattern recognition receptors* (PRRs) pada imunitas innate dan *antigen receptors* pada limfosit dalam imunitas adaptif.

Kemampuan ini memungkinkan sistem imun membedakan antara:

- 1) Self** (komponen tubuh sendiri)
- 2) Non-self** (zat asing)

Kegagalan dalam proses ini dapat menyebabkan penyakit autoimun (Murphy & Weaver, 2022).

b. Eliminasi dan Netralisasi Patogen

Setelah antigen dikenali, sistem imun akan mengaktifkan berbagai mekanisme untuk menghancurkan atau menetralkan patogen, antara lain :

- 1) Fagositosis oleh makrofag dan neutrofil
- 2) Produksi antibodi oleh sel B
- 3) Aktivasi sel T sitotoksik untuk membunuh sel yang terinfeksi
- 4) Aktivasi sistem komplemen

Proses ini bertujuan untuk menghilangkan patogen tanpa merusak jaringan tubuh secara berlebihan (Abbas et al., 2021).

c. Pembentukan Memori Immunologis

Salah satu karakteristik utama sistem imun adalah kemampuan membentuk memori imunologis. Setelah terpapar antigen, sebagian sel imun akan berdiferensiasi menjadi sel memori yang bertahan lama.

Ketika terjadi paparan ulang terhadap antigen yang sama, sistem imun dapat merespon lebih cepat dan lebih kuat. Mekanisme ini menjadi dasar dari efektivitas vaksin (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

2. Komponen Sistem Imun

a. Organ Sistem Imun

1) *Organ Limfoid Primer*

- a) **Sumsum tulang** : tempat produksi sel darah dan pematangan sel B
- b) **Timus** : tempat pematangan sel T

2) *Organ Limfoid Sekunder*

- a) Limpa
- b) Kelenjar getah bening
- c) Jaringan limfoid mukosa (MALT)

Organ-organ ini merupakan tempat aktivasi dan interaksi sel imun dengan antigen (Kaunang et al., 2024).

b. Sel Sistem Imun

Sel imun dibagi menjadi beberapa kelompok utama :

- 1) **Sel fagosit** : makrofag dan neutrofil (menghancurkan patogen)
- 2) **Sel limfosit** :
 - a) Sel B (produksi antibodi)
 - b) Sel T helper (regulator respon imun)
 - c) Sel T sitotoksik (membunuh sel terinfeksi)
- 3) **Sel dendritik** : penyaji antigen utama

Setiap sel memiliki peran spesifik namun bekerja secara sinergis (Murphy & Weaver, 2022).

c. Molekul Sistem Imun

Molekul penting dalam sistem imun meliputi :

- 1) Antibodi (imunoglobulin)**
- 2) Sitokin (molekul sinyal)**
- 3) Sistem komplemen**

Molekul ini berperan dalam komunikasi antar sel imun serta efektor respon imun (Abbas et al., 2021).

3. Mekanisme Kerja Sistem Imun

Sistem imun bekerja melalui dua mekanisme utama :

a. Imunitas Innate (Bawaan)

Merupakan garis pertahanan pertama yang bersifat non-spesifik dan bekerja cepat.

Ciri-ciri :

- 1) Respon cepat (menit-jam)
- 2) Tidak memiliki memori
- 3) Mengenali pola umum patogen

Komponen :

- 1) Barrier fisik (kulit, mukosa)
- 2) Sel fagosit
- 3) Protein komplemen

Imunitas innate berfungsi sebagai pertahanan awal sekaligus mengaktifkan imunitas adaptif (Kaunang et al., 2024).

b. Imunitas Adaptif (Spesifik)

Merupakan sistem pertahanan yang lebih spesifik dan memiliki memori imunologis.

Ciri-ciri :

- 1) Spesifik terhadap antigen
- 2) Respon lebih lambat (hari)
- 3) Memiliki memori

Jenis :

- 1) Imunitas humoral :** dimediasi oleh antibodi
- 2) Imunitas seluler :** dimediasi oleh sel T

Kedua sistem ini bekerja secara terintegrasi untuk memberikan perlindungan optimal (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

4. Regulasi Sistem Imun

Sistem imun memiliki mekanisme regulasi yang kompleks untuk mencegah kerusakan jaringan akibat respon berlebihan. Regulasi ini melibatkan :

- a. Sel T regulator (Treg)
- b. Sitokin anti-inflamasi
- c. Mekanisme toleransi imun

Gangguan regulasi dapat menyebabkan :

- a. Autoimunitas
- b. Alergi
- c. Inflamasi kronis (Murphy & Weaver, 2022).

5. Peran Sistem Imun dalam Kesehatan dan Penyakit

Sistem imun memiliki peran penting dalam berbagai kondisi:

- a. **Infeksi** : Melindungi tubuh dari pathogen
- b. **Kanker** : Mengeliminasi sel abnormal
- c. **Autoimunitas** : Respon terhadap jaringan sendiri
- d. **Alergi** : Respon berlebihan terhadap antigen
- e. **Imunodefisiensi** : Kelemahan sistem imun

Pemahaman sistem imun sangat penting dalam diagnosis dan terapi berbagai penyakit (Abbas et al., 2021).

6. Perkembangan Terkini Sistem Imun

Perkembangan imunologi modern menunjukkan bahwa sistem imun tidak hanya bersifat protektif, tetapi juga adaptif terhadap lingkungan dan dipengaruhi oleh faktor genetik, mikrobiota, serta gaya hidup.

Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa sistem imun memiliki hubungan erat dengan :

- a. Mikrobioma usus
- b. Sistem saraf (neuroimunologi)
- c. Metabolisme (imunometabolisme)

Pendekatan ini membuka peluang baru dalam terapi berbasis imun (Lei & Davis, 2025).

E. Ruang Lingkup Imunologi Medis

Imunologi medis memiliki ruang lingkup yang sangat luas karena sistem imun terlibat dalam hampir seluruh proses fisiologis dan patologis dalam tubuh manusia. Ruang lingkup ini mencakup pemahaman mekanisme dasar pertahanan tubuh, interaksi dengan patogen, serta peran sistem imun dalam berbagai penyakit dan terapi modern. Dalam praktik klinis, imunologi menjadi dasar penting dalam diagnosis, pengobatan, dan pencegahan penyakit (Abbas et al., 2021).

Secara umum, ruang lingkup imunologi medis dapat dibagi menjadi beberapa bidang utama sebagai berikut :

1. Imunologi Infeksi

Imunologi infeksi mempelajari interaksi antara sistem imun dan agen infeksi seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Sistem imun berperan dalam mengenali, menghambat, dan mengeliminasi patogen melalui mekanisme innate dan adaptif.

Respon imun terhadap infeksi melibatkan :

- a. Aktivasi sel fagosit
- b. Produksi antibodi
- c. Aktivasi sel T sitotoksik
- d. Pelepasan sitokin proinflamasi

Kegagalan respon imun dapat menyebabkan infeksi kronis atau penyebaran penyakit, sedangkan respon yang berlebihan dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Murphy & Weaver, 2022).

2. Immunopatologi

Imunopatologi adalah cabang imunologi yang mempelajari kerusakan jaringan akibat respon imun yang tidak normal atau berlebihan.

Contohnya meliputi :

- a. Inflamasi kronis
- b. Kerusakan jaringan akibat infeksi
- c. Reaksi imun yang tidak terkendali

Imunopatologi penting untuk memahami bagaimana sistem imun yang seharusnya melindungi tubuh justru dapat menyebabkan penyakit (Luthfianto et al., 2023).

3. Autoimunitas

Autoimunitas merupakan kondisi di mana sistem imun kehilangan toleransi terhadap antigen diri (self-antigen) dan menyerang jaringan tubuh sendiri.

Mekanisme autoimunitas meliputi :

- a. Aktivasi limfosit autoreaktif
- b. Produksi autoantibodi
- c. Inflamasi kronis

Contoh penyakit autoimun :

- a. Lupus eritematosus sistemik
- b. Rheumatoid arthritis
- c. Diabetes melitus tipe 1

Faktor penyebab autoimunitas meliputi faktor genetik, lingkungan, dan infeksi (Abbas et al., 2021).

4. Hipersensitivitas (Alergi)

Hipersensitivitas adalah respon imun yang berlebihan terhadap antigen yang sebenarnya tidak berbahaya (alergen).

Klasifikasi hipersensitivitas :

- a. **Tipe I:** reaksi alergi cepat (IgE-mediated)
- b. **Tipe II:** reaksi sitotoksik
- c. **Tipe III:** kompleks imun
- d. **Tipe IV:** reaksi tertunda oleh sel T

Reaksi hipersensitivitas dapat menyebabkan berbagai kondisi klinis, mulai dari alergi ringan hingga anafilaksis yang mengancam nyawa (Guli & Ardiputra, 2025).

5. Immunodefisiensi

Imunodefisiensi adalah kondisi di mana sistem imun tidak berfungsi secara optimal, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.

Jenis imunodefisiensi :

- a. **Primer (kongenital)** : akibat kelainan genetik
- b. **Sekunder (didapat)** : akibat infeksi (misalnya HIV), malnutrisi, atau terapi immunosupresif

Pasien dengan imunodefisiensi sering mengalami infeksi berulang dan sulit sembuh (Murphy & Weaver, 2022).

6. Immunologi Kanker (Tumor Immunology)

Imunologi kanker mempelajari bagaimana sistem imun mengenali dan merespon sel tumor. Sistem imun memiliki kemampuan untuk mendeteksi sel abnormal melalui mekanisme *immune surveillance*.

Namun, sel kanker dapat menghindari sistem imun melalui berbagai mekanisme, seperti :

- a. Menurunkan ekspresi antigen
- b. Menghambat aktivasi sel T
- c. Menghasilkan faktor immunosupresif

Pemahaman ini menjadi dasar pengembangan imunoterapi kanker (Abbas et al., 2021).

7. Immunologi Vaksin

Imunologi vaksin mempelajari bagaimana vaksin merangsang sistem imun untuk membentuk memori imunologis tanpa menyebabkan penyakit.

Jenis vaksin :

- a. Vaksin hidup dilemahkan
- b. Vaksin inaktif
- c. Vaksin subunit
- d. Vaksin berbasis mRNA

Vaksin merupakan salah satu intervensi paling efektif dalam pencegahan penyakit infeksi (Panggayuh & Sudiwati, 2025).

8. Imunologi Transplantasi

Imunologi transplantasi mempelajari respon imun terhadap jaringan atau organ yang ditransplantasikan.

Masalah utama :

- a. Penolakan transplantasi (rejection)
- b. Ketidakcocokan antigen HLA

Untuk mencegah penolakan, digunakan terapi immunosupresif yang menghambat respon imun (Murphy & Weaver, 2022).

9. Imunoterapi

Imunoterapi merupakan penerapan imunologi dalam pengobatan penyakit dengan memodulasi sistem imun.

Jenis imunoterapi :

- a. Antibodi monoklonal
- b. Terapi sel T (CAR-T)
- c. Checkpoint inhibitors
- d. Sitokin terapi

Imunoterapi menjadi pendekatan revolusioner dalam pengobatan kanker dan penyakit kronis (Abbas et al., 2021).

F. Imunologi Molekuler dan Teknologi Modern

Perkembangan teknologi telah memperluas ruang lingkup imunologi ke tingkat molekuler, termasuk :

1. Studi gen dan protein sistem imun
2. Analisis interaksi antigen-antibodi
3. Teknologi diagnostik seperti ELISA dan flow cytometry

Pendekatan ini memungkinkan diagnosis dan terapi yang lebih akurat dan personal (Lei & Davis, 2025).

G. Imunologi dalam Kesehatan Masyarakat

Imunologi juga memiliki peran penting dalam skala populasi, antara lain :

1. Program imunisasi
2. Pengendalian wabah penyakit
3. Studi epidemiologi imunologi

Pemahaman imunologi sangat penting dalam menghadapi pandemi dan penyakit menular global (Widianingsih, 2025).

H. Integrasi Imunologi dengan Ilmu Lain

Imunologi medis saat ini terintegrasi dengan berbagai bidang lain, seperti :

1. Mikrobiologi
2. Genetika
3. Farmakologi
4. Bioinformatika

Integrasi ini menghasilkan pendekatan baru seperti *precision medicine*, di mana terapi disesuaikan dengan profil imun individu pasien (Lei & Davis, 2025).

I. Kesimpulan

Imunologi medis merupakan disiplin ilmu yang mempelajari sistem kekebalan tubuh secara komprehensif, mencakup struktur, fungsi, dan mekanisme respon terhadap antigen baik dalam kondisi normal maupun patologis (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021). Sistem imun adalah jaringan kompleks yang terdiri atas organ limfoid, sel imun, dan molekul efektor yang bekerja secara terkoordinasi untuk mempertahankan homeostasis tubuh dan melindungi dari serangan patogen seperti bakteri, virus, jamur, serta parasit (Kaunang et al., 2024).

Fungsi utama sistem imun meliputi pengenalan antigen asing, eliminasi dan netralisasi patogen, serta pembentukan memori imunologis yang memungkinkan respon imun yang cepat dan efektif pada paparan ulang (Panggayuh & Sudiwati, 2025). Interaksi dinamis antara imunitas bawaan (innate immunity) dan imunitas adaptif merupakan landasan dasar bagaimana tubuh bereaksi terhadap ancaman eksternal dan internal secara spesifik dan terkontrol (Murphy & Weaver, 2022).

Perkembangan imunologi modern sangat pesat dan telah melampaui konsep klasik pertahanan terhadap penyakit infeksi. Saat ini, imunologi memiliki peran krusial dalam bidang klinis

dan terapeutik seperti imunoterapi kanker, pengembangan vaksin berbasis molekuler (termasuk vaksin mRNA), serta pendekatan presisi dalam pengobatan (precision medicine) yang memanfaatkan profil imun pasien untuk menentukan terapi yang paling efektif (Yang, 2025; Lei & Davis, 2025).

Ruang lingkup imunologi medis mencakup berbagai subbidang penting, antara lain imunologi infeksi, imunopatologi, autoimunitas, alergi dan hipersensitivitas, imunodefisiensi, imunologi transplantasi, serta imunologi tumor dan terapi berbasis sistem imun (Abbas, Lichtman & Pillai, 2021; Guli & Ardiputra, 2025). Masing-masing subbidang ini tidak hanya penting dalam memahami etiologi penyakit tetapi juga dalam merancang strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif serta aman.

Imunologi juga memainkan peran sentral dalam kesehatan masyarakat melalui pengembangan dan penerapan program imunisasi untuk pencegahan penyakit menular, serta dalam respon terhadap wabah dan pandemi global. Integrasi ilmu imunologi dengan teknologi seperti imunogenomik, bioinformatika, dan kecerdasan buatan juga menawarkan peluang baru dalam memahami variasi respon imun antar individu dan populasi (Lei & Davis, 2025).

Dengan pemahaman yang semakin mendalam dan multidisipliner, imunologi medis kini menjadi fondasi penting dalam ilmu kesehatan modern, mendukung praktik klinis dari diagnosis hingga terapi, serta dari pencegahan penyakit hingga pengembangan vaksin generasi baru (Widianingsih, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. & Pillai, S. (2021) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Aung, A. & Irvine, D.J. (2024) 'Modulating antigen availability in lymphoid organs to shape the humoral immune response to vaccines', *The Journal of Immunology*, 212(2), pp. 171–178.
- Ayaz, F., Bhor, V. & Hoonjan, M. (2024) 'Inaugural editorial of Discover Immunity', *Discover Immunity*, 1(1). <https://doi.org/10.1007/s44368-024-00003-2>
- Guli, M.M. & Ardiputra, M.A. (2025) *Buku Referensi Pengantar Immunologi*. Indramayu: Penerbit Adab.
- Kaunang, W.P.J., Rompas, S. & Mandang, J. (2024) *Sistem Imun: Immunologi Secara Umum*. Manado: Universitas Sam Ratulangi Press.
- Lei, Y. & Davis, M.M. (2025) 'Systems human immunology and AI: immune setpoint and immune health', *Annual Review of Immunology*, 43, pp. 1–25.
- Luthfianto, D., Pratiwi, R. & Hidayat, T. (2023) *Buku Ajar Immunologi*. Yogyakarta: Science Techno Direct.
- Murphy, K. & Weaver, C. (2022) *Janeway's Immunobiology*. 10th edn. New York: Garland Science.
- Panggayuh, A. & Sudiwati, N.L.P.E. (2025) *Imunologi*. Denpasar: P4I (Pusat Penelitian dan Pengabdian Indonesia).
- Rtiy, Y. (2025) 'Immune system unveiled and an exploration of the intricacies of immunology', *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 14(1), pp. 1–2.
- Silverstein, A.M. (2020) *A History of Immunology*. 3rd edn. London: Academic Press.
- Sobral, M.C. & Mooney, D.J. (2024) 'Materials-based approaches for cancer vaccination', *The Journal of Immunology*, 212(2), pp. 179–187.

- Wang, C., Zhou, X., Wang, M. & Chen, X. (2021) 'The impact of SARS-CoV-2 on the human immune system and microbiome', *Immunology*, 3(1), pp. 14-21. <https://doi.org/10.1097/IM9.0000000000000045>
- Widianingsih, M. (2025) *Konsep Dasar Immunologi: Karya Buku dan Jurnal Indonesia*. Bandung: CV. Karya Buku Indonesia.
- Yang, O.O. (2025) 'The immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Overview of lessons learned in the first 5 years', *The Journal of Immunology*, 214(6), pp. 1095-1104. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf033>

BAB 2

SISTEM IMUN DAN HOMEOSTASIS PERTAHANAN TUBUH

apt, Besse Hardianti, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D

A. Pendahuluan

Sistem kekebalan tubuh merupakan jaringan kompleks yang terdiri dari sel, jaringan, dan organ yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari patogen berbahaya, termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit. Sistem ini berfungsi sebagai mekanisme pertahanan utama tubuh, melindunginya dari penyerang eksternal sekaligus menjaga kestabilan internal. Di sisi lain, homeostasis mengacu pada kemampuan tubuh untuk mengatur lingkungan internalnya dan mempertahankan keadaan yang stabil dan seimbang meskipun terjadi perubahan pada kondisi eksternal. Bersama-sama, sistem kekebalan tubuh dan homeostasis sangat penting untuk menjaga kesehatan dan memastikan fungsi tubuh manusia yang optimal Marques, r. E., et al. (2016).

Sistem kekebalan tubuh dan homeostasis bukanlah proses yang terpisah; sebaliknya, keduanya saling terkait erat. Sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis dengan merespons gangguan seperti infeksi, cedera, dan faktor stres lingkungan. Misalnya, ketika tubuh menghadapi patogen, sistem kekebalan tubuh mengaktifkan serangkaian respons seluler dan molekuler untuk menetralkan ancaman tersebut. Pada saat yang sama, sistem kekebalan bekerja untuk memulihkan keseimbangan pada jaringan dan organ yang terkena dampak, memastikan bahwa lingkungan

internal tubuh tetap stabil. Hubungan yang rumit ini menyoroti pentingnya memahami bagaimana respons kekebalan dan mekanisme homeostasis bekerja sama untuk menjaga kesehatan. Han, L., et al. (2025).

Buku ini bertujuan untuk mengkaji komponen, mekanisme, interaksi, serta gangguan yang berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh dan mekanisme pertahanan homeostasis. Dengan mengkaji topik-topik ini secara mendalam, tujuan makalah ini adalah untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai cara kerja sistem-sistem tersebut, baik secara individual maupun kolaboratif. Selain itu, makalah ini juga akan membahas tantangan yang ditimbulkan oleh gangguan terkait kekebalan tubuh, termasuk penyakit autoimun, defisiensi imun, dan peradangan kronis, yang dapat mengganggu homeostasis dan berakibat pada masalah kesehatan yang serius.

Sistem kekebalan tubuh dan mekanisme pertahanan homeostasisnya memegang peranan penting bagi kesehatan manusia; namun, interaksi kompleks di antara keduanya serta kerentanan terhadap gangguan menimbulkan tantangan yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Dengan mengkaji topik-topik ini, kita dapat memperoleh wawasan berharga mengenai mekanisme yang melindungi dan mempertahankan tubuh manusia, sehingga membuka jalan bagi kemajuan dalam penelitian medis dan strategi pengobatan.

B. Komponen Utama Sistem Kekebalan Tubuh

Sistem kekebalan tubuh merupakan jaringan kompleks yang terdiri dari sel, jaringan, dan organ yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari patogen berbahaya, seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Sistem ini merupakan bagian yang tak terpisahkan dari fisiologi manusia, dan perannya dalam menjaga kesehatan tidak dapat diremehkan. Bagian ini membahas komponen utama sistem kekebalan tubuh, dengan fokus pada dua cabang utamanya: kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Dengan menganalisis fungsi, struktur, dan

interaksinya, kami bertujuan untuk memberikan pemahaman mendalam tentang bagaimana sistem-sistem ini secara kolektif melindungi tubuh dan menjaga kesehatan.

Sistem kekebalan tubuh secara umum dibagi menjadi dua cabang: kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif, yang masing-masing memainkan peran yang berbeda namun saling melengkapi dalam melindungi tubuh dari patogen. Kekebalan bawaan sering disebut sebagai garis pertahanan pertama tubuh. Kekebalan ini bersifat nonspesifik, artinya ia merespons patogen secara umum, tanpa memandang jenisnya. Di sisi lain, kekebalan adaptif bersifat sangat spesifik dan mengembangkan respons yang ditargetkan terhadap patogen tertentu, termasuk kemampuan untuk “mengingat” patogen tersebut guna respons yang lebih cepat di masa depan.

Imunitas bawaan adalah mekanisme respons instan tubuh terhadap patogen yang menyerang. Mekanisme ini bergantung pada penghalang fisik, komponen seluler, dan sinyal molekuler untuk mencegah infeksi serta menghilangkan zat asing. Sebagaimana dinyatakan oleh Marques dkk. (2016), imunitas bawaan memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis, terutama melalui interaksinya dengan imunitas adaptif serta kemampuannya untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan.

Salah satu ciri khas sistem kekebalan bawaan adalah ketergantungannya pada penghalang fisik, yang berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap patogen. Kulit, sebagai organ terbesar dalam tubuh manusia, berperan sebagai perisai yang tak dapat ditembus yang mencegah mikroba masuk. Struktur berlapis-lapisnya, ditambah dengan sekresi peptida antimikroba dan minyak, menciptakan lingkungan yang tidak ramah bagi patogen. Demikian pula, selaput lendir yang melapisi saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan saluran kemih-genital menjebak dan menghilangkan mikroorganisme berbahaya. Menurut Nguyen dan Soulika (2019), kulit dan selaput lendir bukan hanya penghalang pasif; keduanya secara

aktif menghasilkan sinyal kekebalan, seperti sitokin dan kemokin, untuk merekrut sel-sel kekebalan selama serangan.

Ketika patogen menembus penghalang fisik, komponen seluler sistem kekebalan bawaan pun teraktivasi. Makrofag, neutrofil, dan sel pembunuh alami (NK) termasuk di antara pemain utamanya. Makrofag, yang sering disebut sebagai “fagosit profesional,” menelan dan mencerna patogen sambil melepaskan sitokin untuk memberi sinyal kepada sel-sel kekebalan lainnya. Neutrofil, jenis sel darah putih yang paling banyak, adalah penanggap cepat yang bermigrasi ke lokasi infeksi dan menelan penyerang. Sel NK, sebagaimana disoroti oleh Antonangeli dkk. (2021), memiliki kemampuan unik untuk mengidentifikasi dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus serta sel tumor tanpa sensitisasi sebelumnya.

Melengkapi pertahanan seluler ini adalah sinyal molekuler dan faktor-faktor terlarut, seperti sistem komplemen dan sitokin. Sistem komplemen terdiri dari sekelompok protein yang memfasilitasi penghancuran patogen melalui opsonisasi, peradangan, dan lisis langsung. Sitokin, termasuk interleukin dan interferon, bertindak sebagai pembawa pesan yang mengoordinasikan respons imun dengan mengatur peradangan, rekrutmen sel, serta komunikasi antara sistem imun bawaan dan adaptif (Sattler, 2017).

Meskipun kekebalan bawaan memberikan respons yang cepat dan menyeluruh, kekebalan adaptif menawarkan ketepatan dan memori, sehingga memastikan perlindungan jangka panjang terhadap patogen tertentu. Kekebalan adaptif dimediasi oleh limfosit, termasuk sel T dan sel B, serta produksi antibodi.

Sel T merupakan komponen utama dari kekebalan adaptif, yang bertanggung jawab atas respons kekebalan seluler. Ada dua jenis utama sel T: sel T pembantu (CD4+) dan sel T sitotoksik (CD8+). Sel T pembantu membantu sel-sel imun lainnya dengan melepaskan sitokin yang meningkatkan aktivitas mereka, sedangkan sel T sitotoksik secara langsung membunuh sel-sel yang terinfeksi atau abnormal. Sebagaimana

dibahas oleh Delgado dan Gonzalez-Rey (2017), sel T juga berinteraksi dengan sistem neuroendokrin untuk mengatur respons imun dan menjaga homeostasis.

Sel B bertanggung jawab atas kekebalan humoral, yang melibatkan produksi antibodi. Saat berhadapan dengan patogen, sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma, yang mengeluarkan antibodi spesifik yang menargetkan patogen tersebut. Antibodi menetralkan patogen dengan mengikatnya dan menandainya agar dihancurkan oleh sel-sel kekebalan lainnya. Selain itu, sebagian sel B berubah menjadi sel B memori, sehingga memungkinkan produksi antibodi yang cepat saat kembali berhadapan dengan patogen yang sama (Belkaid & Harrison, 2017).

Salah satu ciri khas sistem kekebalan adaptif adalah kemampuannya untuk “mengingat” patogen. Sel T dan sel B memori tetap bertahan lama setelah infeksi awal, sehingga memungkinkan sistem kekebalan untuk memberikan respons yang lebih cepat dan lebih kuat saat terpapar di masa mendatang. Kekhususan dan memori inilah yang menjadi dasar vaksinasi, yang melatih sistem kekebalan adaptif untuk mengenali dan melawan patogen tertentu (Skrajnowska & Bobrowska-Korczak, 2019).

Meskipun kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif memiliki peran yang berbeda, fungsi keduanya saling terkait erat. Kekebalan bawaan bertindak sebagai penanggap awal, yang menahan infeksi dan memberi sinyal kepada respons kekebalan adaptif. Kekebalan adaptif, pada gilirannya, menyingkapkan patogen dan memberikan perlindungan jangka panjang. Sebagaimana ditekankan oleh Marques dkk. (2016), interaksi antara kedua sistem ini sangat penting untuk menjaga kesehatan dan stabilitas, serta memastikan bahwa sistem kekebalan bekerja sebagai satu kesatuan yang utuh.

Sitokin berfungsi sebagai media komunikasi utama antara kekebalan bawaan dan adaptif. Misalnya, selama infeksi, makrofag melepaskan interleukin-12 (IL-12), yang mengaktifkan sel T untuk memulai respons adaptif. Demikian pula, interferon

yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi meningkatkan aktivitas sel NK dan sel T sitotoksik. Komunikasi dua arah ini memastikan respons kekebalan yang terkoordinasi dan efektif (Lloyd & Marsland, 2017).

Sistem kekebalan tubuh tidak bekerja secara terpisah; sistem ini bekerja sama dengan sistem fisiologis lainnya, seperti sistem saraf dan endokrin, untuk menjaga homeostasis. Sebagai contoh, sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) memodulasi aktivitas kekebalan melalui pelepasan hormon stres seperti kortisol, yang mengatur peradangan dan aktivitas sel kekebalan. Delgado dan Gonzalez-Rey (2017) menyoroti pentingnya integrasi ini dalam mencegah aktivasi berlebihan sistem kekebalan dan menjaga keseimbangan.

Mikrobiota manusia, yang terdiri dari triliunan mikroorganisme yang hidup di usus, kulit, dan jaringan lain, memainkan peran penting dalam modulasi sistem kekebalan. Sinyal yang dihasilkan oleh mikrobiota memengaruhi respons kekebalan bawaan maupun adaptif, mengatur ambang batas aktivasi kekebalan, dan mendorong toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya. Belkaid dan Harrison (2017) menekankan pentingnya mikrobiota dalam membentuk sistem kekebalan dan menjaga homeostasis.

Sifat saling melengkapi antara kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif menegaskan pentingnya kedua sistem tersebut secara bersama-sama dalam menjaga kesehatan. Sementara kekebalan bawaan memberikan perlindungan langsung, kekebalan adaptif memastikan pertahanan jangka panjang dan ketepatan. Setiap gangguan pada keseimbangan atau komunikasi antara kedua sistem ini dapat menyebabkan gangguan kekebalan, seperti penyakit autoimun, defisiensi imun, atau peradangan kronis (Swirski & Nahrendorf, 2018).

Singkatnya, dua cabang utama sistem kekebalan tubuh, yaitu kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif, bekerja sama untuk melindungi tubuh dari patogen dan menjaga kesehatan. Kekebalan bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama, yang mengandalkan penghalang fisik, komponen seluler, dan

sinyal molekuler untuk mencegah infeksi. Kekebalan adaptif memberikan spesifisitas dan memori, yang menargetkan patogen dengan tepat dan memastikan perlindungan jangka panjang. Interaksi antara sistem-sistem ini, ditambah dengan integrasinya dengan sistem fisiologis lain dan mikrobiota, menyoroti pentingnya sistem tersebut dalam menjaga homeostasis. Seiring penelitian terus mengungkap kompleksitas sistem kekebalan tubuh, pemahaman yang lebih mendalam tentang komponen dan interaksinya menjanjikan kemajuan ilmu kedokteran dan peningkatan kesehatan manusia.

C. Mekanisme Pertahanan Homeostasis

Tubuh manusia merupakan keajaiban yang sangat kompleks, dilengkapi dengan sistem-sistem rumit yang dirancang untuk menjaga stabilitas dan fungsi meskipun terjadi perubahan internal dan eksternal yang terus-menerus. Keseimbangan ini, yang dikenal sebagai homeostasis, sangat mendasar bagi kelangsungan hidup dan kesehatan. Inti dari homeostasis adalah sistem kekebalan tubuh, yang memainkan peran penting dalam mengatur proses seluler dan molekuler yang membantu menjaga keseimbangan. Sistem kekebalan tubuh beroperasi melalui serangkaian mekanisme yang diatur dengan ketat untuk mengawasi suhu tubuh, keseimbangan pH, keseimbangan cairan, dan parameter fisiologis penting lainnya. Bagian ini membahas mekanisme pertahanan homeostasis, mengeksplorasi proses seluler dan molekuler, sistem umpan balik, serta integrasi respons kekebalan dengan sistem fisiologis lainnya.

D. Interaksi di Dalam Sistem Kekebalan Tubuh

Sistem kekebalan tubuh merupakan jaringan proses biologis yang rumit yang melindungi tubuh dari patogen berbahaya dan menjaga kestabilan internal, yang juga dikenal sebagai homeostasis. Proses-proses ini tidak terjadi secara terpisah; sebaliknya, proses-proses tersebut bergantung pada interaksi dinamis di dalam dan di antara berbagai komponen

sistem kekebalan tubuh. Untuk memahami kompleksitas penuh dari interaksi ini, kita harus mengeksplorasi komunikasi antara kekebalan bawaan dan adaptif, peran sitokin dan jalur pensinyalan dalam memediasi respons imun, serta pengaruh faktor eksternal seperti mikrobiota dan rangsangan lingkungan.

E. Gangguan pada Mekanisme Pertahanan Homeostasis

Sistem kekebalan tubuh merupakan landasan kesehatan manusia, yang berfungsi sebagai jaringan kompleks sel, jaringan, dan molekul yang melindungi tubuh dari patogen sekaligus menjaga kestabilan internal. Namun, ketika sistem ini mengalami gangguan, konsekuensinya bisa sangat parah, yang menyebabkan berbagai gangguan yang mengganggu homeostasis. Bagian ini membahas tiga kategori utama gangguan terkait kekebalan: penyakit autoimun, gangguan defisiensi imun, dan peradangan kronis. Dengan mengeksplorasi penyebab, contoh, dan dampaknya terhadap homeostasis, kami bertujuan untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana gangguan-gangguan ini menantang kemampuan tubuh untuk menjaga keseimbangan dan kesehatan.

F. Kesimpulan

Konsep mengenai sistem kekebalan tubuh dan mekanisme pertahanan homeostasisnya, ditemukan interaksi yang kompleks namun menarik antara berbagai komponen yang bekerja tanpa henti untuk melindungi tubuh manusia. Sistem kekebalan tubuh pada dasarnya dikategorikan menjadi dua cabang utama: kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Sistem kekebalan bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama tubuh, memanfaatkan penghalang fisik seperti kulit dan selaput lendir, bersama dengan komponen seluler seperti makrofag dan sel pembunuh alami. Elemen-elemen ini bertindak dengan cepat dan tidak spesifik untuk mencegah masuknya patogen. Sebaliknya, sistem kekebalan adaptif dicirikan oleh kemampuannya untuk mengenali patogen tertentu melalui aksi

sel T, sel B, dan antibodi. Sistem ini tidak hanya memberikan respons yang ditargetkan tetapi juga menyimpan memori dari paparan sebelumnya, sehingga meningkatkan kemampuannya untuk melawan infeksi di masa mendatang yang disebabkan oleh patogen yang sama.

Kedua cabang sistem kekebalan tubuh saling melengkapi, bekerja sama untuk memastikan tubuh tetap sehat dan stabil. Sistem bawaan langsung menanggapi ancaman, sementara sistem adaptif menyusun respons yang lebih tepat, yang mungkin membutuhkan waktu berhari-hari untuk berkembang namun sangat penting bagi perlindungan jangka panjang. Kolaborasi ini sangat penting dalam menjaga homeostasis, karena gangguan pada salah satu cabang dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan.

Selain itu, mekanisme pertahanan homeostasis sangat terkait erat dengan respons kekebalan. Homeostasis melibatkan pemeliharaan lingkungan internal yang stabil, yang mencakup pengaturan suhu tubuh, tingkat pH, dan keseimbangan cairan. Sistem kekebalan memainkan peran penting dalam proses ini, terutama selama infeksi atau cedera. Misalnya, pelepasan sitokin selama respons kekebalan dapat menyebabkan demam, yang merupakan reaksi menguntungkan yang bertujuan menciptakan lingkungan yang kurang mendukung bagi patogen. Namun, respons semacam itu harus dikendalikan dengan hati-hati, karena peradangan yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan mengganggu homeostasis.

Kami juga meneliti interaksi di dalam sistem kekebalan itu sendiri. Komunikasi antara sistem kekebalan bawaan dan adaptif sangat penting untuk respons kekebalan yang efektif. Sitokin berperan sebagai molekul sinyal yang memediasi interaksi tersebut, sehingga memungkinkan respons yang terkoordinasi terhadap patogen. Selain itu, sistem kekebalan tidak berfungsi secara terpisah; sistem ini berinteraksi dengan berbagai faktor eksternal, termasuk mikrobiota dan rangsangan lingkungan, yang dapat memengaruhi efektivitasnya serta hasil kesehatan secara keseluruhan.

Namun, sistem kekebalan tubuh bukanlah sistem yang sempurna. Kita telah membahas kerentanan mekanisme-mekanisme ini terhadap berbagai gangguan. Penyakit autoimun, seperti artritis reumatoid dan lupus, terjadi ketika sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri, yang menyebabkan peradangan kronis dan gangguan signifikan pada homeostasis. Gangguan defisiensi imun, baik yang bersifat genetik maupun didapat, seperti HIV/AIDS, mengganggu kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk berfungsi dengan baik, sehingga membuat individu rentan terhadap infeksi dan penyakit. Peradangan kronis, seperti yang telah kita catat, dapat menyebabkan masalah kesehatan yang parah, termasuk diabetes, penyakit kardiovaskular, dan kanker, yang menyoroiti pentingnya menjaga respons imun yang seimbang.

Singkatnya, komponen, mekanisme, interaksi, dan kerentanan sistem kekebalan terhadap gangguan memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan. Memahami aspek-aspek ini tidak hanya penting untuk memahami bagaimana tubuh kita mempertahankan diri dari penyakit, tetapi juga untuk mengenali konsekuensi potensial ketika sistem ini gagal.

Pemahaman terhadap sistem kekebalan tubuh dan mekanisme pertahanan homeostasisnya memiliki implikasi yang sangat besar bagi penelitian medis dan strategi pengobatan. Wawasan yang diperoleh dari studi interaksi ini dapat membuka jalan bagi pendekatan inovatif dalam memerangi penyakit, mengembangkan vaksin, dan meningkatkan hasil kesehatan secara keseluruhan. Misalnya, kemajuan dalam bidang imunologi telah membuka jalan bagi pengembangan imunoterapi, yang memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk menargetkan dan menghancurkan sel-sel kanker. Dengan memahami jalur spesifik dan interaksi seluler yang terlibat dalam respons imun, para peneliti dapat merancang terapi yang meningkatkan pertahanan alami tubuh terhadap penyakit ganas.

Selain itu, pengetahuan yang diperoleh dari penelitian mengenai gangguan sistem kekebalan tubuh sangat penting dalam pengembangan pengobatan yang ditargetkan untuk penyakit autoimun. Dengan mengidentifikasi mekanisme mendasar yang memicu kondisi-kondisi ini, para peneliti dapat menciptakan terapi yang memodulasi respons kekebalan, sehingga berpotensi mencegah sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan sehat. Pendekatan ini dapat secara signifikan meningkatkan kualitas hidup individu yang menderita penyakit autoimun kronis, sehingga memungkinkan pengelolaan kondisi mereka yang lebih baik.

Selain itu, hubungan antara sistem kekebalan tubuh dan homeostasis menggarisbawahi pentingnya tindakan pencegahan kesehatan. Faktor gaya hidup seperti pola makan, olahraga, dan manajemen stres dapat memengaruhi fungsi kekebalan tubuh dan kesehatan secara keseluruhan. Misalnya, pola makan seimbang yang kaya vitamin dan mineral mendukung kesehatan kekebalan tubuh, sementara olahraga teratur telah terbukti meningkatkan respons kekebalan tubuh. Memahami hubungan ini dapat memberdayakan individu untuk membuat pilihan gaya hidup yang tepat guna meningkatkan fungsi kekebalan tubuh dan mencegah timbulnya penyakit.

Selain itu, inisiatif kesehatan masyarakat yang bertujuan untuk mendidik masyarakat tentang sistem kekebalan tubuh dan perannya dalam kesehatan dapat memberikan dampak yang berkelanjutan. Dengan meningkatkan kesadaran tentang cara kerja vaksin, misalnya, individu mungkin akan lebih bersedia untuk berpartisipasi dalam program vaksinasi, yang pada akhirnya akan meningkatkan tingkat imunisasi dan menurunkan prevalensi penyakit menular. Pemahaman dan tindakan kolektif ini dapat menumbuhkan masyarakat yang lebih sehat, seiring dengan semakin banyaknya orang yang terlibat dalam menjaga kesehatan sistem kekebalan tubuh mereka.

Mengingat implikasi ini, jelaslah bahwa ada kebutuhan mendesak untuk penelitian berkelanjutan di bidang imunologi dan homeostasis. Seiring dengan meningkatnya pemahaman kita tentang sistem yang kompleks ini, niscaya kita akan menemukan target dan strategi terapi baru yang dapat menghasilkan pengobatan inovatif untuk berbagai macam penyakit. Potensi terobosan dalam pengembangan vaksin, pengobatan yang dipersonalisasi, dan terapi modulasi kekebalan sangatlah besar, dan para peneliti harus didorong untuk mengeksplorasi jalur ini lebih lanjut.

Seiring dengan berakhirnya pembahasan kita mengenai sistem kekebalan tubuh dan mekanisme pertahanan homeostasis, sangatlah penting untuk menekankan perlunya penelitian lebih lanjut dan kemajuan di bidang ini. Sifat sistem kekebalan tubuh yang rumit menuntut komitmen berkelanjutan dari komunitas ilmiah untuk mengungkap kompleksitasnya. Para peneliti harus didorong untuk menerapkan pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan imunologi dengan bidang lain, seperti genetika, mikrobiologi, dan biologi sistem. Upaya kolaboratif ini dapat menghasilkan pemahaman yang lebih komprehensif tentang bagaimana berbagai faktor memengaruhi respons imun dan kesehatan secara keseluruhan.

Selain itu, pendanaan untuk inisiatif penelitian yang berfokus pada gangguan sistem kekebalan tubuh sangatlah penting. Dengan mengalokasikan sumber daya untuk studi yang menyelidiki mekanisme yang mendasari penyakit autoimun, defisiensi imun, dan peradangan kronis, kita dapat mengungkap wawasan berharga yang dapat mengarah pada intervensi terapeutik baru. Peningkatan investasi dalam uji klinis juga sangat penting untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran pengobatan baru, sehingga memungkinkan penerapannya dari laboratorium ke klinik.

Selain itu, lembaga pendidikan harus memprioritaskan imunologi dalam kurikulum mereka, guna memastikan bahwa generasi ilmuwan berikutnya memiliki bekal yang memadai untuk mengatasi tantangan yang ditimbulkan oleh gangguan

sistem kekebalan tubuh. Dengan membangun landasan yang kokoh dalam bidang imunologi, kita dapat menginspirasi para siswa untuk menekuni karier di bidang penelitian dan layanan kesehatan, yang pada akhirnya akan berkontribusi pada kemajuan pemahaman kita mengenai fungsi kekebalan tubuh dan homeostasis.

Kampanye kesadaran publik sama pentingnya. Melibatkan masyarakat dalam diskusi tentang sistem kekebalan tubuh dan pentingnya menjaga kesehatan dapat memberdayakan individu untuk mengambil alih tanggung jawab atas kesejahteraan mereka. Upaya untuk membantah mitos seputar vaksin dan imunoterapi dapat mendorong penerimaan yang lebih luas terhadap langkah-langkah kesehatan krusial ini, yang pada akhirnya meningkatkan hasil kesehatan masyarakat.

Kesimpulannya, sistem kekebalan dan mekanisme pertahanan homeostasisnya sangat penting bagi kesehatan manusia. Kompleksitas interaksinya, bersama dengan kerentanannya terhadap gangguan, menghadirkan tantangan dan peluang bagi penelitian di masa depan. Dengan memprioritaskan bidang studi ini, kita dapat membuka kemungkinan baru untuk pengobatan dan pencegahan, yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup individu di seluruh dunia.

DAFTAR PUSTAKA

- Antonangeli, F., & Grimsholm, O. (2021). Cellular stress and inflammation: How the immune system drives tissue homeostasis. *Frontiers in*.
- Belkaid, Y., & Harrison, O. (2017). Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*.
- Dawgul, M. A., & Greber, K. (2017). Human host defense peptides- role in maintaining human homeostasis and pathological processes. *Current medicinal*.
- Delgado, M., & Gonzalez-Rey, E. (2017). Immune System. *Endocrine Immunology*.
- Gomez, R., & Sequeira-Lopez, M. (2018). Renin cells in homeostasis, regeneration and immune defence mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*.
- Han, L., et al. (2025). "Immune tolerance regulation is critical to immune homeostasis
- Huntington, N., & Gray, D. (2018). Immune homeostasis in health and disease. *Immunology and Cell Biology*.
- Lloyd, C., & Marsland, B. (2017). Lung homeostasis: influence of age, microbes, and the immune system. *Immunity*.
- Marques, R., & Marques, P. (2016). Exploring the homeostatic and sensory roles of the immune system. *Frontiers in*.
- Nguyen, A., & Soulika, A. (2019). The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*.
- Rankin, L., & Artis, D. (2018). Beyond host defense: emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology. *Cell*.
- Sattler, S. (2017). The role of the immune system beyond the fight against infection. *The immunology of cardiovascular homeostasis and*.

- Skrajnowska, D., & Bobrowska-Korczak, B. (2019). Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*.
- Swirski, F., & Nahrendorf, M. (2018). Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*.
- Vojdani, A., Vojdani, E., & Vojdani, C. (2020). The immune system: our body's homeland security against disease. *Integrative and functional medical*.
- Wang, S., & Qin, L. (2022). Homeostatic medicine: a strategy for exploring health and disease. *Current Medicine*.
- Zmora, N., Bashiardes, S., Levy, M., & Elinav, E. (2017). The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell metabolism*.

BAB

3

SEL DAN ORGAN SISTEM IMUN

dr. Muniroh, Sp.PK

A. Pendahuluan

Sistem imun merupakan sekumpulan sel, jaringan, dan molekul yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari berbagai penyakit akibat infeksi patogen dan penyakit lainnya (Abbas et al., 2024). Fungsi utama sistem imun adalah sebagai pertahanan terhadap infeksi dengan melindungi tubuh dari mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit, dengan cara mengenali patogen serta menghancurkannya dan mengeluarkannya dari tubuh. Sistem imun juga berfungsi sebagai pengawasan (*surveillance*) terhadap sel tubuh yang abnormal, menjaga homeostasis jaringan, dan toleransi terhadap diri sendiri (*self-tolerance*) dengan membedakan antara "*self*" dan "*non-self*" (Abbas et al., 2021). Sistem imun dibagi menjadi sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) (Janeway et al., 2001).

Role of the immune system	Implications
Defense against infections	Deficient immunity results in increased susceptibility to infections; exemplified by AIDS Vaccination boosts immune defenses and protects against infections
Defense against tumors	Potential for immunotherapy of cancer
The immune system can injure cells and induce pathologic inflammation	Immune responses are the cause of allergic, autoimmune, and other inflammatory diseases
The immune system recognizes and responds to tissue grafts and newly introduced proteins	Immune responses are barriers to transplantation and gene therapy

Gambar 3.1 Fungsi sistem imun
(Abbas et al., 2024)

B. Organ Sistem Imun

Organ sistem imun terdiri dari organ limfoid primer dan sekunder. Organ limfoid primer terdiri dari sumsum tulang dan timus, sedangkan organ limfoid sekunder terdiri dari kelenjar getah bening, limpa, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT) dan sistem limfatik (Poon & Farber, 2020).

1. Sumsum tulang (*bone marrow*)

Sumsum tulang merupakan jaringan yang menyerupai spons yang terdapat di dalam tulang. Sebagian besar sel sistem imun diproduksi dan mengalami proliferasi di tempat ini. Sel-sel tersebut kemudian bermigrasi ke organ dan jaringan lain melalui aliran darah. Pada saat lahir, banyak tulang mengandung sumsum tulang merah yang secara aktif membentuk sel-sel sistem imun. Seiring bertambahnya usia, sebagian besar sumsum tulang merah mengalami transformasi menjadi jaringan lemak. Pada usia dewasa, hanya beberapa tulang yang masih mengandung sumsum tulang merah, antara lain tulang iga (*costae*), sternum, vertebra, ujung proksimal femur serta humerus, dan pelvis (Schultz & Grieder, 1987).

Sumsum tulang merupakan jaringan hematopoietik yang berada di dalam rongga tulang dan menjadi tempat utama terjadinya hematopoiesis. Di dalam sumsum tulang terdapat *hematopoietic stem cells* (HSCs), yaitu sel punca hematopoietik yang bersifat pluripoten yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel darah seperti eritrosit, trombosit, granulosit, monosit, serta limfosit. Maturasi limfosit B hingga menjadi sel imunokompeten yang mampu mengenali antigen juga berlangsung di sumsum tulang (Abbas et al., 2024)

2. Timus

Timus merupakan organ limfoid yang terletak di belakang sternum dan di atas jantung. Organ ini menyerupai kelenjar yang mencapai perkembangan maksimal pada masa kanak-kanak, kemudian secara bertahap mengalami involusi dan digantikan oleh jaringan lemak seiring dengan bertambahnya usia. Di dalam organ ini terjadi proses maturasi limfosit T. Limfosit T berperan penting dalam mengatur dan mengoordinasikan respons imun bawaan maupun respons imun adaptif. Setelah sel matur, sel-sel limfosit T akan bersirkulasi ke seluruh tubuh dan secara kontinu memantau permukaan sel untuk mendeteksi adanya perubahan atau kelainan (Abbas et al., 2024).

3. Kelenjar getah bening

Kelenjar getah bening merupakan struktur kecil berbentuk menyerupai kacang, tersusun atas agregat jaringan limfoid berkapsul yang tersebar di sepanjang pembuluh limfatik. Organ ini berfungsi sebagai penyaring biologis dalam sistem limfatik. Berbagai sel imun di dalam kelenjar getah bening berperan menangkap dan mengenali patogen yang dipresentasikan oleh *antigen-presenting cells* (APC), terutama sel dendritik, limfosit T, dan limfosit B. Interaksi ini memicu aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi limfosit sehingga terbentuk respons imun, termasuk pembentukan antibodi spesifik oleh sistem imun humoral. Pembesaran atau nyeri pada kelenjar getah bening umumnya

menunjukkan adanya aktivasi sistem imun, misalnya sebagai respons terhadap proses infeksi atau peradangan (Poon & Farber, 2020).

Secara anatomi dan histologi, kelenjar getah bening terdiri atas beberapa bagian utama, yaitu korteks, parakorteks, dan medula. Korteks mengandung folikel limfoid dan limfosit B. Folikel dapat berkembang menjadi *germinal center*, tempat proliferasi dan diferensiasi limfosit B pada respons imun aktif. Parakorteks terutama mengandung limfosit T dan sel dendritik, tempat interaksi antara APC dan limfosit T, sedangkan medula mengandung sel plasma, makrofag, dan sinus medularis yang membantu filtrasi limfa (Abbas et al., 2024).

4. Tonsil

Tonsil merupakan bagian dari sistem imun yang berperan sebagai pertahanan awal terhadap patogen yang masuk melalui rongga mulut dan hidung dan merupakan bagian dari *mucosa-associated lymphoid tissues* (MALT). Letaknya di daerah orofaring dan nasofaring memungkinkan organ ini menangkap serta menghambat masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh. Tonsil juga mengandung banyak leukosit, terutama limfosit yang berfungsi dalam mengenali dan menghancurkan patogen (Roitt et al., 2022).

Secara anatomis, tonsil terdiri atas beberapa jenis, yaitu tonsil palatina, tonsil faringeal (adenoid), dan tonsil lingual. Keseluruhan jaringan tonsil tersebut membentuk suatu cincin limfoid di sekitar pintu masuk saluran napas dan saluran cerna atas yang dikenal sebagai cincin Waldeyer (*Waldeyer's ring*). Struktur ini berperan penting dalam sistem imun mukosa sebagai garis pertahanan pertama terhadap antigen inhalasi maupun ingestan. Selain itu, terdapat pula jaringan limfoid di dinding lateral faring yang dapat mengambil alih sebagian fungsi tonsil palatina, apabila tonsil tersebut diangkat melalui prosedur tonsilektomi (Abbas et al., 2024).

5. Limpa (*spleen*)

Limpa merupakan organ limfoid yang terletak di kuadran kiri atas abdomen, tepat di bawah diafragma, dan memiliki berbagai fungsi penting dalam sistem imun maupun hematologi. Limpa berperan sebagai tempat penyimpanan berbagai sel sistem imun yang sewaktu-waktu dapat didistribusikan ke organ lain melalui sirkulasi darah. Selain itu, sel fagosit di dalam limpa berfungsi sebagai penyaring serta menghancurkan mikroorganisme atau partikel asing yang masuk ke dalam aliran darah. Organ ini juga berfungsi dalam penghancuran eritrosit yang sudah tua atau rusak melalui proses hemolisis fisiologis. Di samping itu, limpa menjadi tempat penyimpanan dan degradasi trombosit, yaitu komponen darah yang berperan penting dalam proses hemostasis dan pembekuan darah (Janeway et al., 2001).

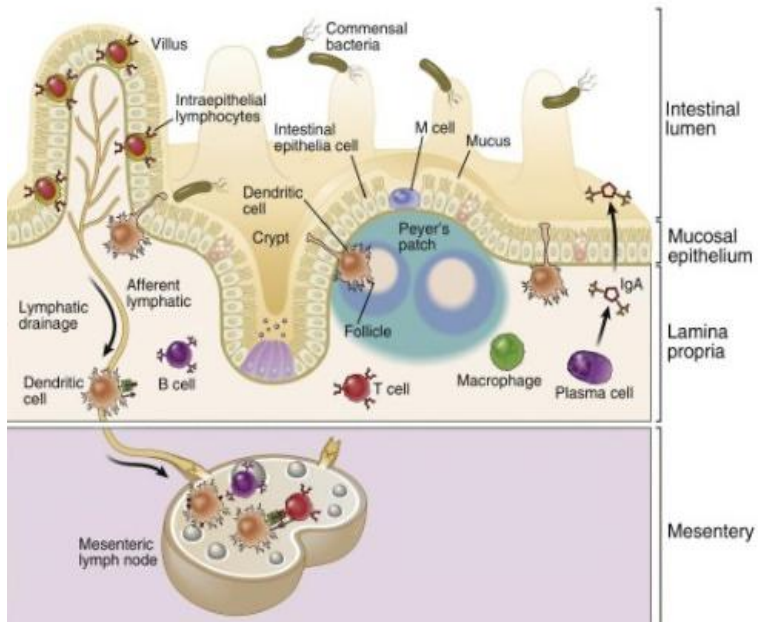
Jaringan limpa memiliki vaskularisasi yang tinggi dan konsistensi yang lunak, sehingga organ ini relatif mudah mengalami ruptur, terutama akibat trauma atau kecelakaan. Apabila limpa diangkat seluruhnya melalui prosedur splenektomi, fungsi imunologisnya sebagian besar masih dapat dikompensasi oleh organ-organ sistem imun lainnya, meskipun individu tersebut tetap memiliki peningkatan risiko terhadap infeksi tertentu (Schultz & Grieder, 1987).

Limpa terdiri dari dua komponen utama, yaitu pulpa putih (*white pulp*) dan pulpa merah (*red pulp*). Pulpa putih menjadi lokasi utama respons imun adaptif terhadap antigen dalam darah, yang mengandung limfosit T dan B. Limfosit T terutama berada pada *periarteriolar lymphoid sheath* (PALS), sedangkan limfosit B banyak terdapat dalam folikel limfoid. Pulpa merah berfungsi dalam filtrasi darah dan eliminasi eritrosit tua atau rusak. Bagian ini kaya sinusoid vaskular dan makrofag yang berperan dalam fagositosis eritrosit abnormal, mikroorganisme, serta kompleks imun dalam sirkulasi darah (Abbas et al., 2024).

6. *Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)*

Mukosa melapisi berbagai organ yang berhubungan langsung dengan dunia eksternal, seperti saluran cerna, saluran respirasi, dan saluran genitourinaria. Jaringan imun mukosa terdiri atas kumpulan limfosit, sel dendritik, makrofag, dan jaringan limfoid terorganisasi seperti tonsil, plak Peyer, serta apendiks yang berfungsi menangkap antigen yang masuk melalui permukaan mukosa dan memulai respons imun lokal. Epitel mukosa berfungsi sebagai barier fisik, menghasilkan mukus, enzim antimikroba, dan berbagai mediator imun yang membantu mencegah kolonisasi mikroorganisme patogen (Abbas et al., 2024).

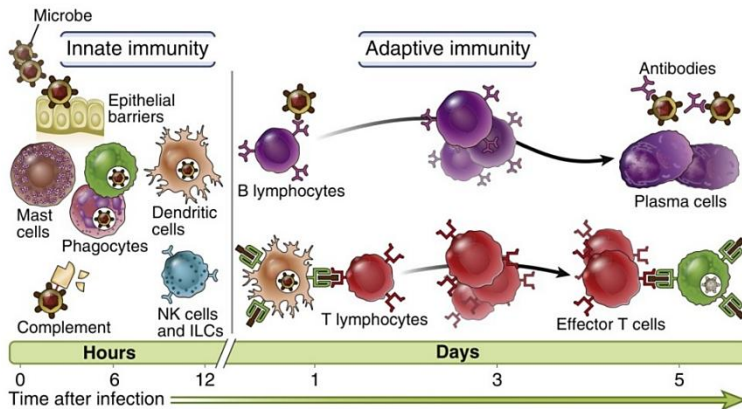
Respons imun mukosa terutama didominasi oleh produksi immunoglobulin A (IgA) sekretorik. IgA diproduksi oleh sel plasma di lamina propria dan disekresikan ke permukaan mukosa yang berfungsi menetralkan mikroorganisme dan toksin tanpa menimbulkan inflamasi berlebihan. Mukosa memiliki mekanisme toleransi imunologis untuk mencegah respons imun berlebihan terhadap antigen nonpatogen, sehingga respons protektif dan toleransi ini sangat penting untuk menjaga fungsi normal jaringan mukosa (Abbas et al., 2024).



Gambar 3.2 *Mucosa-associated lymphoid tissue*
(Abbas et al., 2024)

C. Sel Sistem Imun

Sel sistem imun terdapat pada jaringan yang berbeda dan memiliki peran yang berbeda dalam pertahanan tubuh. Limfosit merupakan komponen utama sistem imun adaptif yang bersirkulasi melalui organ limfoid maupun jaringan nonlimfoid. Sel-sel ini berperan dalam mengenali antigen asing dan menginisiasi respons imun adaptif yang spesifik terhadap patogen. Aktivasi limfosit memungkinkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel efektor yang berfungsi mengeliminasi antigen penyebab penyakit. Selain limfosit, terdapat sel-sel lain yang berperan dalam sistem imun seperti makrofag, sel dendritik, dan sel mast.



Gambar 3.3 Sel sistem imun
(Abbas et al., 2024)

1. Makrofag

Makrofag merupakan sel utama dalam sistem imun bawaan (*innate immune system*) dan menjadi komponen penting dalam garis pertahanan pertama tubuh terhadap patogen maupun sel tumor. Sel ini berfungsi melakukan fagositosis dan menghancurkan zat asing maupun mikroba. Pada saat inflamasi, fagosit yang bersirkulasi di dalam darah, akan bermigrasi menuju lokasi infeksi atau kerusakan jaringan. Sel-sel ini berfungsi menelan dan menghancurkan mikroorganisme melalui mekanisme fagositosis, sekaligus berperan dalam proses perbaikan jaringan yang rusak (Lendeckel et al., 2022).

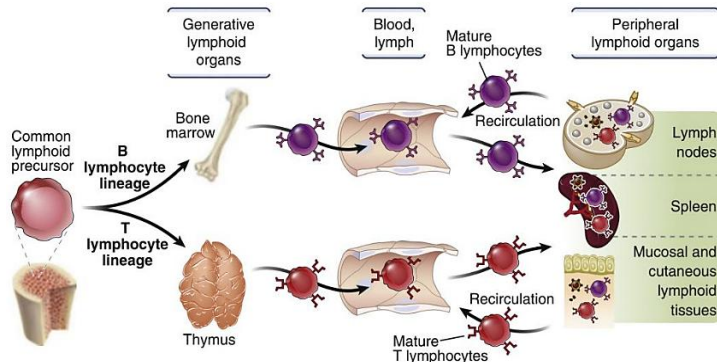
Makrofag mampu mengenali, menelan, dan menghancurkan mikroorganisme maupun sel abnormal melalui berbagai mekanisme efektor. Selain berperan sebagai fagosit, juga berfungsi sebagai *antigen-presenting cells* (APC) yang menghubungkan sistem imun bawaan dengan sistem imun adaptif melalui penyajian antigen kepada limfosit T (Lendeckel et al., 2022).

Dalam proses inflamasi dan pertahanan terhadap tumor, makrofag menggunakan berbagai jalur aktivasi dan mediator molekuler. Salah satu mekanisme penting adalah

produksi *reactive oxygen species* (ROS), yaitu molekul oksidatif reaktif yang berfungsi membunuh mikroorganisme dan sel target. ROS juga berperan sebagai mediator pensinyalan intraseluler dalam regulasi respons inflamasi. Aktivasi makrofag melibatkan berbagai jalur transduksi sinyal, terutama jalur *Toll-like receptor/Nuclear Factor-kappa B* (TLR/NF-κB). Aktivasi TLR oleh komponen mikroba akan menginduksi aktivasi NF-κB, yang selanjutnya mengatur ekspresi berbagai gen proinflamasi, sitokin, dan mediator imun lainnya (Lendeckel et al., 2022).

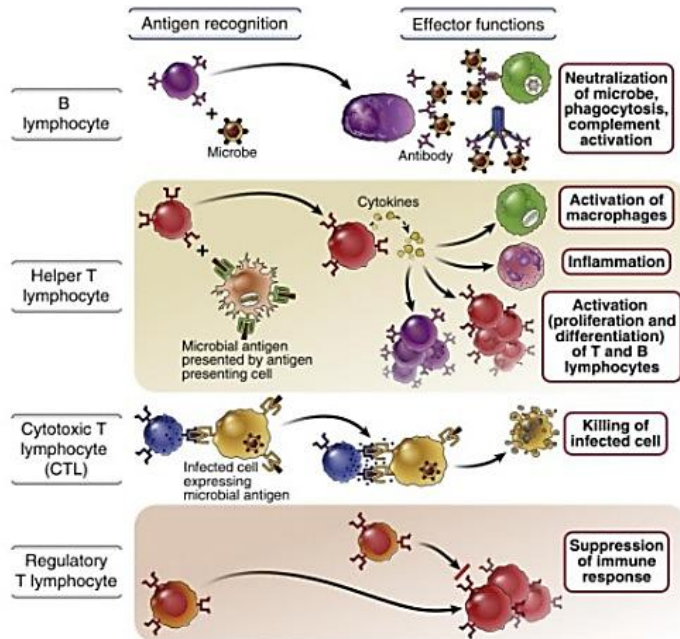
2. Limfosit T

Limfosit merupakan komponen utama sistem imun adaptif yang bersirkulasi melalui organ limfoid maupun jaringan nonlimfoid. Sel-sel ini berperan dalam mengenali antigen asing dan menginisiasi respons imun adaptif yang spesifik terhadap patogen. Aktivasi limfosit memungkinkan terjadinya proliferasi serta diferensiasi sel efektor yang berfungsi mengeliminasi antigen penyebab penyakit. Limfosit merupakan satu-satunya sel yang menghasilkan reseptor yang terdistribusi secara klonal dan spesifik terhadap berbagai antigen, serta menjadi mediator utama dalam sistem imun adaptif. Pada individu sehat, jumlah limfosit diperkirakan mencapai $0,5-1 \times 10^{12}$ sel. Limfosit dibedakan berdasarkan protein permukaan sel yang dapat diidentifikasi menggunakan panel antibodi monoklonal (Abbas et al., 2024).



Gambar 3.4 Proses maturasi limfosit
(Abbas et al., 2021)

Limfosit T merupakan mediator utama imunitas seluler dan mengalami maturasi di timus. Sel ini mengenali antigen *T-cell receptor* (TCR), tetapi antigen harus dipresentasikan terlebih dahulu dalam bentuk fragmen peptida protein antigen oleh molekul *major histocompatibility complex* (MHC). Limfosit T terdiri dari *limfosit T helper* ($CD4^+$), *limfosit T sitotoksik/CTL* ($CD8^+$), dan sel T reguler (Treg). Limfosit T helper berfungsi menghasilkan sitokin yang mengaktivasi dan mengatur kerja sel imun lain, termasuk makrofag, limfosit B, dan limfosit T lainnya. Sel T helper membantu limfosit B memproduksi antibodi dan membantu fagosit menghancurkan mikroorganisme yang difagositosis. Limfosit T sitotoksik (CTL) berperan membunuh sel yang terinfeksi virus maupun sel tumor melalui induksi apoptosis, yaitu membunuh sel yang mengandung mikroorganisme intraseluler, sementara sel T regulator berfungsi mengendalikan respons imun dan mempertahankan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri untuk mencegah autoimunitas (Abbas et al., 2021).



Gambar 3.5 Limfosit T
(Abbas et al., 2021)

3. Limfosit B

Limfosit B berperan utama dalam imunitas humoral. Sel ini mengalami maturasi di sumsum tulang dan memiliki reseptor antigen spesifik pada permukaannya, yaitu *B-cell receptor* (BCR). Setelah mengenali antigen dan mendapatkan stimulasi tambahan, limfosit B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen dan sel memori B yang memungkinkan respons imun lebih cepat dan lebih kuat pada paparan antigen berikutnya. Antibodi yang diproduksi limfosit B berfungsi menetralkan mikroorganisme dan toksin, mengopsonisasi patogen untuk fagositosis, serta mengaktifasi sistem komplemen (Abbas et al., 2024)

Limfosit B mengekspresikan bentuk membran dari antibodi yang berfungsi sebagai reseptor untuk mengenali antigen dan memulai proses aktivasi sel. Antigen terlarut

maupun antigen yang terdapat pada permukaan mikroorganisme dan sel lain dapat berikatan dengan reseptor antigen limfosit B, sehingga memicu aktivasi sel B. Proses selanjutnya menyebabkan sekresi bentuk larut antibodi dengan spesifisitas antigen yang sama seperti reseptor membran (Abbas et al., 2024).

Limfosit naif merupakan limfosit matur yang telah mengekspresikan reseptor antigen spesifik, tetapi belum terpapar antigen dan belum menjalankan fungsi efekturnya untuk eliminasi antigen. Sel-sel ini akan bersirkulasi di antara organ limfoid perifer dan dapat bertahan hidup selama beberapa minggu hingga beberapa bulan sambil menunggu paparan antigen yang sesuai. Apabila limfosit naif tidak mengalami aktivasi oleh antigen, sel tersebut akan mengalami apoptosis dan digantikan oleh limfosit baru yang berasal dari organ limfoid primer. Aktivasi antigen akan memicu proliferasi dan diferensiasi limfosit naif menjadi sel efektor dan sel memori, sehingga respons imun yang terbentuk bersifat spesifik terhadap antigen pemicu. Sel efektor umumnya memiliki masa hidup yang relatif singkat dan akan mengalami kematian setelah antigen berhasil dieliminasi (Abbas et al., 2024).

Sel memori merupakan limfosit yang berasal dari limfosit yang telah teraktivasi oleh antigen, tetapi memiliki kemampuan bertahan hidup dalam jangka waktu lama meskipun tanpa keberadaan antigen. Sel-sel ini memungkinkan sistem imun memberikan respons yang lebih cepat, lebih kuat, dan lebih efektif pada paparan berikutnya, yang menjadi dasar terbentuknya memori imunologis (Abbas et al., 2024).

4. Sel dendritik

Sel dendritik merupakan sel yang berasal dari *hematopoietic stem cells* (HSCs) di sumsum tulang dan membentuk seluler. Sel dendritik dikenal sebagai *antigen-presenting cells* (APCs) yang paling efisien, paling poten, dan paling profesional dalam sistem imun yang berperan dalam

menginisiasi serta menyebarkan respons imun primer melalui aktivasi limfosit T naif. Sel ini berperan menangkap antigen, memprosesnya, dan mempresentasikan kepada limfosit untuk memulai respons imun adaptif, sehingga dikenal sebagai *antigen-presenting cells* (APC). Fungsi lainnya adalah induksi dan pemeliharaan toleransi imun pada kondisi homeostasis (Mace, 2023).

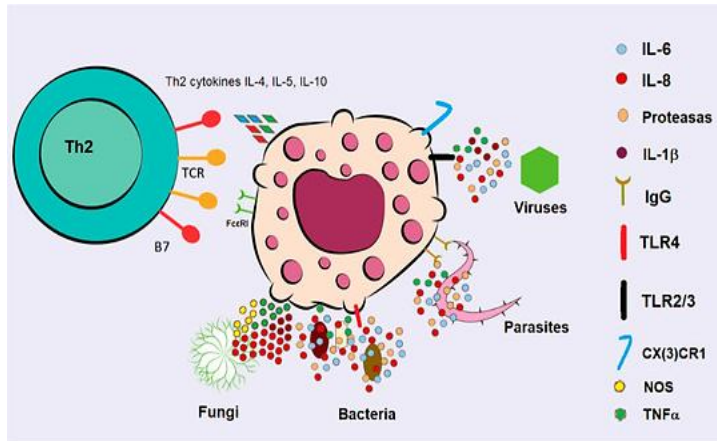
5. Sel mast

Di dalam sumsum tulang, prekursor sel mast yang berasal dari garis keturunan mieloid dikenali melalui ekspresi penanda CD34 dan CD117. Sel mast imatur meninggalkan sumsum tulang dan mengalami proses maturasi lebih lanjut di jaringan perifer setelah distimulasi oleh antigen dan sitokin. Sel mast dan basofil berasal dari progenitor yang sama, namun berbeda dengan sel mast, basofil meninggalkan sumsum tulang dalam keadaan matur sepenuhnya (Galván-Morales et al., 2025).

Proses diferensiasi sel mast bermula dari *hematopoietic stem cells* (HSCs) yang berkembang menjadi *multipotent progenitors* (MPPs), kemudian berdiferensiasi menjadi *common myeloid progenitors* (CMPs), dan selanjutnya menjadi *granulocyte progenitors* (GMPs) yang menghasilkan basofil dan sel mast (Galván-Morales et al., 2025).

Sel mast berperan dalam regulasi inflamasi dan respons imun melalui pemeliharaan homeostasis jaringan dan pemberian respons terhadap berbagai sinyal bahaya. Setelah teraktivasi, sel mast dapat melepaskan berbagai mediator proinflamasi baik secara cepat maupun tertunda, tergantung pada jenis dan intensitas stimulus yang diterima. Fungsi imunomodulator utama sel mast tergantung pada ikatan imunoglobulin E (IgE) dengan reseptor FcεRI dengan afinitas tinggi yang terdapat pada permukaan sel mast. Interaksi antara antigen dengan IgE yang terikat FcεRI merupakan mekanisme sentral aktivasi sel mast yang selanjutnya memicu proses degranulasi dan pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti histamin, protease,

sitokin, dan leukotrien yang berperan penting dalam respons alergi dan inflamasi imunologis (Galván-Morales et al., 2025).



Gambar 3.6 Sel mast
(Galván-Morales et al., 2025)

6. Natural killer (NK) cells

Natural killer (NK) cell merupakan kelompok limfosit yang berperan dalam imunitas bawaan (*innate immunity*). Sel ini mampu menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau sel neoplastik tanpa memerlukan sensitisasi antigen sebelumnya. NK cell juga menghasilkan sitokin terutama *interferon-γ* (IFN-γ) yang membantu aktivasi makrofag. Kemampuan sel NK membedakan "*self*" dan "*non-self*" serta melisis sel yang terinfeksi virus maupun sel tumor melalui reseptor yang dikodekan secara *germline*, menjadikan sel ini berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dan kesehatan tubuh (Mace, 2023).

Fungsi efektor utama sel NK meliputi pelepasan granula sitotoksik yang mengandung perforin dan granzyme untuk menginduksi apoptosis sel target, serta produksi sitokin. Biologi sel NK mencakup berbagai aspek penting, termasuk diferensiasi, maturasi, serta mekanisme akuisis dan pelaksanaan fungsi efektor. Proses diferensiasi sel NK dipengaruhi oleh berbagai sitokin dan lingkungan mikroimunologis yang menentukan kapasitas sitotoksik

maupun fungsi regulatoriknya. Gangguan fungsi atau jumlah sel NK dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi virus atau keganasan tertentu (Mace, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Abbas Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2024). *Basic Immunology: Functions and disorders of the immune system* (7th ed.). Elsevier.
- Galván-Morales, M. Á., Vizuet-de-Rueda, J. C., Montero-Vargas, J. M., & Teran, L. M. (2025). Role of Mast Cells in Human Health and Disease: Controversies and Novel Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8895. <https://doi.org/10.3390/ijms26188895>
- Janeway, C. J., Travers, P., & Walport, M. (2001). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* (5th ed.). Garland Science.
- Lendeckel, U., Venz, S., & Wolke, C. (2022). Macrophages: Shapes and functions. *Chemtexts*, 8(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>
- Mace, E. M. (2023). Human natural killer cells: Form, function, and development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(2), 371–385. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.022>
- Poon, M. M. L., & Farber, D. L. (2020). The Whole Body as the System in Systems Immunology. *iScience*, 23(9), 101509. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101509>
- Roitt, I. M., Brostoff, J., & Male, D. (2022). *Roitt's Essential Immunology* (15th ed.). Wiley-Blackwell.
- Schultz, K. T., & Grieder, F. (1987). Structure and Function of the Immune System. *Toxicologic Pathology*, 15(3), 262–264. <https://doi.org/10.1177/019262338701500301>

BAB 4

ANTIGEN, HAPTEN DAN IMUNOGENISITAS

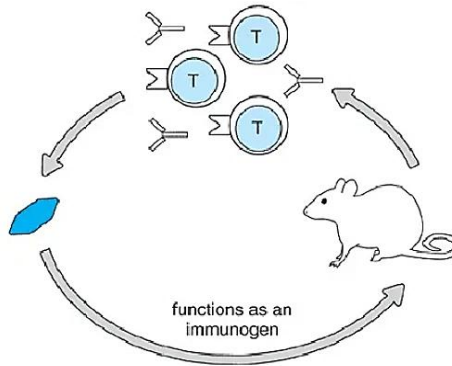
Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK., Subsp.K.V.(K)

A. Pendahuluan

Respons imun didapat muncul sebagai akibat adanya paparan dengan stimulus asing. Komponen yang memicu respons tersebut disebut sebagai “**antigen**” atau “**imunogen**”. Perbedaan kedua istilah tersebut bersifat fungsional. Imunogen adalah agen apapun yang dapat menginduksi respons imun. Antigen adalah setiap agen yang dapat mengikat secara spesifik komponen dari respons imun seperti limfosit dan antibodi. Perbedaan kedua istilah itu diperlukan karena terdapat banyak senyawa yang tidak mampu berikatan dengan komponen sistem kekebalan tubuh, namun mampu berikatan dengan komponen sistem kekebalan tubuh yang telah diinduksi secara khusus untuk melawannya. Dapat disimpulkan bahwa semua imunogen adalah antigen, tetapi tidak semua antigen harus berupa imunogen (Gambar 4.1) (Parslow *et al.*, 2001; Ertekin *et al.*, 2018).

Perbedaan ini menjadi jelas pada komponen dengan berat molekul rendah seperti antibiotik dan obat-obatan. Komponen dengan berat molekul rendah ini tidak dapat menginduksi respons imun, namun jika komponen ini berikatan dengan entitas yang lebih besar seperti protein, maka gabungan hasil keduanya akan memicu respons imun yang diarahkan terhadap berbagai bagian konjugat, termasuk komponen dengan berat molekul rendah. Komponen dengan berat molekul rendah itu

disebut sebagai “hapten”, sedangkan molekul dengan berat molekul lebih tinggi disebut sebagai “karier”. Jadi dapat disimpulkan bahwa hapten adalah komponen yang secara sendirian tidak dapat menginduksi respons imun, namun respons imun dapat diinduksi bila terjadi konjugasi antara hapten dan karier (Parslow *et al.*, 2001; Coico and Sunshine, 2015).



Gambar 4.1 Imnunogen dan antigen.

Imunogen menginduksi respons imun, antigen berfungsi sebagai target dari respons (Parslow *et al.*, 2001).

B. Imunogen dan Karakteristiknya

Kemampuan untuk membangkitkan respons imun, sifat dan intensitasnya bergantung bukan hanya pada sifat fisikokimia dari imunogen itu sendiri namun juga dipengaruhi faktor lain seperti karakteristik dari organisme yang diimunisasi, jalur kontak, dan sensitivitas metode yang digunakan untuk mendeteksi respons. Faktor yang memengaruhi imunogenisitas sangat kompleks, namun dapat dikelompokkan menjadi beberapa karakteristik (Parslow *et al.*, 2001).

Suatu zat harus memiliki tiga karakteristik untuk menjadi imunogenik yaitu (1). *foreignness*, (2). *high molecular weight*, (3). *chemical complexity* (Coico and Sunshine, 2015; Wiradharma *et al.*, 2017). Imun sistem umumnya membedakan antara *self* dan *non self*, sehingga hanya molekul yang asing terhadap *host* yang bersifat imunogenik. Sebagai contoh, albumin yang diisolasi dari serum kelinci dan disuntikkan kembali ke kelinci yang sama

atau kelinci lainnya tidak akan menimbulkan respons imun. Setiap kelinci toleran terhadap protein endogen mereka sendiri. Namun, protein yang sama bila disuntikkan ke spesies vertebrata lainnya, kemungkinan akan menimbulkan respons antibodi tergantung dari dosis antigen, cara dan frekuensi injeksi yang diberikan. Pada umumnya unsur tubuh dari seorang individu tidak bersifat imunogenik pada individu itu sendiri. Terdapat suatu kondisi khusus yang disebut kondisi autoimun dimana pada individu tertentu dapat timbul respons imun terhadap unsur tubuhnya sendiri (Coico and Sunshine, 2015).

Karakteristik lain untuk menjadi imunogenik, suatu senyawa harus memiliki berat molekul tertentu. Imunogenisitas dipengaruhi oleh ukuran molekulnya. Imunogen yang paling poten adalah protein dengan berat molekul melebihi 100.000 Dalton. Molekul kecil seperti asam amino, monosakarida dan molekul lain dengan berat molekul lebih kecil dari 10.000 Dalton, biasanya tidak imunogenik. Terdapat beberapa substansi dengan berat molekul di bawah 1000 Dalton dapat menginduksi respons imun namun pada sebagian besar kasus hanya dapat terjadi bila berikatan dengan molekul yang lebih besar, *host derived macromolecule* seperti protein. Hal ini yang menjadi mekanisme seseorang menjadi alergi terhadap logam (contoh nikel) atau obat-obatan tertentu (Parslow *et al.*, 2001).

Sifat imunogenik juga dipengaruhi oleh *chemical complexity*. Prinsip ini lebih jelas digambarkan oleh polipeptida sintetik. Homopolimer dari asam amino tunggal sangat buruk imunogenisitasnya terlepas dari ukurannya, sedangkan *copolymer* dari dua atau lebih asam amino biasanya lebih aktif. Asam amino aromatik berkontribusi lebih besar pada imunogenisitas dibanding nonaromatik residu. Dapat disimpulkan polipeptida tunggal secara acak yang mengandung tirosin lebih imunogen dibanding polipeptida tanpa tirosin dan imunogenisitas beberapa polimer secara proporsional dipengaruhi adanya tirosin. Ikatan rantai tirosin terhadap protein gelatin dengan imunogenisitas yang rendah (yang mengandung asam amino aromatik yang rendah) secara nyata

meningkatkan imunogenisitasnya. Contoh lainnya polimer lisin dengan berat molekul 30.000 Dalton jarang bersifat imunogen yang baik. Sama halnya dengan homopolimer seperti poli gamma asam glutamat (material kapsul dari *Bacillus anthracis*) dengan berat molekul 50.000 Dalton juga tidak imunogenik. Tidak adanya imunogenisitas tersebut disebabkan komponen ini walaupun berat molekulnya tinggi, namun susunan kimiawinya tidak kompleks. Bila kompleksitasnya meningkat dengan adanya ikatan pada berbagai molekul seperti dinitrofenol atau komponen berat molekul rendah lainnya (yang bila berdiri sendiri tidak bersifat imunogenik) atau ikatan dengan epsilon grup amino polilisine, maka keseluruhan makromolekul tersebut bersifat imunogenik. Respons imun yang dihasilkan ditujukan tidak hanya terhadap berat molekul rendah yang berpasangan namun juga terhadap homopolimer dengan berat molekul tinggi. Peningkatan *chemical complexity* dari suatu komponen disertai dengan peningkatan imunogenisitasnya (Coico and Sunshine, 2015).

C. Hapten

Terminologi hapten berasal dari huruf Yunani “haptein” yang artinya adalah “untuk mengencangkan/*to fasten*”. Asal hipotesis mengenai hapten berasal dari penelitian Landsteiner dan Jacobs pada tahun 1930, menggunakan bahan benzen dinitrohalogenasi peneliti berhasil melakukan sensitisasi terhadap *guinea pig* dan memperlihatkan sejauh mana sensitisasi yang diberikan berkorelasi dengan elektrofilitas pelepasan gugus halogen dan penambahan protein. Pada akhirnya peneliti dapat membuat kesimpulan bahwa sensitisasi terhadap substansi dengan berat molekul rendah tergantung ikatan dengan protein ((Thomson *et al.*, 2023).

Hapten adalah suatu komponen dengan berat molekul rendah yang tidak bersifat imunogenik tetapi dapat menjadi imunogenik jika berkonjugasi dengan suatu karier dengan berat molekul yang tinggi. Suatu imun respons dapat memunculkan ribuan senyawa kimia baik yang mempunyai berat molekul

tinggi maupun rendah (Gefen *et al.*, 2014; Coico and Sunshine, 2015).

Respons imun telah ditunjukkan terhadap semua zat biokimia yang dikenal seperti karbohidrat, lemak, protein dan asam nukleat serta obat-obatan, antibiotika, bahan tambahan makanan, kosmetik dan peptida buatan yang kecil. Immunogenisitas pada setiap kasus terpenuhi dengan adanya ketiga kriteria di atas yaitu *foreignness*, *high molecular weight* dan *chemical complexity* (Coico and Sunshine, 2015).

Sifat imunogenik juga dipengaruhi mudah tidaknya terdegradasi. Protein pada umumnya merupakan suatu imunogenik yang baik dalam struktur primer, sekunder, tersier maupun kuarternernya Suatu antigen yang membutuhkan limfosit T untuk menimbulkan suatu respons imun harus mudah didegradasi untuk dapat diproses oleh *antigen presenting cells* agar dapat terbentuk peptida yang akan dipresentasikan lewat molekul *major histocompatibility complex* (MHC) ke limfosit T. Protein merupakan jenis antigen yang mudah didegradasi, sedangkan karbohidrat merupakan molekul yang tidak dapat diproses untuk dipresentasikan kepada sel T, walaupun dapat mengaktifkan sel B tanpa bantuan sel T (Wiradharma et al., 2017).

Terdapat beberapa faktor lain yang juga menentukan immunogenisitas suatu substansi antara lain : (1). genotip seorang individu yang diimunisasi memegang peranan penting dalam timbulnya respons imun, hal ini berhubungan dengan kompleks gen MHC, (2). dosis dan cara masuknya antigen tersebut. Dosis antigen harus optimal dan biasanya memerlukan pengulangan pemberian. Cara masuknya antigen melalui subkutan merupakan cara paling kuat dalam menimbulkan respons imun karena adanya sel langerhans di kulit. Pemberian intravena akan menyebabkan antigen itu masuk ke limpa dan kemungkinan menyebabkan toleransi, namun bila dipresentasikan oleh *antigen presenting cells* (APC) maka akan menimbulkan respons imun. Pemberian antigen per oral mungkin dapat menimbulkan respons imun seperti pada pemberian vaksin polio anak atau timbul suatu toleransi (Kresno, 2010; Wiradharma et al., 2017).

D. Respons Primer dan Sekunder

Paparan awal seorang individu dengan imunogen disebut sebagai *priming immunization*. Banyak peristiwa terjadi selama fase imunisasi dasar, sel memproses antigen, memicu *antigen-specific* limfosit untuk berproliferasi dan berdiferensiasi. Subset limfosit T berinteraksi dengan subset lainnya dan menginduksi subset tersebut berdiferensiasi menjadi limfosit T dengan fungsi khusus. Limfosit T juga berinteraksi dengan limfosit B, menginduksi mereka untuk menyintesis dan menyekresi antibodi. Respons imun pertama yang terukur disebut respons primer (Abbas et al., 2014)

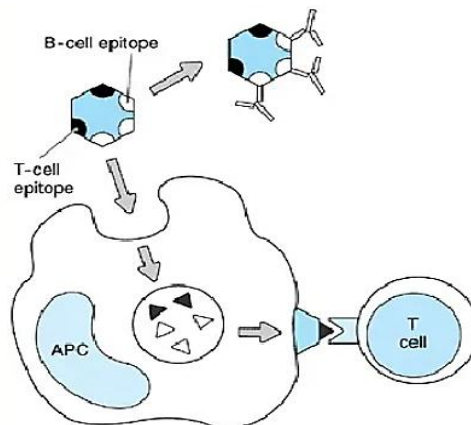
Paparan kedua dengan imunogen yang sama menghasilkan respons sekunder. Paparan kedua mungkin terjadi sesudah respons terhadap reaksi imun pertama telah mereda atau benar-benar hilang dalam kurun waktu minggu atau tahun. Respons sekunder berbeda dari respons primer pada banyak aspek. Yang paling menonjol dan relevan secara biologi adalah semakin cepat onsetnya dan semakin tinggi responsnya. Dalam artian tertentu, paparan sekunder ini bertindak seolah-olah tubuh mengingatnya bahwa pernah terpapar sebelumnya dengan imunogen yang sama. Oleh sebab itu respons sekunder ini disebut *respons memory* atau anamnestik dan limfosit B serta T yang berperan disebut sel memori (Abbas et al., 2014).

E. Antigenisitas

Suatu respons imun yang diinduksi oleh antigen akan menghasilkan antibodi atau limfosit yang bereaksi secara spesifik dengan antigen tersebut. *Antigen binding site* dari antibodi atau suatu reseptor pada limfosit mempunyai struktur yang unik yang memungkinkan kesesuaian komplementer dengan beberapa aspek struktural dari antigen spesifik tersebut. Porsi antigen untuk berikatan secara spesifik dengan *binding site* suatu antibodi atau reseptor pada limfosit disebut *antigenic determinant* atau epitop (Kresno, 2010).

Berbagai penelitian mengindikasikan bahwa ukuran dari epitop yang bergabung dengan antibodi kira-kira setara dengan 5-7 asam amino atau secara kasar sebesar $7 \times 12 \times 35 \text{ \AA}$. Dimensi ini dihitung dari penelitian yang melibatkan ikatan antibodi dengan polisakarida dan epitop peptida. Terdapat dimensi lain yang diperkirakan berhubungan dengan ukuran dari *complementary antibody combining site* yang disebut paratop. Oleh karena reseptor spesifik antigen pada sel B merupakan molekul imunoglobulin, ukuran dari epitop yang berinteraksi dengan reseptor sel B diperkirakan sekitar 5-7 residu asam amino (Coico and Sunshine, 2015).

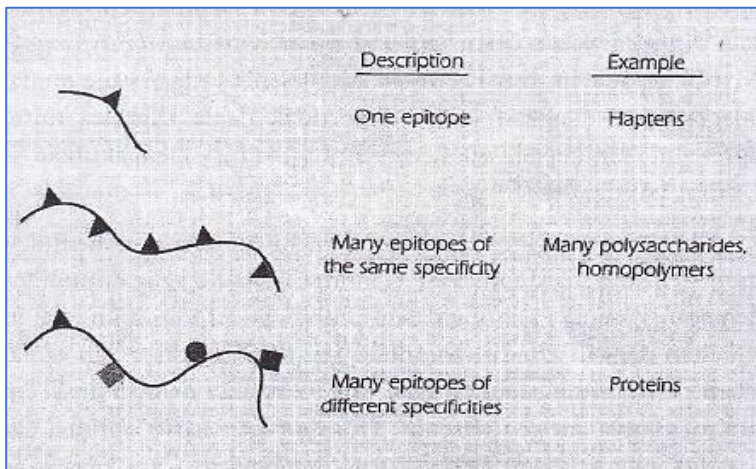
Ukuran dari epitop yang berikatan dengan sel T spesifik agak besar karena mengandung area yang berikatan dengan protein MHC dari *antigen presenting cell* (area ini disebut agretop) dan area yang berikatan dengan reseptor spesifik pada sel T membentuk kompleks trimolekul, sehingga ukuran dari epitop termasuk agretop diperkirakan sekitar 10-15 residu asam amino (Gambar 4.2) (Parslow *et al.*, 2001; Coico and Sunshine, 2015).



Gambar 4.2 Sebagian besar antigen mengandung multipel epitop. Epitop sel B (warna putih) adalah regio yang dapat berikatan dengan protein imunoglobulin. Epitop sel T (warna hitam) mengenali limfosit T hanya setelah diproses dan dipresentasikan dengan protein MHC pada permukaannya *antigen presenting cell* (APC) (Parslow *et al.*, 2001).

F. Epitop

Penggunaan istilah antigen dan epitop sering digunakan secara tumpang tindih. Epitop umumnya digunakan pada suatu area yang terdapat pada molekul yang lebih besar, dan area tersebut akan berinteraksi dengan suatu antibodi. Molekul yang besar tersebut mungkin mengandung sejumlah epitop yang identik (*multi valent*) atau sejumlah epitop dengan spesifisitas yang berbeda-beda (*multi valent multi deteminant antigen*). Nama lain dari epitop adalah *antigenic deteminant* (Kresno, 2010; Wiradharma et al., 2017). Epitop adalah deretan/sekuens dari peptida (asam amino) yang khusus terdapat di permukaan antigen tertentu, yang berikatan dengan antibodi atau penerima sel T. Epitop yang berikatan dengan antibodi disebut epitop sel B, sedangkan yang berikatan dengan sel T disebut epitop sel T (Nugraha, 2011).



Gambar 4.3 Beberapa kemungkinan struktur antigenik yang mengandung satu atau multipel epitop (Wiradharma et al., 2017)

Jika suatu peptida glukagon digunakan untuk imunisasi strain bawaan *guinea pig*, respons antibodi akan ditujukan ke setengah N terminal sedangkan respons sel T ditujukan ke setengah C terminal, yang mengindikasikan bahwa sel B dan sel T mengenali epitop yang berbeda. Sebaliknya bila peptida yang

sama digunakan untuk imunisasi *guinea pig* dengan strain bawaan yang berbeda, rekognisinya dibatalkan yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan atribut fisikokimia yang membedakan interaksi dengan sel B dan sel T. Terdapat contoh lain yang menunjukkan bahwa sel B dan sel T dapat mengenali epitop yang sama. Terlepas dari contoh-contoh yang telah dibeirkan di atas, terdapat banyak bukti yang menunjukkan sifat-sifat dari banyak epitop yang dikenali sel B berbeda dengan yang dikenali oleh sel T (Coico and Sunshine, 2015).

Sel B, dengan antibodi yang terikat pada membrannya yang berfungsi sebagai reseptor epitop, mengenali dan mengikat antigen bebas dalam larutan. Oleh karena itu epitop pada antigen harus berada di luar dari molekul, dapat diakses untuk interaksi dengan reseptor. Rantai *terminal side* dari polisakarida dan bagian yang hidrofilik dari molekul protein secara umum merupakan epitop sel B. Interaksi epitop dengan reseptor sel T memerlukan pemrosesan awal dari antigen dan keterkaitan suatu area antigen yang diproses dengan molekul MHC yang ada di permukaan *antigen presenting cell*. Secara umum antigen yang diproses tersebut adalah area hidrofobik linear internal yang mengalami denaturasi protein. Polisakarida tidak menghasilkan area seperti itu dan memang tidak diketahui mengikat atau mengaktifkan sel T. Sebaliknya, beberapa area diperoleh setelah pemrosesan protein. Polisakarida hanya mengandung epitop yang dapat dikenali oleh sel B, sedangkan protein mengandung epitop yang dapat dikenali sel B dan sel T. Antigen mungkin mempunyai karakteristik seperti yang ditampilkan pada Gambar 4.1. Antigen mungkin terdiri dari epitop tunggal (hapten) atau mempunyai berbagai variasi epitop yang sama pada beberapa molekul (polisakarida). Antigen yang paling umum (protein) mempunyai sejumlah epitop yang berbeda pada molekul yang sama (Coico and Sunshine, 2015).

G. Kelas Utama Antigen

Terdapat beberapa kelas utama antigen yaitu (1). karbohidrat, (2). lemak, (3). asam nukleat dan (4). protein. Polisakarida pada umumnya potensial sebagai antigen walaupun tidak selalu imunogenik. Polisakarida, sebagai bagian dari substansi yang lebih kompleks seperti permukaan sel, glikoprotein, memicu respons imun, yang ditujukan secara spesifik terhadap bagian polisakarida suatu molekul. Molekul polisakarida seperti sel eukariotik dan mikroorganisme dapat memicu respons imun yang mengandung antibodi. Contoh antigenisitas polisakarida adalah respons imun terkait dengan golongan darah ABO (Kresno, 2010; Coico and Sunshine, 2015)

Lemak merupakan komponen yang jarang sekali bersifat imunogenik, akan tetapi respons imun terhadap lemak dapat dibangkitkan bila lemak berkonjugasi dengan karier protein. Dalam hal ini lemak mungkin merupakan suatu hapten. Asam nukleat bersifat imunogenik lemah, namun akan menjadi imunogenik jika berkonjugasi dengan protein sebagai karier. *Deoxyribonucleic acid* (DNA) dalam keadaan aslinya biasanya tidak imunogenik pada binatang normal. Telah dilaporkan adanya respons imun terhadap asam nukleat di beberapa tempat. Contoh penting terkait asam nukleat terkait sifat antigenikny adalah munculnya anti DNA antibodi pada pasien dengan *systemic lupus erythematosus* (SLE) (Kresno, 2010; Coico and Sunshine, 2015).

Protein pada umumnya bersifat imunogenik, sehingga hampir sebagian besar respons imun adalah yang bereaksi dengan protein. Makin kompleks dan makin besar ukuran protein tersebut maka respons imun yang ditimbulkan makin besar terhadap protein tersebut. Secara umum protein merupakan antigen *multideterminant* (Kresno, 2010; Coico and Sunshine, 2015).

Respons imun didapat mengenali banyak fitur struktural dan sifat fisikokimia senyawa. Contoh terkait hal ini adalah antibodi dapat mengenali sifat struktural protein yang bermacam-macam seperti struktur primernya yaitu asam amino;

struktur sekundernya yaitu struktur rantai polipeptida; struktur tertier yaitu dibentuk dari tiga dimensi konfigurasi protein dari lipatan polipeptida, dipertahankan oleh ikatan disulfida, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik; struktur quaterner yang dibentuk dari penggabungan bagian-bagian terpisah dari molekul jika berasal lebih dari satu subunit protein (Coico and Sunshine, 2015).

H. Cross Reactivity

Immunologic cross reactivity adalah suatu kondisi dimana dua atau lebih substansi memiliki beberapa tingkat ketidakmiripan, tetapi memiliki epitop yang sama, sehingga dapat bereaksi dengan unsur-unsur imunitas yang terbentuk. Suatu antigen makromolekul dapat mengandung beberapa epitop yang berbeda, maka makromolekul ini dapat diubah tanpa merubah secara total imunogenisitas dan struktur antigeniknya. Konsep mengenai hal tersebut sangat penting terutama untuk proses imunisasi terhadap mikroorganisme yang patogen atau substansi yang sangat toksik. Suatu toksin dapat dimodifikasi sehingga tidak toksik lagi namun tetap dapat mempertahankan karakteristik imunokimiawinya, dan disebut toksoid. Jadi dapat dikatakan suatu toksoid bereaksi silang dengan toksin, sehingga sangat dimungkinkan melakukan imunisasi terhadap seorang individu dengan toksoid dan dengan demikian menginduksi respons imun pada beberapa epitop yang masih dimiliki toksoid bersama toksin aslinya, karena epitop ini belum rusak akibat modifikasi (Coico and Sunshine, 2015; Wiradharma et al., 2017).

Jika terdapat *cross reactivity immunologically* antar dua komponen, komponen tersebut memiliki satu atau lebih epitop yang sama dan respons imun terhadap satu dari komponen tersebut akan mengenali satu atau lebih epitop yang sama pada komponen yang lain dan bereaksi dengannya. Bentuk lain dari reaksi silang terlihat jika antibodi atau sel dengan spesifisitas terhadap satu ikatan epitop, biasanya lebih lemah terhadap epitop lainnya yang tidak sepenuhnya identik, tetapi mempunyai kemiripan struktural terhadap epitop pertama. Untuk

menunjukkan bahwa antigen untuk imunisasi tidak sama dari antigen yang digunakan untuk bereaksi dengan komponen imun yang diinduksi maka digunakan terminologi homolog dan heterolog. Homolog menunjukkan antigen dan imunogen adalah sama sedangkan heterolog menunjukkan bahwa substansi yang dipergunakan memicu respons imun tidak sama dengan substansi untuk bereaksi dengan produk dari respons yang dipicunya (Wiradharma et al., 2017).

Terdapat *immunologic cross reactivity* dimana kedua substansi yang bereaksi silang merupakan substansi yang tidak berhubungan satu dengan yang lainnya kecuali mempunyai satu atau lebih epitop yang sama. Substansi seperti ini disebut *heterophile antigen*. Contoh terkait hal tersebut adalah antigen (golongan darah A) manusia bereaksi dengan antiserum yang dihasilkan terhadap polisakarida kapsular pneumococcus (tipe XIV). Hal yang identik lainnya, antigen (golongan darah B) manusia bereaksi dengan antibodi terhadap strain tertentu *Escherichia coli*. Pada contoh di atas, antigen dari mikroorganisme merupakan *heterophile antigen* (Coico and Sunshine, 2015).

I. *Adjuvant*

Untuk meningkatkan respons imun pada imunogen tertentu, berbagai zat tambahan sering digunakan. *Adjuvant* adalah suatu substansi, jika dicampurkan dengan imunogen, dapat meningkatkan respons imun terhadap imunogen tersebut. Perlu dibedakan antara karier pada suatu haptén dan *adjuvant*. Haptén akan menjadi imunogenik jika berkonjugasi dengan karier; namun tidak akan menjadi imunogenik jika dicampur dengan *adjuvant*. *Adjuvant* meningkatkan respons imun terhadap imunogen tetapi tidak memberikan imunogenisitas terhadap haptén (Parslow et al., 2001).

Terdapat berbagai *adjuvant* yang digunakan secara luas. Salah satu *adjuvant* adalah *Friund's complete adjuvant* (FC4), yang mengandung emulsi *water-in-oil* dan membunuh *Mycobacterium tuberculosis* atau *M. Butyricum*. Antigen itu terdapat di fase air.

Mikroorganisme lain yang digunakan sebagai *adjuvant* yaitu BCG (*Bacille Calmette Guerin*, yang merupakan *Mycobacterium* yang dilemahkan), *Bordetella pertusis* dan *Corynebacterium parvum*. *Adjuvant* tersebut diduga melepaskan antigen secara perlahan namun secara kontinyu dan menstimulasi makrofag untuk mengambil, memproses dan mempresentasikan antigen ke sel T limfosit serta meningkatkan ekspresi *costimulatory* molekul yang sangat diperlukan untuk aktivasi sel T (Coico and Sunshine, 2015).

Adjuvant yang paling umum digunakan pada manusia adalah *alum precipitate*, suatu suspensi aluminium hidroksida tempat dimana antigen diserap. *Adjuvant* ini menyebabkan agregasi pada antigen yang terlarut dan memungkinkan pelepasan antigen secara lambat dan kontinyu. *Adjuvant* ini memiliki efek iritasi ringan yang dapat meningkatkan penyerapan dan pemrosesan antigen oleh makrofag yang kemudian menyajikan antigen tersebut ke sel T sehingga terjadi aktivasi sel T (Abbas et al., 2014; Wiradharma et al., 2017).

J. Simpulan

1. Secara imunologis, suatu komponen dapat memiliki satu atau dua dari dua atribut utama berikut ini :
 - a. Immunogenisitas : kapasitas untuk menginduksi respons imun. Immunogenisitas memerlukan sifat 1). Asing terhadap individu yang diimunisasi; 2). Memiliki berat molekul tertentu dan 3). Memiliki derajat tertentu terkait kompleksitas kimiawinya.
 - b. Antigenisitas : kemampuan untuk berikatan dengan antibodi atau sel dari sistem imun. Ikatan ini sangat spesifik; komponen imun dapat mengenali berbagai aspek fisikokimia dari penggabungan tersebut. Ikatan antara antigen dan komponen imun melibatkan beberapa gaya lemah yang bekerja dalam jarak dekat (gaya *van der Waals*, interaksi elektrostatis, interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen) namun tidak melibatkan ikatan kovalen.

2. Unit terkecil dari antigen yang dapat berikatan dengan antibodi disebut *antigenic determinant* atau epitop. Senyawa tersebut mungkin memiliki satu atau beberapa epitop yang mampu bereaksi dengan komponen imun. Respons imun melawan senyawa tersebut melibatkan produksi antibodi atau pembentukan sel dengan spesifikasi langsung terhadap sebagian besar atau seluruh epitop.
3. *Immunologic cross reactivity* menunjukkan situasi dimana dua atau lebih substansi, memiliki berbagai derajat ketidakmiripan, *share* epitop, dan dapat bereaksi dengan komponen imun secara tidak langsung yang diinduksi terhadap salah satu zat ini. Toksoid, yang merupakan hasil modifikasi dari toksin, mungkin memiliki satu atau lebih epitop yang sama dengan toksin. Imunisasi dengan toksin menyebabkan terjadinya respons imun yang dapat bereaksi tidak hanya dengan toksoid namun juga dengan toksin aslinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K. et al. (2014) *Basic Immunology. Function and Disorders of the Immune System*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Coico, R and Sunshine, G. (2015) *Immunology: A Short Course*. 4th ed. New York : Willey-Liss.
- Ertekin, Ö. et al. (2018) *Biological Activity of the Carrier as a Factor in Immunogen Design for Haptens, Molecules*, 23, p. 2977. doi: 10.3390/molecules23112977.
- Gefen, T. et al. (2014) *The effect of haptens on protein-carrier immunogenicity, Immunology*, 144(1), pp. 116–126. doi: 10.1111/imm.12356.
- Kresno, S. B. (2010) *Imunologi : Diagnosis dan prosedur Laboratorium*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Nugraha, J. (2011) *Epitope Mapping and It's Clinical Application, IJCP&ML*, 17(3), pp. 166–170.
- Parslow, T. G. et al. (2001) *Medical Immunology*. 10th ed. London: Appleton&Lange.
- Thomson, P. et al. (2023) *What's been Hapten-ing over the last 88 years ?, Medicinal Chemistry Res*, 32, pp. 1950–1971. doi: 10.1007/s00044-023-03091-1.
- Wiradharma, D. et al (2017) *Konsep Dasar Imunologi*. Edisi kedua. Jakarta: Sagung Seto.

BAB 5

ANTIBODI DAN IMUNOGLOBULIN

Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun

A. Pendahuluan

Imunoglobulin, juga dikenal sebagai antibodi, adalah protein berbentuk glikoprotein yang dibuat oleh sel plasma dan merupakan bagian penting dari sistem kekebalan adaptif. Molekul ini dapat mengenali, berikatan, dan menetralkan berbagai antigen, termasuk bakteri, virus, dan racun, dan memainkan peran penting dalam menjaga pertahanan tubuh, mengatur respons imun, dan mencegah infeksi dengan mengaktifkan bagian sistem imun lainnya (Daëron, 2024; Gu *et al.*, 2025). Antibodi dapat mengenali struktur molekuler asing dengan tingkat spesifisitas dan keragaman yang sangat tinggi. Ini memungkinkan sistem kekebalan beradaptasi untuk merespons berbagai antigen secara efektif dan selektif. Awalnya, antibodi dikenal sebagai antitoksin karena ditemukan sebagai molekul serum yang memberikan perlindungan terhadap toksin difteri, namun seiring perkembangan ilmu pengetahuan, istilah ini diperluas menjadi antibodi karena kemampuannya mengenali berbagai jenis antigen (Abbas, Lichtman and Pillai, 2021).

Dua komponen utama sistem kekebalan adaptif adalah antibodi dan reseptor antigen pada sel T; keduanya berbeda dengan molekul Major Histocompatibility Complex (MHC), yang hanya bertugas menyampaikan antigen kepada sel T. Antibodi memiliki kemampuan untuk berinteraksi secara

langsung dengan berbagai jenis antigen, termasuk molekul kecil seperti protein, lipid, polisakarida, dan lainnya. Kemampuan ini menjadikan antibodi sebagai molekul dengan rentang pengenalan antigen yang paling luas serta memiliki kekuatan ikatan (afinitas) yang tinggi dibandingkan reseptor antigen lainnya (Murphy, Weaver and Berg, 2022).

Secara klinis, antibodi memiliki signifikansi yang luas, baik dalam diagnosis (misalnya ELISA, rapid test), terapi (antibodi monoklonal), maupun pencegahan penyakit (vaksinasi). Selain itu, pembagian imunoglobulin menjadi lima kelas utama (IgG, IgA, IgM, IgE, dan IgD) menunjukkan bahwa antibodi berbeda dalam cara mereka bekerja dan tersebar di tubuh (Ishii-Watabe, 2022; Nozdracheva and Семенченко, 2023).

B. Struktur Antibodi

Antibodi atau imunoglobulin merupakan molekul protein yang tersusun atas empat rantai polipeptida dengan bentuk menyerupai huruf Y, yang terdiri dari dua rantai berat (heavy chain) dan dua rantai ringan (light chain). Keempat rantai tersebut dihubungkan oleh ikatan disulfida, sehingga menghasilkan struktur yang stabil namun tetap memiliki kelenturan dalam berikatan dengan antigen (Mojumdar *et al.*, 2024).

Setiap antibodi memiliki dua bagian utama, yaitu:

1. Fab (Fragment antigen-binding)

Bagian Fab berada pada kedua ujung “lengan” struktur Y dan berperan dalam mengenali serta mengikat antigen secara spesifik. Komponen ini mengandung daerah variabel (variable region) dengan tingkat keragaman yang tinggi, sehingga memungkinkan antibodi mengenali berbagai macam antigen. Pada bagian ini juga terdapat lokasi pengikatan antigen yang dikenal sebagai paratop.

2. Fc (Fragment crystallizable)

Bagian Fc terletak pada “ekor” antibodi dan berfungsi dalam menjalankan aktivitas efektor, seperti berinteraksi dengan reseptor Fc pada sel imun serta memicu aktivasi

sistem komplemen. Bagian ini berperan penting dalam menentukan fungsi biologis antibodi dalam respons imun.

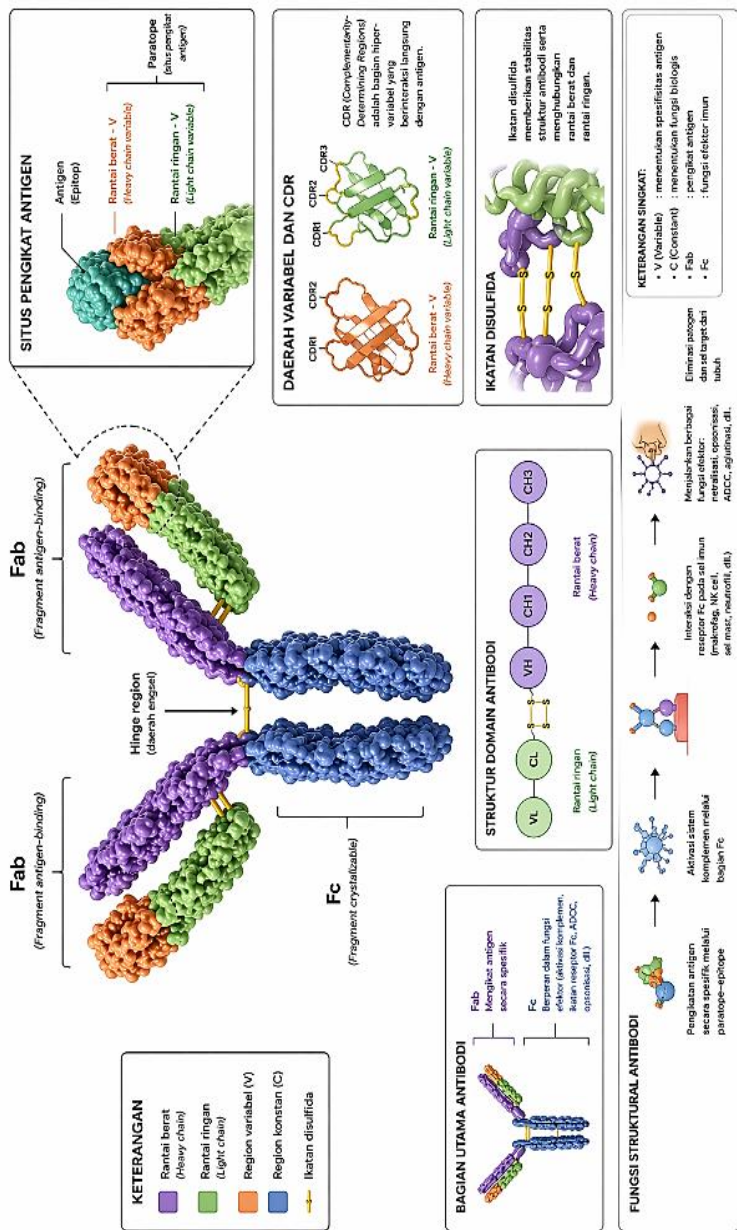
Selain itu, struktur antibodi terdiri atas dua wilayah utama, yaitu:

1. Region variabel (V region) yang berperan dalam menentukan kekhususan terhadap antigen
2. Region konstan (C region) yang berfungsi dalam menentukan kelas serta aktivitas imunoglobulin

Pada region variabel terdapat bagian yang sangat spesifik yang disebut *complementarity-determining regions* (CDRs). Bagian ini berinteraksi langsung dengan antigen melalui ikatan non-kovalen dan memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi terhadap bagian tertentu dari antigen yang disebut epitop. Selain itu, antibodi memiliki bagian yang lentur yang disebut hinge region, yang memungkinkan kedua lengan Fab bergerak lebih bebas, yang meningkatkan efisiensi pengikatan antigen dari berbagai orientasi.

Secara keseluruhan, struktur antibodi dirancang secara optimal untuk:

1. mengenali antigen secara spesifik
2. mengikat antigen dengan kuat
3. mengaktifkan mekanisme efektor sistem imun (Chiu *et al.*, 2019).



Gambar 5.1 Struktur Antibodi

C. Klasifikasi Immunoglobulin

Imunoglobulin (Ig) merupakan molekul glikoprotein yang diproduksi oleh sel plasma sebagai respons terhadap masuknya antigen ke dalam tubuh. Senyawa ini berperan penting dalam sistem imun humoral karena memiliki kemampuan untuk mengenali, berikatan secara spesifik, serta menetralkan antigen tertentu. Pengelompokan imunoglobulin didasarkan pada tipe rantai berat (heavy chain) yang dimilikinya. Berdasarkan karakteristik tersebut, imunoglobulin dibagi menjadi lima kelas utama, yaitu IgG, IgA, IgM, IgE, dan IgD (Kaya and Tutun, 2021; Lteif, Pallardy and Turbica, 2025).

1. Immunoglobulin G (IgG)

- a. Struktur: Berbentuk monomer
- b. Karakteristik:
 - 1) Merupakan jenis imunoglobulin yang paling dominan dalam serum, mencakup sekitar 75% dari keseluruhan imunoglobulin.
 - 2) Memiliki masa paruh paling lama dibandingkan dengan kelas imunoglobulin lainnya.
 - 3) Terdiri atas empat subkelas, yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4.
 - 4) Merupakan satu-satunya kelas imunoglobulin yang dapat menembus plasenta.
- c. Fungsi utama:
 - 1) Berperan dalam proses opsonisasi patogen sehingga mempermudah dan meningkatkan efektivitas fagositosis.
 - 2) Netralisasi toksin dan virus.
 - 3) Aktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik.
 - 4) Pemindahan kekebalan pasif dari ibu ke janin terjadi melalui plasenta. Selain itu, antibodi tersebut juga berfungsi memicu respons imun efektor melalui interaksi dengan reseptor Fcγ (Ahmed, 2024a; Damelang *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025).

2. Immunoglobulin A (IgA)

- a. Struktur: Berbentuk monomer dalam serum dan dimer pada sekresi mukosa.
- b. Karakteristik:
 - 1) Merupakan imunoglobulin utama pada permukaan mukosa.
 - 2) Banyak ditemukan pada berbagai cairan tubuh, seperti air mata, saliva, ASI, serta sekresi di saluran pencernaan dan respirasi.
 - 3) Terdiri atas dua subkelas, yaitu IgA1 dan IgA2.
- c. Fungsi utama:
 - 1) Berperan dalam menjaga dan melindungi permukaan mukosa dari serangan mikroorganisme penyebab infeksi.
 - 2) Mencegah proses perlekatan serta kolonisasi patogen pada epitel mukosa.
 - 3) Menetralkan antigen pada permukaan mukosa.
 - 4) Berperan dalam memberikan kekebalan pasif pada bayi melalui air susu ibu (ASI) (Mills and Ghosh, 2021; Zhang *et al.*, 2022).

3. Immunoglobulin M (IgM)

- a. Struktur: Monomer pada permukaan limfosit B dan pentamer dalam serum.
- b. Karakteristik:
 - 1) Merupakan antibodi pertama yang diproduksi pada respons imun primer.
 - 2) Merupakan imunoglobulin dengan ukuran paling besar dibandingkan kelas lainnya.
 - 3) Struktur pentamer yang dimilikinya membuatnya sangat peka terhadap keberadaan antigen.
- c. Fungsi utama:
 - 1) Berperan sebagai garis pertahanan awal dalam menghadapi infeksi.
 - 2) Mampu mengaktifkan sistem komplemen secara optimal.

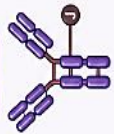
- 3) Menyebabkan penggumpalan (aglutinasi) antigen maupun mikroorganisme.
- 4) Juga berfungsi sebagai reseptor antigen pada limfosit B (Gupta *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023).

4. Immunoglobulin E (IgE)

- a. Struktur: Berbentuk monomer
- b. Karakteristik:
 - 1) Memiliki kadar paling rendah di dalam serum dibandingkan imunoglobulin lain.
 - 2) Menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap reseptor FcεRI yang terdapat pada sel mast dan basofil.
- c. Fungsi utama:
 - 1) Berperan dalam mengatur dan memediasi reaksi alergi serta hipersensitivitas tipe I.
 - 2) Merangsang pelepasan mediator inflamasi, seperti histamin.
 - 3) Berperan dalam memberikan perlindungan terhadap infeksi parasit, khususnya cacing.
 - 4) Turut berkontribusi dalam pengaturan respons imun pada permukaan mukosa (Sellami *et al.*, 2021; Tan, Loh and Makpol, 2023).

5. Immunoglobulin D (IgD)

- a. Struktur: Berbentuk monomer
- b. Karakteristik:
 - 1) Terdapat dalam jumlah yang relatif rendah di dalam serum.
 - 2) Umumnya diekspresikan pada permukaan limfosit B naif secara bersamaan dengan IgM.
- c. Fungsi utama:
 - 1) Berfungsi sebagai reseptor antigen pada limfosit B.
 - 2) Berperan dalam mendukung aktivasi serta proses pematangan sel B.
 - 3) Turut terlibat dalam pengaturan respons sistem imun.
 - 4) Diduga berperan dalam homeostasis imun mukosa (Amendt *et al.*, 2021; Pasricha *et al.*, 2024).

Isotipe antibodi	Subtipe (rantai H)	Konsentrasi serum (mg/ml)	Waktu paruh (hari)	Bentuk yang disekresikan	Fungsi
IgA 	IgA1,2 ($\alpha 1$ atau $\alpha 2$)	3,5	6	Terutama dimer, tetapi juga monomer, trimer Monomer Dimer (rantai J) Trimer	Imunitas mukosa 
IgD 	Tidak ada (δ)	Sedikit sekali	3	Monomer	Reseptor antigen sel B naif 
IgE 	Tidak ada (ϵ)	0,05	2	Monomer	Pertahanan terhadap parasit helminth, hipersensitivitas tipe cepat 
IgG 	IgG1-4 ($\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$ atau $\gamma 4$)	13,5	23	Monomer	• Opsonisasi • Aktivasi komplemen • Sitotoksistas diperantarai sel yang tergantung antibodi • Imunitas neonatal • Hambatan umpan balik sel B 
IgM 	Tidak ada (μ)	1,5	5	Pentamer (rantai J)	Reseptor antigen sel B naif (bentuk monomerik), aktivasi komplemen  

Gambar 5.2 Sifat Isotipe Utama Antibodi

D. Fungsi Biologis Antibodi

Antibodi memiliki berbagai peran biologis yang esensial, terutama dalam mempertahankan tubuh dari serangan infeksi serta membantu proses penghilangan antigen dari dalam tubuh. Mekanisme kerja antibodi berbeda tergantung pada jenis antigen yang dikenali.

1. Netralisasi Antigen

Netralisasi merupakan salah satu mekanisme kerja antibodi yang bertujuan menghambat aktivitas biologis antigen, termasuk toksin yang dihasilkan oleh bakteri maupun virus. Proses ini terjadi ketika antibodi berikatan dengan antigen, sehingga mencegah antigen tersebut berinteraksi atau menempel pada reseptor sel target. Dalam kasus infeksi virus, mekanisme ini dapat mencegah virus masuk ke dalam sel inang dan menghentikan penyebaran virus di dalam tubuh (Pantaleo *et al.*, 2022; Abebe and Dejenie, 2023).

2. Opsonisasi

Opsonisasi adalah proses pelapisan mikroorganisme oleh antibodi yang bertujuan meningkatkan efisiensi fagositosis. Melalui mekanisme ini, sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil dapat lebih mudah mengenali serta menelan patogen. Immunoglobulin G (IgG) merupakan jenis antibodi yang paling berperan dalam proses ini. Bagian Fc dari antibodi akan dikenali oleh reseptor Fc pada permukaan sel fagosit, sehingga mikroorganisme menjadi lebih mudah untuk diikat dan dihancurkan (Abbas, Lichtman and Pillai, 2021).

3. Aktivasi Sistem Komplemen

Kompleks antigen-antibodi dapat mengaktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik. Aktivasi sistem komplemen dapat memicu terbentuknya *membrane attack complex* (MAC) yang berperan dalam merusak serta melisiskan membran mikroorganisme. Selain itu, sistem komplemen juga membantu meningkatkan proses fagositosis serta memperkuat respons inflamasi. Di antara berbagai jenis

antibodi, IgM merupakan yang paling efektif dalam mengaktivasi sistem komplemen (Zlatina and Galuska, 2021).

4. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC)

Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) merupakan mekanisme penghancuran sel target yang melibatkan peran antibodi bersama sel efektor sistem imun, khususnya sel Natural Killer (NK). Antibodi akan berikatan dengan antigen pada permukaan sel target, kemudian bagian Fc antibodi dikenali oleh reseptor Fc γ pada sel NK. Sel NK kemudian mengeluarkan perforin dan granzim yang memicu terjadinya kematian pada sel target. Mekanisme ini banyak dimanfaatkan dalam terapi antibodi monoklonal pada kanker (Strzelec *et al.*, 2023).

E. Mekanisme Pembentukan Antibodi

Produksi antibodi merupakan bagian dari respons imun adaptif yang melibatkan aktivasi limfosit B, peran sel T helper, serta proses diferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori.

1. Aktivasi Sel B

Tahap awal dimulai ketika antigen dikenali oleh reseptor sel B (BCR) yang terdapat pada permukaan limfosit B. Setelah pengenalan tersebut, limfosit B akan mengalami aktivasi dengan bantuan sel T helper dan berbagai sitokin, seperti IL-4 dan IL-21. Proses ini kemudian merangsang proliferasi atau perbanyakan sel B (Widiawati *et al.*, 2024).

2. Diferensiasi Menjadi Sel Plasma dan Sel Memori

Limfosit B yang telah teraktivasi selanjutnya akan berkembang menjadi dua jenis sel, yaitu sel plasma dan sel memori. Sel plasma berfungsi menghasilkan antibodi dalam jumlah besar, sedangkan sel memori berperan dalam memberikan respons imun yang lebih cepat dan efektif ketika tubuh kembali terpapar antigen yang sama. Keberadaan sel memori menjadi dasar terbentuknya kekebalan jangka panjang setelah vaksinasi (Vieira *et al.*, 2024).

3. Peran Sel T Helper

Sel T helper (CD4+) berperan penting dalam menunjang respons imun humoral. Sel ini membantu aktivasi sel B melalui interaksi CD40-CD40L serta sekresi sitokin yang mendukung pematangan afinitas antibodi dan class switching (Li and Lan, 2023).

F. Reaksi Antigen-Antibodi

Reaksi antigen-antibodi merupakan dasar berbagai pemeriksaan imunologi laboratorium yang digunakan dalam diagnosis penyakit.

1. Reaksi Presipitasi

Reaksi di mana antigen larut berikatan dengan antibodi, menciptakan kompleks kekebalan yang tidak larut yang kemudian mengendap. Pemeriksaan ini digunakan dalam metode imunodifusi dan immunoelectrophoresis (Rijnink, Ottenhoff and Joosten, 2021).

2. Reaksi Aglutinasi

Antibodi menggumpal partikel antigen untuk menghasilkan aglutinasi. Pemeriksaan ini sering digunakan pada pemeriksaan golongan darah, tes Widal, dan latex agglutination test (Yang *et al.*, 2022).

3. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ELISA merupakan metode imunologi yang menggunakan antibodi berlabel enzim untuk mendeteksi antigen atau antibodi secara spesifik dan sensitif. Metode ini banyak digunakan dalam diagnosis penyakit infeksi seperti HIV dan hepatitis (Fantoni *et al.*, 2024).

4. Rapid Test / Imunokromatografi

Rapid test imunokromatografi merupakan metode pemeriksaan cepat yang memanfaatkan migrasi antigen-antibodi pada membran khusus. Pemeriksaan ini banyak digunakan pada diagnosis cepat COVID-19, dengue, dan tes kehamilan (Rahmatika *et al.*, 2022).

G. Gangguan Terkait Immunoglobulin

1. Defisiensi Immunoglobulin

Kekurangan imunoglobulin dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi berulang, terutama pada sistem pernapasan. Salah satu kondisi yang termasuk dalam gangguan ini adalah agammaglobulinemia (Fan *et al.*, 2023).

2. Penyakit Autoimun

Pada kondisi autoimun, antibodi bereaksi terhadap jaringan tubuh sendiri, sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada organ. Contoh penyakit autoimun adalah lupus eritematosus sistemik dan rheumatoid arthritis (Wardani *et al.*, 2022).

3. Monoklonal Gammopathy dan Multiple Myeloma

Multiple myeloma merupakan keganasan sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin monoklonal dalam jumlah berlebihan. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan tulang dan gangguan ginjal (Escudero-Pérez, Lawrence and Castillo-Olivares, 2023).

H. Aplikasi Klinis Antibodi

1. Vaksin

Vaksin berfungsi dengan menstimulasi produksi antibodi serta pembentukan sel memori, sehingga tubuh memiliki perlindungan terhadap infeksi tertentu (Fantoni *et al.*, 2024).

2. Terapi Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal digunakan dalam terapi kanker, penyakit autoimun, dan penyakit inflamasi kronis karena memiliki target spesifik terhadap antigen tertentu (Ahmed, 2024b).

3. Immunoterapi

Imunoterapi berbasis antibodi digunakan untuk meningkatkan respons imun terhadap kanker melalui mekanisme checkpoint inhibitors (Strzelec *et al.*, 2023).

I. Antibodi Monoklonal dan Poliklonal

1. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal berasal dari satu klon sel B sehingga hanya mengenali satu epitop antigen. Antibodi ini memiliki spesifisitas tinggi dan banyak digunakan dalam diagnostik maupun terapi (Abbas *et al.*, 2025).

2. Antibodi Poliklonal

Antibodi poliklonal berasal dari banyak klon sel B sehingga mampu mengenali beberapa epitop antigen sekaligus. Antibodi ini lebih sensitif tetapi spesifisitasnya lebih rendah dibandingkan antibodi monoklonal (Quartuccio *et al.*, 2025).

3. Perbedaan Antibodi Monoklonal dan Poliklonal

Antibodi monoklonal dan poliklonal merupakan dua jenis antibodi yang dibedakan berdasarkan sumber sel penghasil serta tingkat spesifisitasnya terhadap antigen. Antibodi poliklonal berasal dari berbagai klon sel B, sehingga heterogen dan dapat mengenali berbagai epitop pada antigen yang sama. Sebaliknya, antibodi monoklonal berasal dari satu klon sel B, sehingga bersifat homogen dan hanya mengenali satu epitop pada antigen. Antibodi monoklonal memiliki spesifisitas yang tinggi karena hanya berikatan dengan satu epitop, sehingga ideal untuk terapi dan diagnostik yang membutuhkan ketepatan tinggi. Antibodi poliklonal memiliki keunggulan dari segi sensitivitas karena mampu mengenali dan berikatan dengan berbagai epitop secara simultan. Kemampuan ini menjadikannya lebih efektif dalam mendeteksi antigen dalam jumlah rendah maupun antigen yang mengalami perubahan struktur (Struble *et al.*, 2023; Harris and Cohen, 2024).

Antibodi monoklonal dibuat dalam jumlah besar dengan kualitas yang sama melalui hibridoma atau rekayasa genetika dalam hal produksi. Sebaliknya, antibodi poliklonal dihasilkan dari serum hewan yang telah diimunisasi, sehingga dapat menunjukkan variasi antar batch serta memiliki keterbatasan dalam aspek reproduksibilitas.

Antibodi monoklonal secara klinis banyak digunakan untuk mengobati penyakit seperti kanker dan penyakit autoimun. Hal ini disebabkan oleh spesifisitasnya yang tinggi dan kemampuan mereka untuk menargetkan antigen tertentu secara selektif. Sebaliknya, antibodi poliklonal lebih sering dimanfaatkan dalam penelitian maupun terapi infeksi karena kemampuannya dalam memberikan respons imun yang lebih luas terhadap berbagai epitop antigen (Struble *et al.*, 2023; Harris and Cohen, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. *et al.* (2025) *Immunoassay Analyzers: Techniques and Clinical Insights*, Bright Sky Publications eBooks. Available at: <https://doi.org/10.62906/bs.book.349>.
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2021) *Cellular and Molecular Immunology, 10e, South Asia Edition-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Abebe, E.C. and Dejenie, T.A. (2023) 'Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications', *Frontiers in Immunology*, 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1055457>.
- Ahmed, R. (2024a) 'Immunoglobulins: Structure, Function, and Therapeutic Applications in Immune Response', *Preprints.org* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.20944/preprints202410.0760.v1>.
- Ahmed, R. (2024b) 'Immunoglobulins: Structure, Function, and Therapeutic Applications in Immune Response', *Radinka Journal Of Health Science*, 2(2), pp. 220–225. Available at: <https://doi.org/10.56778/rjhs.v2i2.359>.
- Amendt, T. *et al.* (2021) 'Primary Immune Responses and Affinity Maturation Are Controlled by IgD', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.709240>.
- Chen, K. *et al.* (2025) 'Mini-review: Serum immunoglobulins and MASLD', *Frontiers in Immunology*, 16. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1655560>.
- Chiu, M.L. *et al.* (2019) 'Antibody structure and function: the basis for engineering therapeutics', *Antibodies*, 8(4), p. 55.
- Daëron, M. (2024) 'The function of antibodies.', *Immunological reviews*, 328(1), pp. 113–125. Available at: <https://doi.org/10.1111/imr.13387>.

- Damelang, T. *et al.* (2024) 'Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions', *Frontiers in Immunology*, 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1304365>.
- Escudero-Pérez, B., Lawrence, P. and Castillo-Olivares, J. (2023) 'Immune correlates of protection for SARS-CoV-2, Ebola and Nipah virus infection', *Frontiers in Immunology*, 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1156758>.
- Fan, H. *et al.* (2023) 'Advances in the study of B cells in renal ischemia-reperfusion injury', *Frontiers in Immunology*, 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1216094>.
- Fantoni, G. *et al.* (2024) 'Current challenges and improvements in assessing the immunogenicity of bacterial vaccines', *Frontiers in Microbiology*, 15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1404637>.
- Gu, Q. *et al.* (2025) 'Immunoglobulin: unraveling its complex web in aging.', *Frontiers in immunology*, 16, p. 1690018. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1690018>.
- Gupta, P. *et al.* (2023) 'The impact of TLR2 and aging on the humoral immune response to Staphylococcus aureus bacteremia in mice', *Scientific Reports*, 13(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35970-3>.
- Harris, C.T. and Cohen, S. (2024) 'Reducing Immunogenicity by Design: Approaches to Minimize Immunogenicity of Monoclonal Antibodies', *BioDrugs*, 38(2), pp. 205–226. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00641-2>.
- Ishii-Watabe, A. (2022) 'What Is an Antibody Test? Characteristics of Antibodies against SARS-CoV-2 and Their Tests', *Yakugaku Zasshi*, 142(6), pp. 611–618. Available at: <https://doi.org/10.1248/yakushi.21-00234-2>.
- Kaya, M.M. and Tutun, H. (2021) 'Monoklonal Antikorlar ve Tedavide Kullanımı', *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 9(3), pp. 515–530. Available at: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v9i3.515-530.3921>.

- Li, Q. and Lan, P. (2023) 'Activation of immune signals during organ transplantation', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01377-9>.
- Li, Y. *et al.* (2023) 'Immunoglobulin M perception by FcμR', *Nature*, 615(7954), pp. 907–912. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05835-w>.
- Lteif, M., Pallardy, M. and Turbica, I. (2025) 'Antigen-presenting cell internalization is key for understanding and evaluating therapeutic antibodies' immunogenicity', *Frontiers in Immunology*, 16. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1617395>.
- Mills, J.O. and Ghosh, P. (2021) 'Nonimmune antibody interactions of Group A Streptococcus M and M-like proteins', *PLoS Pathogens*, 17(2). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009248>.
- Mojumdar, A. *et al.* (2024) 'Advances in mass spectrometry-based approaches for characterizing monoclonal antibodies: resolving structural complexity and analytical challenges', *Journal of Analytical Science & Technology*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s40543-024-00437-1>.
- Murphy, K.M., Weaver, C. and Berg, L.J. (2022) 'Janeway's Immunobiology,; International Student Edition'. WW Norton & Company: New York, NY, USA London, UK.
- Nozdracheva, A. V and Семененко, Т.А. (2023) 'Assessment of the reliability of serological monitoring results based on biobank materials', *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 22(11), p. 3709. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3709>.
- Pantaleo, G. *et al.* (2022) 'Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress', *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(9), pp. 676–696. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00495-3>.

- Pasricha, C. *et al.* (2024) 'Immunoglobulins: Mechanistic Approaches in Moderation of Various Inflammatory and Anti-inflammatory Pathways', *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 26(12), pp. 1950–1970. Available at: <https://doi.org/10.2174/0113892010310906240725072426>.
- Quartuccio, L. *et al.* (2025) 'Monoclonal Gammopathy of Rheumatologic Significance (MGRhS): a systemic vision of clonal disorders with multiple organ involvement', *Autoimmunity Reviews*, 24(11), p. 103895. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103895>.
- Rahmatika, F.N. *et al.* (2022) 'Comparison of Antibody Titers From COVID-19 Survivors and Health Workers Getting Two Doses of the Sinovac® Vaccine', *KnE Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.18502/kme.v2i3.11898>.
- Rijnink, W.F., Ottenhoff, T.H.M. and Joosten, S.A. (2021) 'B-Cells and Antibodies as Contributors to Effector Immune Responses in Tuberculosis', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640168>.
- Sellami, M. *et al.* (2021) 'The Impact of Acute and Chronic Exercise on Immunoglobulins and Cytokines in Elderly: Insights From a Critical Review of the Literature', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631873>.
- Struble, E.B. *et al.* (2023) 'Uses and Challenges of Antiviral Polyclonal and Monoclonal Antibody Therapies.', *Pharmaceutics*, 15(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051538>.
- Strzelec, M. *et al.* (2023) 'Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system', *Frontiers in Immunology*, 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127704>.

- Tan, Y.Q., Loh, C. and Makpol, S. (2023) 'A Review of L-Asparaginase Hypersensitivity in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia Patients with Regard to the Measurement of Anti-Asparaginase Antibodies and Their Genetic Predisposition', *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 30(5), pp. 40-51. Available at: <https://doi.org/10.21315/mjms2023.30.5.4>.
- Vieira, S.F. *et al.* (2024) 'Plant-derived bioactive compounds as key players in the modulation of immune-related conditions', *Phytochemistry Reviews* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11101-024-09955-7>.
- Wardani, P.I.K. *et al.* (2022) 'Histopatologi Limpa Ayam Petelur Pascavaksinasi Avian Influenza H5N1 Isolat dari Bali', *Buletin Veteriner Udayana*, p. 28. Available at: <https://doi.org/10.24843/bulvet.2023.v01.i01.p04>.
- Widiawati, C. *et al.* (2024) 'Potential of Meniran Leaf Extract on Newcastle Disease Antibody Titer in Broilers', *Buletin Veteriner Udayana*, pp. 455-464. Available at: <https://doi.org/10.24843/bulvet.2024.v16.i02.p15>.
- Yang, T. *et al.* (2022) 'Overview of the immunological mechanism underlying severe fever with thrombocytopenia syndrome (Review)', *International Journal of Molecular Medicine*, 50(3). Available at: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5174>.
- Zhang, A. *et al.* (2022) 'Beyond neutralization: Fc-dependent antibody effector functions in SARS-CoV-2 infection', *Nature reviews. Immunology*, 23(6), pp. 381-396. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00813-1>.
- Zlatina, K. and Galuska, S.P. (2021) 'Immunoglobulin Glycosylation – An Unexploited Potential for Immunomodulatory Strategies in Farm Animals', *Frontiers in Immunology*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.753294>.

BAB 6

IMUNITAS ADAPTIF: SPESIFISITAS DAN MEMORI IMUN

Menik Kasiyati, S.ST, M.Imun

A. Pendahuluan

Respons imun merupakan mekanisme pertahanan biologis yang melindungi tubuh dari berbagai ancaman, termasuk mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit, serta zat asing yang kompleks. Sistem multifaset ini terdiri dari dua komponen utama, yaitu imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Kedua komponen ini menjalankan fungsi yang berbeda namun saling melengkapi. Imunitas bawaan memberikan pertahanan langsung dan nonspesifik terhadap patogen yang menyerang atau kerusakan sel, sedangkan imunitas adaptif menunjukkan spesifisitas dan memori imunologis, memungkinkan respons yang lebih kuat pada paparan berikutnya (Jan., 2025).

1. Definisi system imun adaptif

Imunitas adaptif, juga disebut imunitas yang didapat, adalah lini pertahanan kedua setelah imunitas bawaan. Tidak seperti imunitas bawaan, yang memberikan respons umum dan langsung terhadap infeksi, imunitas adaptif lebih lambat merespons tetapi jauh lebih spesifik dan kuat. Ciri khasnya adalah kemampuannya untuk mengingat pertemuan sebelumnya dengan patogen, memberikan tubuh kemampuan untuk melakukan pertahanan yang lebih cepat dan lebih kuat pada paparan berikutnya. Kemampuan untuk "mengingat" ini adalah dasar dari efektivitas vaksinasi.

Imunitas adaptif juga sangat spesifik; ia menargetkan patogen dengan tepat, membatasi kerusakan pada jaringan sehat. Lebih lanjut, imunitas adaptif beragam, mampu merespons berbagai macam patogen, bahkan yang belum pernah ditemui sebelumnya (Louis, 2024).

2. Perbedaan respon imun bawaan dan adaptif.

Imunitas bawaan merupakan garis pertahanan awal terhadap infeksi dan non-spesifik dengan bantuan penghalang epitel dan mukosa, molekul inflamasi, dan sel-sel, yaitu makrofag, neutrofil, dan sel pembunuh alami (NK). Sel-sel akan menghancurkan agen infeksi dan memicu kaskade peradangan pada saat yang sama dan jalur imun lainnya. Perbedaannya adalah imunitas adaptif yang ditandai oleh spesifisitas antigen dan memori imunologis. Limfosit T dan B memiliki spesifisitas terhadap antigen dan diferensiasi sel T menjadi sel T helper atau sel T sitotoksik, dan sel B menghasilkan antibodi yang menetralkan patogen dan mengaktifkan respons komplemen. Memori imunologis memungkinkan sistem adaptif untuk menghasilkan respons yang lebih cepat dan lebih baik pada paparan berulang terhadap pathogen yang sebelumnya dihadapi. Berikut ini adalah perbedaan antara respon imun bawaan dan respon imun adaptif (Alqerafi *et al.*, 2025).

Tabel 6.1 Perbedaan respon imun bawaan dan respon imun adaptif

Fitur	Respon Imun Bawaan	Respon Imun Adaptif
Kecepatan respon	- Segera (jam) - Garis pertahanan pertama	- Tertunda (hari-minggu) - Membutuhkan aktivasi sel T dan Sel B
Spesifisitas	- Non spesifik - Pengenalan patogen secara	- Sangat spesifik - Respon spesifik antigen yang

Fitur	Respon Imun Bawaan	Respon Imun Adaptif
	luas melalui PAMP	menargetkan pathogen tertentu
Memori	- Tidak ada pembentukan memori - Respon segera tapi berumur pendek	- Memori kuat - Imunitas tahan lama melalui sel B dan T memori
Jenis Sel	- Makrofag - Neutrofil - Sel NK (Natural Killer) - Sel Dendritik - Sel epitel	- Sel T (helper sitotoksik) - Sel B (sel plasma, sel B Memori)
Durasi respon	- Berumur pendek, cepat hilang setelah pathogen dibersihkan	- Tahan lama dan dapat diaktifkan kembali setelah terpapar kembali pada pathogen yang sama
Mekanisme Efektor	- Fagositosis - Inflamasi - Membunuh pathogen secara langsung (misalnya sel NK, system Komplemen)	- Produksi antibody (sel B) - Aktivasi sitotoksik (sel T)
Regulasi Imun	Terutama diatur oleh sitokin dan PRR	Diatur oleh sitokin, bantuan sel T dan presentasi antigen
Contoh aktivasi	- Deteksi oleh PAMP melalui PRR	- Presentasi antigen ke sel T

Fitur	Respon Imun Bawaan	Respon Imun Adaptif
	- Respon inflamasi langsung	- Aktivasi sel T helper dan sitotoksik

Sumber : (Alqerafi *et al.*, 2025).

3. Peran respon imun adaptif dalam pertahanan tubuh

Imunitas adaptif sangat penting untuk perlindungan jangka panjang terhadap penyakit menular. Kemampuannya untuk menghasilkan memori imunologis memastikan bahwa tubuh dapat merespons lebih cepat dan efektif terhadap patogen yang pernah ditemui sebelumnya. Prinsip ini menjadi dasar vaksinasi, di mana paparan terhadap bagian patogen yang tidak berbahaya (seperti virus yang dinonaktifkan atau protein) merangsang produksi sel memori tanpa menyebabkan penyakit (Louis, 2024).

B. Karakteristik Respon Imun Adaptif

1. Spesifisitas dan diversivitas

Respons imun bersifat spesifik untuk antigen yang berbeda dan seringkali untuk bagian-bagian yang berbeda dari protein kompleks tunggal, polisakarida, atau makromolekul lainnya. Bagian-bagian dari antigen kompleks yang secara spesifik dikenali oleh limfosit disebut determinan atau epitop. Spesifisitas yang halus ini ada karena limfosit individu mengekspresikan reseptor membran yang dapat membedakan perbedaan struktural halus antara epitop yang berbeda. Klon limfosit dengan spesifisitas yang berbeda hadir pada individu yang tidak diimunisasi dan mampu mengenali dan merespons antigen asing.

Diperkirakan bahwa sistem imun individu dapat membedakan 107 hingga 109 determinan antigenik yang berbeda. Kemampuan repertoar limfosit untuk mengenali sejumlah besar antigen, yang disebut keragaman, adalah hasil dari variabilitas dalam struktur situs pengikatan antigen dari reseptor limfosit untuk antigen. Ekspresi reseptor

antigen yang berbeda pada klon sel T dan B yang berbeda adalah alasan mengapa reseptor ini dikatakan terdistribusi secara klonal. Keragaman sangat penting jika sistem kekebalan tubuh ingin melindungi individu dari berbagai patogen potensial di lingkungan (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

2. Memori imunologis

Paparan sistem kekebalan tubuh terhadap antigen asing meningkatkan kemampuannya untuk merespons kembali antigen tersebut. Respons terhadap paparan kedua dan selanjutnya terhadap antigen yang sama, yang disebut respons imun sekunder, biasanya lebih cepat, lebih besar magnitudonya, dan seringkali berbeda secara kualitatif dari respons imun pertama, atau primer, terhadap antigen tersebut. Memori imunologis terjadi karena setiap paparan terhadap antigen menghasilkan sel memori berumur panjang yang spesifik untuk antigen tersebut.

Ada dua alasan mengapa respons sekunder biasanya lebih kuat daripada respons imun primer—sel memori terakumulasi dan menjadi lebih banyak daripada limfosit naif yang spesifik untuk antigen yang ada pada saat paparan antigen awal, dan sel memori bereaksi lebih cepat dan lebih kuat terhadap tantangan antigen daripada limfosit naif. Memori memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk memberikan respons yang lebih tinggi terhadap paparan yang terus-menerus atau berulang terhadap antigen yang sama dan dengan demikian untuk melawan infeksi oleh mikroba yang lazim di lingkungan dan ditemui berulang kali (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

3. Ketidakreaktifan terhadap diri sendiri (toleransi diri)

Salah satu sifat paling luar biasa dari sistem kekebalan tubuh setiap individu normal adalah kemampuannya untuk mengenali, merespons, dan menghilangkan banyak antigen asing (bukan diri sendiri) tanpa bereaksi secara merugikan terhadap antigen (diri sendiri) individu tersebut. Ketidakresponsifan imunologis juga disebut toleransi.

Toleransi terhadap antigen diri sendiri, atau toleransi diri, dipertahankan oleh beberapa mekanisme. Ini termasuk menghilangkan limfosit yang mengekspresikan reseptor spesifik untuk beberapa antigen diri sendiri, menonaktifkan limfosit yang bereaksi terhadap diri sendiri, atau menekan sel-sel ini melalui tindakan sel-sel lain (pengatur). Kelainan dalam induksi atau pemeliharaan toleransi diri menyebabkan respons imun terhadap antigen diri sendiri (autologus), yang dapat mengakibatkan gangguan yang disebut penyakit autoimun (Abbas, Abdul K; Litchman, Andrew H.; Pillai, 2022).

C. Komponen Sistem Imun Adaptif

1. Limfosit B

a. Struktur dan Fungsi

Sel adalah unit dasar kehidupan yang terdiri dari beberapa komponen, yaitu membran sel, sitosol, organel, dan nukleus. Membran sel adalah lapisan tipis yang mengelilingi sel dan mengatur keluar masuknya zat-zat. Sitosol adalah cairan yang terdapat di dalam sel dan berfungsi sebagai medium reaksi kimia. Organel adalah struktur yang terdapat di dalam sel dan berfungsi untuk melakukan fungsi-fungsi tertentu, seperti mitokondria, ribosom, dan lisosom. Nukleus adalah organel yang berfungsi sebagai pusat pengendalian sel dan mengandung DNA. Perkembangan sel limfosit B dan sel limfosit T adalah proses yang kompleks dan melibatkan beberapa tahap. Sel limfosit B berkembang di sumsum tulang dan melibatkan tahap pro-B sel, pre-B sel, imatur B sel, dan matang B sel.

Perkembangan Sel Limfosit B dimulai di sumsum tulang, di mana sel punca mengalami proses pembentukan dan seleksi. Sel B yang berhasil melewati proses seleksi akan matang dan memasuki aliran darah, siap untuk berfungsi dalam respons imun (Jambi, Mustakim and Jambi, 2025).

b. Produksi antibody

Imunitas humoral diperantarai oleh molekul dalam darah dan sekresi mukosa, yang disebut antibodi, yang diproduksi oleh limfosit B. Antibodi mengenali antigen mikroba, menetralkan infektivitas mikroba, dan menargetkan mikroba untuk dieliminasi oleh fagosit dan sistem komplemen. Imunitas humoral adalah mekanisme pertahanan utama terhadap mikroba dan toksinnya yang terletak di luar sel (misalnya, di lumen saluran pencernaan dan pernapasan serta di dalam darah) karena antibodi yang disekresikan dapat mengikat mikroba dan toksin ini, menetralkannya, dan membantu eliminasinya.

Imunitas protektif terhadap mikroba dapat diberikan baik melalui respons inang terhadap mikroba atau melalui transfer antibody yang melindungi terhadap mikroba. Bentuk imunitas yang diinduksi oleh paparan antigen asing disebut imunitas aktif karena individu yang diimunisasi memainkan peran aktif dalam merespon antigen tersebut (Abbas, Abdul K; Litchman, Andrew H.; Pillai, 2022).

2. Limfosit T

Terdapat beberapa jenis sel T sebagai hasil stimulasi antigen. Subtipe-subtipe ini memiliki beragam fungsi dalam respons imun normal.

a. Sel T helper

Sel T helper adalah sub kelompok sel yang juga dikenal sebagai sel T CD4+ yang fungsi utamanya adalah membantu jenis sel lain. Termasuk di dalamnya adalah pematangan dan transformasi sel B dewasa menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi spesifik. Sel Th menerima antigen dari molekul MHC tipe II yang ditemukan pada sel penyaji antigen. Subkelompok sel Th akan menghasilkan sitokin seperti IL-4, 9, 21, 17 dan interferon yang bertindak untuk menstimulasi faktor transkripsi, dan dengan demikian aktif dalam bagian lain dari respons imun selain produksi antibodi.

b. Sel T Sitotoksik

Limfosit T CD8+ akan menjadi limfosit T sitotoksik. Sel-sel T ini merupakan pertahanan imun yang penting terhadap mikroorganisme intraseluler, seperti virus dan bakteri, dan untuk pengawasan kanker. Sel T CD8+ mengenali peptida yang disajikan oleh molekul MHC Kelas I, yang ditemukan pada semua sel berinti. Setelah diaktifkan, CD8+ memiliki tiga mekanisme utama untuk membunuh sel yang terinfeksi atau ganas [10]. Mekanisme tersebut adalah melalui sitotoksin yang disimpan dalam granula litik khusus, sitokin (TNF dan IFN- γ), Granzyme B, perforin, dan protein inflamasi makrofag.

c. Sel T Regulator

Jenis sel T ini penting untuk mengatur sistem kekebalan dan respons terhadap antigen, tetapi terutama terlibat dalam toleransi imunologis. Mereka akan mengakhiri imunitas sel T dan akan bertindak sebagai penekan terhadap sel T yang tidak diproses oleh seleksi negatif di timus dan dengan demikian terlibat dalam autoimunitas, sehingga aspek pengaturan dari fungsinya (Schultz, 2021).

3. Antigen dan Antibodi

a. Antigen

Antigen adalah zat apa pun yang dapat diikat secara spesifik oleh molekul antibodi atau TCR. Antigen yang dikenali oleh antibodi dapat berupa hampir semua jenis molekul biologis, termasuk metabolit perantara sederhana, gula, lipid, autakoid, dan hormon, serta makromolekul seperti karbohidrat kompleks, fosfolipid, asam nukleat, dan protein. Ini berbeda dengan sebagian besar sel T, yang hanya mengenali peptida. Tidak semua antigen yang dikenali oleh limfosit spesifik atau oleh antibodi yang disekresikan mampu mengaktifkan limfosit. Molekul yang merangsang respons imun disebut imunogen.

b. Antibodi

Protein plasma atau serum dapat dipisahkan secara fisik berdasarkan karakteristik kelarutan menjadi albumin dan globulin, dan dapat dipisahkan lebih tepat berdasarkan perbedaan muatan menggunakan teknik yang disebut elektroforesis. Dalam pemisahan elektroforesis serum atau plasma, sebagian besar antibodi ditemukan dalam kelompok globulin yang bermigrasi tercepat ketiga, yang disebut gamma globulin.

Nama umum lain untuk antibodi adalah imunoglobulin (ig), yang mengacu pada bagian globulin serum atau plasma yang memberikan kekebalan. Semua molekul antibodi memiliki karakteristik struktural dasar yang sama tetapi menunjukkan variabilitas yang luar biasa di wilayah yang mengikat antigen. Variabilitas daerah pengikatan antigen ini menjelaskan kemampuan antibodi yang berbeda untuk mengikat sejumlah besar antigen yang beragam secara structural (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

D. Mekanisme Aktivasi Respon Imun Adaptif

1. Presentasi antigen oleh APC

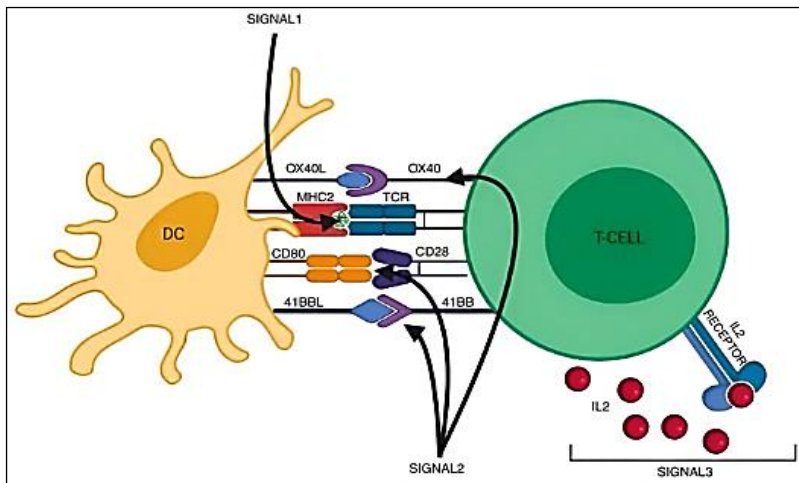
Presentasi antigen adalah proses sel menyajikan antigen yang terikat oleh protein MHC pada permukaan sel tersebut. Hal ini disebut presentasi antigen. Sel t dapat mengenali kompleks ini melalui reseptor sel t mereka. Apc memproses antigen sebelum menyajikan kepada sel t. Hampir semua jenis sel dapat menampilkan antigen dengan berbagai cara. Antigen ada di banyak jaringan yang berbeda. Sel penyaji antigen profesional, seperti makrofag, sel b, dan sel dendritik, menyajikan antigen eksternal kepada sel t helper, tetapi sel yang terinfeksi virus dapat menampilkan antigen yang diproduksi di dalam sel kepada sel t sitotoksik. Presentasi antigen bergantung pada berbagai molekul pensinyalan khusus pada permukaan apc dan limfosit t selain keluarga protein MHC (Sait, 2021).

2. Peran MHC kelas I dan II

Untuk tujuan presentasi antigen, MHC kelas I dan II berfungsi secara spesifik untuk tujuan yang berbeda; protein MHC kelas I menyajikan antigen kepada sel T sitotoksik (CD8+), dan protein mMHC kelas II menyajikan antigen kepada sel T helper (CD4+). Molekul MHC kelas I dan kelas II memiliki fungsi yang serupa selama presentasi antigen, yaitu keduanya mengirimkan peptida pendek ke permukaan sel sehingga peptida ini dapat dikenali oleh sel T CD8+ (sitotoksik) dan CD4+ (helper) masing-masing. Perbedaannya adalah peptida tersebut berasal dari sumber yang berbeda—endogen atau intraseluler untuk MHC kelas I dan eksogen atau ekstraseluler untuk MHC kelas II. Sel T sitotoksik mengenali antigen yang terkait dengan protein MHC kelas I, sedangkan sel T helper mengenali antigen yang terkait dengan protein MHC kelas II. Dalam kedua kasus tersebut, kompleks peptida-MHC dikenali pada permukaan sel penyaji antigen (biasanya sel dendritik) atau sel target.

3. Aktivasi sel T

Proses aktivasi sel T terjadi di mana sel T naif diaktifkan untuk membentuk sel T matang. Setelah sel T diaktifkan, sel T berproliferasi dan mengeluarkan sitokin yang memodulasi respons imun. Sel T naif berinteraksi dengan antigen yang terikat pada MHC II, sementara sel T sitotoksik (Tc) mengenali antigen yang terkait dengan MHC II. Tiga sinyal diperlukan untuk aktivasi sel T. Pada sinyal pertama, TCR mengikat antigen yang disajikan oleh MHC pada APC. Setelah sinyal pertama, sel T memerlukan sinyal ko-stimulasi untuk menghindari anergy (keadaan tidakresponsif fungsional terhadap antigen, yang sangat penting untuk regulasi imun). Sinyal terakhir adalah produksi sitokin yang merangsang proliferasi sel T (Gambar 6.1).



Gambar 6.1 Aktivasi Sel T
(Omar *et al.*, 2025)

Sinyal pertama. Sinyal ini biasanya terjadi di organ limfoid sekunder untuk sel Th. TCR mengikat peptida yang disajikan oleh molekul MHC di permukaan APC.

Sinyal kedua. Sinyal ko-stimulasi dimediasi oleh interaksi antara CD28 di permukaan sel Th dan protein B7.1 (CD80) atau B7.2 (CD86) di permukaan APC. Interaksi ini mengaktifkan proliferasi sel T.

Sinyal ketiga. Segera setelah keberhasilan pencapaian sinyal satu dan sinyal dua, sel T menerima lebih banyak sinyal untuk menentukan fenotipe responsifnya; sinyal-sinyal ini adalah sitokin

Sel th di bawah pengaruh IL-12 menjadi Th1, di bawah pengaruh IL-4 menjadi Th2, dan di bawah pengaruh IL-23 dan IL-16 menjadi Th17 (omar *et al.*, 2025).

Dua kelas utama sel T, CD4+ dan CD8+, berfungsi dengan cara yang berbeda dan saling melengkapi dalam reaksi imun yang dimediasi sel. Ciri khas limfosit T efektor CD4+ adalah bahwa mereka berfungsi terutama melalui sitokin yang disekresikan. CD4+ berperan dalam eliminasi mikroba yang dimediasi fagosit, yang merupakan definisi historis dari imunitas yang dimediasi sel. Sel T CD4+ juga

mengaktifkan leukosit lain, termasuk neutrofil dan eosinofil, dan merangsang produksi antibodi oleh sel B. Sel efektor CD8⁺ membunuh sel yang terinfeksi dan sel tumor dan bertanggung jawab atas pemberantasan mikroba, biasanya virus, yang bertahan hidup dan bereplikasi di dalam sel apa pun, termasuk sel nonfagositik.

4. Aktivasi Sel B

Aktivasi sel B menghasilkan proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibodi dan sel memori (Gambar 9.1). Respons imun humoral dimulai dengan pengenalan antigen spesifik oleh sel B di organ limfoid sekunder. Antigen berikatan dengan imunoglobulin M (IgM) dan IgD membran pada sel B naif yang matang, menghasilkan sinyal yang diperlukan untuk proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma

Respons antibodi bersifat T-dependent atau T-independent, tergantung pada sifat antigen dan keterlibatan sel T helper. Sebagian besar respons terhadap antigen protein membutuhkan bantuan sel T, sehingga antigen ini disebut T-dependent. Istilah limfosit T helper berasal dari kesadaran bahwa sel T merangsang, atau membantu, limfosit B untuk menghasilkan antibodi. Dalam respons T-dependent, beberapa sel B yang diaktifkan mulai menghasilkan antibodi selain IgM; proses ini disebut pengalihan isotip (kelas) rantai berat.

Antigen multivalen dengan determinan berulang, seperti polisakarida, dapat mengaktifkan sel B tanpa bantuan sel T. Antigen ini disebut T-independent. Respons T-independent cepat tetapi relatif sederhana, sebagian besar terdiri dari antibodi IgM dengan afinitas rendah, sedangkan respons T-dependent lebih lambat berkembang tetapi menghasilkan antibodi yang lebih tahan lama dan berafinitas tinggi yang biasanya berupa isotip IgG, IgA, atau IgE (Abbas, Abdul K; Litchman, Andrew H.; Pillai, 2022).

E. Respon Imun Humoral

1. Opsonisasi

Antibodi IgG melapisi (opsonisasi) mikroba dan mendorong fagositosisnya dengan mengikat reseptor Fc pada fagosit. Fagosit mononuklear dan neutrofil menelan mikroba sebagai pendahulu pembunuhan dan degradasi intraseluler. Fagosit ini mengekspresikan berbagai reseptor permukaan yang secara langsung mengikat mikroba dan menelannya, bahkan tanpa antibodi, yang merupakan salah satu mekanisme imunitas bawaan. Fagosit mononuklear dan neutrofil mengekspresikan reseptor untuk bagian Fc dari antibodi IgG yang secara spesifik mengikat partikel yang dilapisi antibodi. Mikroba juga dapat dilapisi oleh produk aktivasi komplemen yang disebut C3b dan kemudian difagositosis dengan mengikat reseptor leukosit untuk C3b (dijelaskan kemudian dalam bab ini). Proses pelapisan partikel untuk meningkatkan fagositosisnya disebut opsonisasi, dan zat-zat yang menjalankan fungsi ini, termasuk antibodi, protein komplemen, dan lektin plasma tertentu, disebut opsonin.

2. Aktivasi Komplemen

Sistem komplemen terdiri dari protein membran permukaan sel dan protein plasma, sebagian besar disintesis oleh hati. Sistem ini penting dalam memberikan perlindungan imun melalui sel, organ, dan plasma. Sistem ini terdiri dari sekitar 30 reseptor dan protein plasma yang bekerja bersama dalam proses yang diatur secara ketat sehingga dapat diaktifkan dan digunakan secara tepat. Ada tiga cara berbeda di mana sistem komplemen dapat diinisiasi: melalui jalur klasik (CP), jalur lektin (LP), atau jalur alternatif (AP), tergantung pada keadaan. Semua jalur ini akhirnya bergabung ke jalur terminal umum. Sistem komplemen diaktifkan dan dikendalikan oleh sejumlah faktor yang sangat penting. C1q mengidentifikasi dan mengikat kompleks antigen-antibodi untuk mengaktifkan jalur klasik. Lektin pengikat manosa (MBL) dan ficolin adalah protein

pengenal karbohidrat yang mengikat struktur karbohidrat yang ada pada patogen untuk memulai kaskade dalam jalur lektin. C3, komponen utama kaskade komplemen, dibelah menjadi C3a dan C3b, yang menyebabkan peradangan, opsonisasi, dan amplifikasi respons. C5 dibelah menjadi C5b, yang memulai perakitan kompleks serangan membran (MAC), dan C5a, anafilatoksin yang kuat. Beberapa protein pengatur hadir untuk menghindari aktivasi berlebihan yang dapat membahayakan jaringan inang. Inhibitor C1 (C1-INH) mengatur jalur klasik dan lektin dengan menghambat protease C1r dan C1s, dan Faktor H dan Faktor I mengatur jalur alternatif dengan menonaktifkan C3b. Jalur Aktivasi Namun, meskipun memiliki pemicu inisiasi yang berbeda, semua jalur bertemu pada aktivasi C3 dan berlanjut melalui urutan terminal yang sama yang mengarah pada pembentukan MAC.

- a. Jalur klasik: Jalur ini mengenali kompleks antigen-antibodi dan menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif. Kaskade diperkuat oleh konvertase C3 yang dihasilkan, yang membentuk konvertase C5 untuk aktivasi jalur terminal dan C3b untuk opsonisasi.
- b. Jalur Lektin: Menganalisis pola karbohidrat mikrobiologis tanpa bantuan antibodi. Opsonisasi dan pelepasan mediator inflamasi dari tubuh dihasilkan dari MBL dan ficolin yang mengaktifkan MASP untuk menghasilkan konvertase C3
- c. Jalur alternatif: dengan meningkatkan aktivasi komplemen pada permukaan patogen tanpa adanya penghambat komplemen, jalur alternatif memberikan perlindungan cepat dan independen antibodi (Noor *et al.*, 2025).

F. Respon Imun Seluler

1. Aktivasi sel T sitotoksik

Aktivasi sel T bergantung pada pengenalan awal antigen oleh reseptor TCR. Secara khusus, untuk sel T CD4+, terdapat juga kostimulasi oleh molekul seperti CD28 oleh MHCII. Stimulasi oleh sel pemroses antigen (APC) seperti makrofag juga diperlukan. Pensinyalan CD8+ biasanya membutuhkan pensinyalan dan keterlibatan CD4+. Terdapat dua sinyal berbeda yang diperlukan untuk aktivasi. Yang pertama adalah pengikatan reseptor TCH ke peptida "sejenis" pada APC, atau ke MHCII dalam kasus sel penyaji antigen profesional seperti sel dendritik atau makrofag. Sinyal kedua adalah kostimulasi reseptor permukaan pada APC oleh produk sampingan kecil dari patogen.

Sinyal kedua ini memungkinkan respons terhadap antigen yang dimaksud. Setelah diaktifkan, permukaan sel T berubah. Mobilisasi sel T dapat terjadi sebagai respons terhadap pensinyalan dari sel B matang yang telah bertemu dan berinteraksi dengan antigen. Pada tahap ini, sejumlah kemungkinan hasil dapat terjadi, seperti produksi sitokin seperti IL-2, yang bertindak sebagai umpan balik positif untuk memproduksi dan mengaktifkan lebih banyak sel T (Schultz, 2021).

2. Pembentukan Sel Memori

Sel T memori (TM) adalah beberapa sel yang berumur paling panjang di tubuh primata. Definisinya fungsional karena dapat berkembang biak dalam jumlah yang lebih besar menjadi sel efektor untuk melawan antigen yang sebelumnya telah dikenali, sehingga dinamakan demikian. Sel-sel ini dapat berupa CD4+ atau CD8+ dan akan mengekspresikan antigen CD45 Ro. Jenis sel T memori ini sering ditemukan di kelenjar getah bening di mana mereka kemungkinan besar akan bersentuhan dengan antigen yang diproses.

G. Gangguan pada Respon Imun Adaptif

Sistem imun ditandai oleh respons imun bawaan dan adaptif. Tujuan utama sistem imun adalah pertahanan terhadap patogen melalui mekanisme bawaan dan adaptif ini. Namun, disfungsi atau kekurangan sistem imun dapat menyebabkan cedera jaringan dan penyakit. Di satu sisi, terdapat penyakit hipersensitivitas, yang ditandai dengan reaksi berlebihan dan tidak diinginkan yang dihasilkan oleh sistem imun. Di sisi lain, penyakit autoimun mengacu pada kegagalan mekanisme toleransi imunologis, yang menyebabkan reaksi terhadap sel dan jaringan sendiri.

1. Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas dapat diinduksi baik dengan memaparkan diri sendiri pada antigen diri sendiri atau pada antigen eksternal. Penyakit autoimun dipengaruhi oleh reaksi sistem imun terhadap antigen endogen. Antigen eksogen seperti bakteri dan komponen non-mikroba (seperti obat-obatan, makanan, serbuk sari, bahan kimia, dan debu) dapat memicu respons imun yang dapat mengambil banyak bentuk. Sensitivitas mengacu pada kumpulan penyakit yang disebabkan oleh respons terhadap antigen eksogen, dan gejalanya dapat berkisar dari gatal dan ruam hingga demam dan asma hingga anafilaksis yang mengancam jiwa.

2. Autoimun

Autoantibodi dicirikan sebagai imunoglobulin yang berinteraksi dengan antigen diri. Sebagai elemen penting dari autoimunitas humoral, autoantibodi secara signifikan berkontribusi pada patogenesis penyakit autoimun. Struktur dasarnya terdiri dari dua rantai berat dan dua rantai ringan, menciptakan konfigurasi berbentuk 'y'. Lengan molekul berbentuk 'y' ini mencakup dua domain pengikat antigen (fab) yang identik, sedangkan batangnya disebut sebagai daerah fragmen kristalisasi (fc), yang penting untuk aktivasi sistem komplemen dan sel imun. Autoantibodi berinteraksi dengan autoantigen melalui domain fab dan mengatur respons imun melalui domain fc, yang mengakibatkan

peradangan dan kerusakan pada jaringan target. Sebaliknya, kategori autoantibodi kedua dapat menginduksi kondisi patogen secara eksklusif melalui pengikatan dan interaksi dengan antigen target melalui domain fab.

3. Immunodefisiensi

Imunodefisiensi adalah kondisi yang disebabkan oleh satu atau lebih defek sistem imun dan secara klinis ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi yang mengakibatkan penyakit akut, berulang, atau kronis yang parah. Gangguan imunodefisiensi harus dipertimbangkan pada siapa pun yang mengalami infeksi yang luar biasa sering, parah, dan resisten; tanpa interval bebas gejala; dari organisme yang tidak biasa atau dengan komplikasi yang tidak terduga atau parah. Imunodefisiensi dapat berupa primer atau sekunder.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, S. (2022) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Pennsylvania: Elsevier.
- Alqerafi, B.N. *et al.* (2025) "DIABETIC STUDIES OPEN ACCESS A Comprehensive Overview Of Host Defense Mechanisms In Microbial Infections : Significance Of Innate And Adaptive Immunity In Body For Human Health," 21 No.S7, pp. 393–411.
- Jambi, U.A., Mustakim, A. and Jambi, U.A. (2025) "Analisis Stuktur Sel dan Perkembangan Sel Limfosit B dan Sel Limfosit T Serta Mekanismenya," (1).
- Jan., S.S.A. (2025) *Physiology, Immune Response*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>.
- Louis, J. (2024) "Journal of Molecular Pathology and Role of Adaptive Immunity in Long-Term Disease Protection and Vaccination," 5(1000198), pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.35248/jmpb.24.5.198>.
- Noor, M. *et al.* (2025) "The Role of the Complement System in the Pathogenesis of Infectious and Autoimmune Diseases," (4), pp. 10–11.
- Omar, I. *et al.* (2025) "Molecular insights into T cell development , activation and signal transduction (Review)," pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3892/br.2025.1972>.
- Sait, H. (2021) "Journal of Clinical and Cellular Immunology Role of Antigen : Presenting Cells in Antigen Presentation Process," 12(1000641), p. 1000641.
- Schultz, C. (2021) "The T Lymphocyte," 6, pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.15761/GIMCI.1000207>.

BAB 7

REGULASI RESPON IMUN DAN MEKANISME TOLERANSI

Annissa Delfira, M.Biomed.

A. Pendahuluan

Sistem imun merupakan jaringan pertahanan berlapis yang bekerja secara terkoordinasi untuk mendeteksi, menetralisasi, dan mengeliminasi agen patogen serta zat asing lainnya. Secara fungsional sistem imun dibagi menjadi dua yaitu imunitas bawaan (*innate*) dan imunitas adaptif. Imunitas bawaan memberikan respons cepat dan non spesifik melalui komponen seluler seperti neutrofi, makrofag, sel dendritik, dan sel natural killer (NK), serta komponen humoral seperti komplemen dan interferon tipe I. Imunitas adaptif, di sisi lain, bersifat antigen-spesifik dan memiliki memori imunologis, yang dimediasi oleh limfosit T dan B (Stuart E. Turvey *et al* 2011).

Dalam menjalankan fungsinya, respon imun diatur secara ketat agar mampu memberikan perlindungan optimal tanpa menimbulkan kerusakan pada jaringan tubuh. Regulasi respon imun merupakan mekanisme pengendalian yang menjaga keseimbangan antara aktivasi dan supresi sistem imun. Mekanisme ini melibatkan berbagai komponen seperti sitokin, sel regulator, molekul *checkpoint* imun, dan proses apoptosis. Regulasi yang baik memungkinkan sistem imun merespons patogen secara efektif sekaligus mencegah terjadinya respon imun berlebihan (Arneth, 2025).

Salah satu aspek penting dalam regulasi sistem imun adalah toleransi imun, yaitu kemampuan imunitas dalam membedakan *non self* (antigen asing) dan komponen tubuh sendiri (*self-antigen*). Toleransi imun berperan dalam mencegah terjadinya reaksi autoimun yang dapat merusak jaringan normal tubuh. Mekanisme toleransi ini berlangsung melalui dua jalur utama, yaitu toleransi sentral yang terjadi selama proses maturasi limfosit di organ limfoid primer, serta toleransi perifer yang berlangsung di jaringan perifer melalui berbagai mekanisme penghambatan respons imun (Marshall et al., 2018).

Gangguan pada regulasi respons imun dan mekanisme toleransi dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti penyakit autoimun, alergi, hipersensitivitas, imunodefisiensi, hingga keganasan. Pada penyakit autoimun, misalnya, sistem imun kehilangan kemampuan untuk mengenali self-antigen sehingga menyerang jaringan tubuh sendiri. Sebaliknya, pada kanker, sel tumor dapat memanfaatkan mekanisme regulasi imun untuk menghindari pengawasan sistem imun. Oleh karena itu, pemahaman mengenai regulasi respons imun dan mekanisme toleransi menjadi sangat penting dalam pengembangan strategi diagnostik, pencegahan, maupun terapi berbagai penyakit.

Perkembangan ilmu imunologi modern telah membuka peluang baru dalam pemanfaatan mekanisme regulasi imun untuk tujuan terapeutik, seperti penggunaan imunoterapi kanker, antibodi monoklonal, terapi berbasis sel T regulator, dan pengembangan vaksin tolerogenik. Dengan memahami mekanisme regulasi dan toleransi imun secara mendalam, diharapkan dapat dikembangkan pendekatan medis yang lebih efektif dan spesifik dalam menjaga keseimbangan sistem imun serta meningkatkan kualitas kesehatan manusia.

B. Regulasi Respon Imun

Regulasi respons imun merupakan mekanisme biologi yang berfungsi mengontrol aktivitas sistem imun agar berlangsung secara efektif dan tidak menimbulkan kerusakan

jaringan pada tubuh sendiri. Sistem imun harus mampu memberikan respons yang optimal terhadap berbagai antigen asing seperti; virus, bakteri, jamur, dan parasit. Namun, diwaktu yang sama harus tetap mempertahankan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri (*Self-antigen*). Keseimbangan ini sangat penting dalam menjaga homeostasis imunologis (Arneth, 2025).

Aktivasi sistem imun yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai kondisi patologis, seperti inflamasi kronis, penyakit autoimun, hipersensitivitas, hingga kerusakan jaringan. Sebaliknya, regulasi imun yang terlalu kuat dapat mengakibatkan penurunan kemampuan tubuh dalam melawan infeksi maupun sel tumor. Oleh karena itu, tubuh memiliki berbagai mekanisme regulasi yang melibatkan interaksi kompleks antara sel imun, sitokin, reseptor inhibitor, dan jalur apoptosis.

1. Aktivasi Respon imun

Aktivasi respons imun merupakan tahap awal terjadinya pertahanan tubuh terhadap antigen. Proses ini dimulai sejak pengenalan antigen oleh sistem imun innate, dilanjutkan dengan aktivasi sistem imun adaptif melalui interaksi antar sel imun dan produksi berbagai mediator inflamasi.

a. Pengenalan Antigen

Antigen adalah molekul yang mampu dikenali oleh sistem imun dan memicu respons imun spesifik. Pada sistem imun innate, pengenalan antigen dilakukan melalui reseptor pengenalan pola atau pattern recognition receptors (PRRs). Reseptor ini mengenali struktur molekul khas mikroorganisme yang dikenal sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Salah satu kelompok PRRs yang paling banyak dipelajari adalah Toll-like receptors (TLRs), yang diekspresikan pada permukaan makrofag, neutrofil, dan sel dendritik (Chi et al., 2024).

Setelah antigen dikenali, sel fagosit akan menangkap, memproses, dan menyajikan antigen tersebut kepada sel imun lainnya. Sel dendritik sebagai *antigen-presenting cell* (APC) profesional memiliki kemampuan paling efektif dalam mempresentasikan antigen kepada limfosit T. Antigen yang telah diproses kemudian dipresentasikan melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Pengikatan antigen akan menginduksi maturasi sel dendritik yang ditandai dengan peningkatan ekspresi molekul MHC kelas I dan II, molekul kostimulatorik CD80 dan CD86, serta reseptor kemokin CCR7 yang berperan dalam mengarahkan migrasi sel dendritik menuju limfonodus untuk mengaktifasi limfosit T.

Antigen endogen dipresentasikan melalui MHC kelas I kepada limfosit T CD8+, sedangkan antigen eksogen dipresentasikan melalui MHC kelas II kepada limfosit T CD4+. Dengan demikian, proses presentasi antigen menjadi penghubung utama antara sistem imun innate dan adaptif. Selain jalur TCR, sel B mengenali antigen melalui reseptor sel B (BCR) yang memiliki kemampuan mengikat antigen secara langsung tanpa memerlukan presentasi oleh MHC. Pengikatan antigen timus-dependen memerlukan sinyal bantuan dari sel T folikular helper (Tfh) melalui interaksi CD40L-CD40 dan sitokin IL-21, IL-4, serta IL-10 untuk mendorong diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibodi dan sel B memori (Dyer, 2019).

b. Peran Sel Imun

Aktivasi respons imun melibatkan koordinasi berbagai jenis sel imun yang memiliki fungsi spesifik namun saling berhubungan.

1) Sel Dendritik

Sel dendritik merupakan APC utama yang menghubungkan imunitas innate dan adaptif. Sel ini mampu menangkap antigen di jaringan perifer melalui

fagositosis maupun endositosis. Setelah teraktivasi, sel dendritik bermigrasi menuju organ limfoid sekunder untuk mempresentasikan antigen kepada limfosit T naïf.

Selain mempresentasikan antigen, sel dendritik juga menghasilkan sitokin yang berperan dalam menentukan diferensiasi limfosit T menjadi subset tertentu, seperti Th1, Th2, Th17, atau Treg (Moran et al., 2017).

2) Makrofag

Makrofag merupakan sel fagosit yang berperan penting dalam inflamasi dan eliminasi patogen. Sel ini berasal dari diferensiasi monosit yang bermigrasi ke jaringan.

Makrofag memiliki beberapa fungsi utama, yaitu:

- a) Melakukan fagositosis terhadap mikroorganisme
- b) Menghasilkan sitokin proinflamasi
- c) Mempresentasikan antigen kepada limfosit T
- d) Membersihkan debris seluler

Makrofag yang teraktivasi menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam amplifikasi respons imun (Moran et al., 2017).

3) Limfosit T

Limfosit T merupakan komponen utama imunitas adaptif seluler. Berdasarkan fungsinya, limfosit T dibedakan menjadi beberapa subpopulasi.

a) Limfosit T Helper (CD4+)

Sel T helper berfungsi mengoordinasikan respons imun melalui produksi sitokin. Sel ini membantu aktivasi makrofag, limfosit B, dan limfosit T sitotoksik.

b) Limfosit T Sitotoksik (CD8+)

Sel T sitotoksik berfungsi menghancurkan sel yang terinfeksi virus maupun sel tumor melalui mekanisme pelepasan perforin dan *granzyme*.

4) Limfosit B

Limfosit B berperan dalam respons imun humoral melalui produksi antibodi. Setelah mengenali antigen dan memperoleh bantuan dari sel T helper, limfosit B akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi. Antibodi berfungsi menetralkan toksin dan virus, meningkatkan fagositosis melalui opsonisasi, serta mengaktivasi sistem komplemen (Levy et al., 2013).

5) Sel Natural Killer

Sel NK merupakan limfosit innate yang memiliki kemampuan sitotoksik terhadap sel abnormal tanpa memerlukan sensitisasi sebelumnya. Sel ini penting dalam pertahanan awal terhadap infeksi virus dan transformasi neoplastik.

Sel NK mengenali penurunan ekspresi MHC kelas I pada sel target. Aktivasi sel NK menyebabkan pelepasan perforin dan *granzyme* yang menginduksi apoptosis sel target (Kumar, 2018).

c. Produksi Sitokin

Sitokin merupakan glikoprotein sinyal yang mengatur komunikasi antar sel imun dan menentukan amplitudo serta kualitas respons imun. Interleukin-1 β (IL-1 β) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) diproduksi oleh makrofag dan DC sebagai respons terhadap pengenalan patogen, menginduksi inflamasi akut dan memobilisasi neutrofil ke tempat infeksi. Interleukin-6 (IL-6) memiliki fungsi pleiotropik, mencakup induksi fase akut di hati, diferensiasi sel Th17, dan hambatan diferensiasi Treg melalui antagonisme terhadap TGF- β

Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan interferon-gamma (IFN- γ) berperan meningkatkan inflamasi dan aktivasi sistem imun. Sebaliknya, sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan transforming growth factor-beta (TGF- β) berfungsi membatasi respons imun agar tidak berlebihan. Produksi sitokin yang tidak terkontrol dapat menyebabkan cytokine storm, yaitu kondisi inflamasi sistemik berat yang dapat mengakibatkan kerusakan multiorgan (Zhang & An, 2007).

2. Mekanisme Regulasi Imun

Regulasi imun bertujuan mengendalikan intensitas dan durasi respons imun untuk mempertahankan homeostasis imunologis. Mekanisme ini melibatkan sitokin regulator, sel regulator, checkpoint imun, dan apoptosis.

a. Regulasi oleh sitokin

Sitokin memiliki peran sentral dalam mengatur keseimbangan respons imun. Sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β mampu menghambat aktivasi makrofag dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi. Interleukin-10 (IL-10) merupakan sitokin imunoregulatorik utama yang diproduksi oleh berbagai sel imun termasuk Treg, makrofag M2, sel B regulatorik, dan sel T efektor pada fase akhir respons. IL-10 menghambat produksi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12) oleh makrofag dan DC melalui jalur JAK1/TYK2-STAT3 yang menekan aktivasi NF- κ B dan AP-1. Di samping itu, IL-10 menurunkan ekspresi molekul MHC kelas II dan CD80/CD86 pada APC, sehingga secara langsung membatasi kapasitas stimulasi sel T efektor (Wu et al., 2014).

Transforming growth factor-beta (TGF- β) menjalankan fungsi imunosupresi yang lebih luas yang berperan sebagai hambatan proliferasi sel T dan sel B, penekanan aktivitas sel NK, dan induksi diferensiasi Treg

dari sel T CD4+ naif melalui ko-stimulasi IL-2 dan ekspresi Foxp3 (Kishimoto, 2010).

Tabel 7.1 Sitokin Regulatorik Utama dalam Sistem Imun Adaptif

Sitokin	Sumber Utama	Fungsi Regulasi	Target Sel
IL-10	Treg, Makrofag M2, Sel B	Supresi respons inflamasi, hambat produksi sitokin proinflamasi	Makrofag, DC, Sel T
TGF-β	Treg, Epitel, Platelet	Induksi diferensiasi Treg, hambat proliferasi sel T efektor	Sel T, Sel B, NK
IL-35	Treg (Foxp3+), Sel B regulatorik	Supresi aktivasi sel T, induksi toleransi perifer	Sel T efektor
IL-2	Sel T CD4+ aktif	Pemeliharaan homeostasis Treg, sinyal survival	Treg, Sel T memori
IFN-γ	Sel T CD8+, NK	Aktivasi makrofag, peningkatan ekspresi MHC, regulasi diferensial	Makrofag, DC

Sumber: Saraiva & O'Garra (2010); Flavell et al. (2010); Couper et al. (2008).

b. Peran Sel T Regulator (Treg)

Sel T regulator (Treg) merupakan subset sel T CD4+ yang secara fungsional mengkhususkan diri dalam pengendalian respons imun untuk mencegah inflamasi berlebihan, autoimunitas dan mempertahankan toleransi imun

Treg bekerja melalui beberapa mekanisme, antara lain:

- 1) Menghasilkan IL-10 dan TGF-β
- 2) Menghambat proliferasi limfosit T efektor

- 3) Menekan fungsi APC
- 4) Mengurangi produksi sitokin proinflamasi

Disfungsi Treg berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit autoimun dan inflamasi kronis (Grover et al., 2021).

c. Checkpoint Imun (CTLA-4 dan PD-1)

Checkpoint imun merupakan molekul penghambat ko-reseptor pada permukaan sel T yang berfungsi memoderasi intensitas respons imun agar tidak menimbulkan kerusakan jaringan.

1) CTLA-4

Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) merupakan reseptor inhibitor yang diekspresikan pada limfosit T aktif dan Treg. Molekul ini berkompetisi dengan CD28 untuk berikatan dengan ligan CD80 (B7-1) pada APC. Ikatan CTLA-4 menghasilkan sinyal inhibisi yang menurunkan proliferasi dan aktivasi limfosit T (Bonnie L. Russell, Sibusiso T. Malindisa, 2012).

2) PD-1 dan PD-L1

Programmed cell death protein-1 (PD-1) merupakan reseptor inhibitor pada limfosit T yang berinteraksi dengan ligannya, PD-L1 dan PD-L2. Aktivasi jalur ini menyebabkan penurunan fungsi efektor limfosit T. Beberapa sel tumor mengekspresikan PD-L1 untuk menghindari pengawasan sistem imun. Penemuan mekanisme ini menjadi dasar pengembangan imunoterapi checkpoint inhibitor pada kanker (Chamoto et al., 2023).

Tabel 7.2 Karakteristik Molekul Immune Checkpoint
Utama

Molekul Checkpoint	Ekspresi	Ligan	Mekanisme Inhibisi
CTLA-4 (CD152)	Sel T aktif, Treg (konstitutif)	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) pada APC	Berkompetisi dengan CD28, hambat sinyal kostimulasi, induksiIDO pada DC
PD-1 (CD279)	Sel T, B, NK, monosit	PD-L1 (CD274), PD-L2 (CD273)	Hambat fosforilasi ZAP-70, blok sinyal TCR dan CD28, induksi exhaustion
LAG-3	Sel T CD4+, CD8+, NK	MHC kelas II, FGL1, galectin-3	Hambat aktivasi sel T melalui MHC-II, perkuat exhaustion bersama PD-1
TIM-3	Sel T CD8+ exhausted, Treg, DC	Galectin-9, HMGB1, CEACAM-1	Induksi apoptosis sel T Th1, hambat produksi sitokin proinflamasi

Sumber: Chen & Flies (2013); Chamoto et al. (2023)

d. Mekanisme Apoptosis

Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram yang penting dalam regulasi sistem imun. Mekanisme ini membantu menghilangkan limfosit autoreaktif dan menghentikan respons imun setelah

antigen dieliminasi. Salah satu jalur apoptosis utama adalah interaksi Fas dengan Fas ligand (FasL).

Aktivasi jalur ini menyebabkan aktivasi caspase yang menginduksi kematian sel. Gangguan mekanisme apoptosis dapat menyebabkan akumulasi limfosit autoreaktif dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit autoimun(Vitale et al., 2023).

C. Mekanisme Toleransi

Toleransi imun didefinisikan sebagai keadaan tidak responsif spesifik sistem imun terhadap antigen diri (self-antigen) atau antigen asing yang tidak membahayakan, tanpa mengurangi kapasitas respons terhadap patogen. Toleransi imun bukan kondisi pasif, melainkan proses aktif yang dipertahankan oleh mekanisme sentral di organ limfoid primer dan mekanisme perifer di jaringan target. Kegagalan toleransi menghasilkan autoimunitas yang bervariasi dari organ-spesifik hingga sistemik (Shirafkan et al., 2024).

1. Toleransi Sentral

Toleransi sentral terjadi selama proses maturasi limfosit di organ limfoid primer. Pada limfosit T, proses ini berlangsung di timus, sedangkan pada limfosit B terjadi di sumsum tulang. Tujuan utama toleransi sentral adalah mencegah limfosit yang memiliki reaktivitas tinggi terhadap self-antigen masuk ke sirkulasi perifer.

Pada perkembangan limfosit T di timus, timosit akan mengalami proses seleksi positif dan seleksi negatif. Seleksi positif memastikan bahwa limfosit T mampu mengenali molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) tubuh sendiri. Sel yang tidak mampu mengenali MHC akan mengalami kematian akibat tidak memperoleh sinyal kelangsungan hidup.

Setelah itu, limfosit T menjalani seleksi negatif. Pada tahap ini, limfosit yang bereaksi terlalu kuat terhadap self-antigen akan dieliminasi melalui apoptosis. Proses ini bertujuan mencegah keluarnya limfosit autoreaktif ke

jaringan perifer. Seleksi negatif melibatkan sel epitel medula timus dan sel dendritik yang mempresentasikan berbagai self-antigen kepada limfosit T.

Selain eliminasi melalui apoptosis, sebagian limfosit autoreaktif dapat diarahkan menjadi sel T regulator (Treg) yang berfungsi menekan respons imun di perifer. Dengan demikian, toleransi sentral tidak hanya menghilangkan limfosit berbahaya tetapi juga membantu pembentukan mekanisme regulasi imun.

Pada limfosit B di sumsum tulang, toleransi sentral berlangsung melalui eliminasi sel autoreaktif dan receptor editing. Receptor editing merupakan proses pengubahan reseptor antigen pada limfosit B untuk mengurangi afinitas terhadap self-antigen. Jika proses tersebut gagal, limfosit B autoreaktif akan mengalami apoptosis (Meng et al., 2023).

2. Toleransi Perifer

Meskipun toleransi sentral berlangsung secara ketat, sebagian limfosit autoreaktif masih dapat lolos ke sirkulasi perifer. Oleh karena itu, tubuh memerlukan mekanisme tambahan yang disebut toleransi perifer untuk mencegah aktivasi limfosit autoreaktif di jaringan. Toleransi perifer bekerja melalui beberapa mekanisme utama, yaitu anergy, supresi oleh sel T regulator, dan delesi sel autoreaktif.

a. Anergy

Anergy merupakan keadaan tidak responsif secara fungsional pada limfosit setelah mengenali antigen tanpa disertai sinyal kostimulatorik yang memadai. Dalam kondisi normal, aktivasi limfosit T memerlukan dua sinyal, yaitu pengenalan antigen melalui T-cell receptor (TCR) dan sinyal kostimulatorik melalui interaksi CD28 dengan B7 pada antigen-presenting cell (APC).

Apabila limfosit hanya menerima sinyal pengenalan antigen tanpa kostimulasi, maka limfosit akan menjadi anergik. Sel yang mengalami anergy tidak mampu berproliferasi maupun menghasilkan sitokin meskipun kembali bertemu antigen yang sama.

Mekanisme ini penting untuk mencegah respons imun terhadap self-antigen yang biasanya tidak disertai inflamasi.

b. Supresi oleh Sel T Regulator (Treg)

Sel T regulator (Treg) merupakan subpopulasi limfosit T CD4⁺ yang berfungsi menekan aktivasi sistem imun. Sel ini mengekspresikan marker CD25 dan faktor transkripsi FoxP3 yang penting dalam fungsi regulatornya.

Treg mempertahankan toleransi imun melalui beberapa mekanisme. Sel ini menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor-beta (TGF- β) yang menghambat aktivasi limfosit T efektor dan makrofag. Selain itu, Treg juga menekan fungsi antigen-presenting cell sehingga mengurangi stimulasi terhadap limfosit autoreaktif.

Melalui mekanisme tersebut, Treg membantu menjaga homeostasis imunologis dan mencegah terjadinya autoimunitas. Gangguan fungsi Treg dapat menyebabkan aktivasi imun yang tidak terkontrol dan meningkatkan risiko penyakit autoimun.

c. Deleksi Sel Autoreaktif

Toleransi perifer juga dipertahankan melalui deleksi limfosit autoreaktif melalui mekanisme apoptosis. Limfosit yang terus-menerus terpapar self-antigen akan mengalami aktivasi jalur kematian sel terprogram sehingga dieliminasi dari sirkulasi.

Salah satu mekanisme apoptosis yang penting adalah interaksi antara Fas (CD95) dengan Fas ligand (FasL). Aktivasi jalur ini menyebabkan aktivasi caspase yang berujung pada kematian sel. Dengan demikian, limfosit autoreaktif dapat dihilangkan sebelum menyebabkan kerusakan jaringan.

Mekanisme delesi juga membantu menghentikan respons imun setelah antigen berhasil dieliminasi sehingga mencegah inflamasi berkepanjangan. Gangguan proses apoptosis dapat menyebabkan akumulasi limfosit autoreaktif dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit autoimun (Shirafkan et al., 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Arneth, B. (2025). Molecular Mechanisms of Immune Regulation: A Review. *Cells*, 14(4), 1–24. <https://doi.org/10.3390/cells14040283>
- Bonnie L. Russell, Sibusiso T. Malindisa, S. A. S. and M. N. (2012). Current Advances in Immune Checkpoint Therapy Bonnie. In *IntechOpen*.
- Chi, H., Pepper, M., & Thomas, P. G. (2024). Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*, 187(9), 2052–2078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.037>.
- Chamoto, K., Yaguchi, T., Tajima, M., & Honjo, T. (2023). Insights from a 30-year journey: Function, regulation and therapeutic modulation of PD1. *Nature Reviews Immunology*, 23(11), 682–695.
- Chen, L., & Flies, D. B. (2013). Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Reviews Immunology*, 13(4), 227–242.
- Couper, K. N., Blount, D. G., & Riley, E. M. (2008). IL-10: The master regulator of immunity to infection. *Journal of Immunology*, 180(9), 5771–5777
- Dyer, P. S. (2019). Self/Non-self Recognition: Microbes Playing Hard to Get. *Current Biology*, 29(18), R866–R868. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.001>.
- Flavell, R. A., Sanjabi, S., Wrzesinski, S. H., & Licona-Limón, P. (2010). The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF β . *Nature Reviews Immunology*, 10(8), 554–567.
- Grover, P., Goel, P. N., & Greene, M. I. (2021). Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Frontiers in Immunology*, 12(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>

- Kumar, S. (2018). Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*, 154(3), 383–393. <https://doi.org/10.1111/imm.12921>.
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: From its discovery to clinical applications. *International Immunology*, 22(5), 347–352
- Levy, A. R. R. A., Rojas-villarraga, A., & Levy, R. A. (2013). Autoimmunity From Bench to Bedside. In *The Lancet* (Vol. 304, Issue 7896). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90290-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90290-6)
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(s2), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Meng, X., Layhadi, J. A., Keane, S. T., Cartwright, N. J. K., Durham, S. R., & Shamji, M. H. (2023). Immunological mechanisms of tolerance: Central, peripheral and the role of T and B cells. *Asia Pacific Allergy*, 13(4), 175–186. <https://doi.org/10.5415/apallergy.0000000000000128>
- Moran, C. A., Weitzmann, M., & Ofotokun, N. (2017). Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1038/nri3712>.Dendritic
- Shirafkan, F., Hensel, L., & Rattay, K. (2024). Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 15(March), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339714>.
- Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Reviews Immunology*, 10(3), 170–181
- Stuart E. Turvey, MB BS, DPhil and David H. Broide, M. C. (2011). Chapter 2: Innate Immunity. *NIH Public Access*, 125, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>.Chapter

- Vitale, I., Pietrocola, F., Guilbaud, E., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostini, M., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Aqeilan, R. I., Arama, E., Baehrecke, E. H., Balachandran, S., Bano, D., Barlev, N. A., Bartek, J., ... Galluzzi, L. (2023). Apoptotic cell death in disease—Current understanding of the NCCD 2023. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 30, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01153-w>
- Wu, J., Xie, A., & Chen, W. (2014). Cytokine regulation of immune tolerance. *Burns and Trauma*, 2(1), 11–17. <https://doi.org/10.4103/2321-3868.124771>
- Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain Jun-Ming. *Int Anesthesiol Clin.*, 69(2), 482–489. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.Cytokines

BAB 8

SITOKIN, KEMOKIN DAN MEDIATOR IMUN

drg. Nova Veronica Manurung

A. Pendahuluan

Sistem imun manusia merupakan jaringan kompleks yang melibatkan komunikasi antar sel yang sangat terkoordinasi. Komunikasi ini dimediasi oleh molekul pemberi sinyal larut yang dikenal sebagai mediator imun. Di antara mediator tersebut, sitokin dan kemokin memegang peranan sentral dalam mengatur intensitas, durasi dan spesifisitas respons imun.

Sitokin adalah protein kecil atau glikoprotein yang bertindak sebagai kurir kimiawi parakrin atau autokrin. Sementara itu, kemokin merupakan subfamili dari sitokin yang memiliki fungsi spesifik dalam kemotaksis, yaitu mengarahkan migrasi sel imun ke lokasi inflamasi atau jaringan limfoid. Pemahaman mendalam mengenai mediator ini menjadi krusial, mengingat disregulasi pada jalur ini sering kali menjadi dasar patofisiologi penyakit autoimun, badai sitokin (*cytokine storm*), hingga keganasan.

B. Sitokin

Sitokin adalah protein kecil berbobot molekul rendah (umumnya <30 kDa). Karakteristik utama mereka meliputi:

1. Pleiotropi

Kemampuan satu sitokin (misalnya IL-4) untuk menghasilkan efek biologis yang berbeda pada target sel

yang berbeda (misal: proliferasi sel B namun penghambatan makrofag).

2. Redundansi

Beberapa sitokin yang berbeda (IL-2, IL-4, IL-5) dapat memicu aktivitas fungsional yang serupa pada sel target.

3. Sinergi

Kerja sama antara dua sitokin (misal: IFN- γ dan TNF- α) yang menghasilkan efek lebih besar daripada jumlah efek masing-masing.

4. Antagonisme

Satu sitokin dapat menghambat kerja sitokin lainnya (misal: IL-10 menghambat IFN- γ).

C. Klasifikasi Struktural dan Famili Sitokin

Pembahasan mendalam mengenai klasifikasi sitokin didasarkan pada homologi sekuens dan struktur lipatan proteinnya:

1. Famili Hematopoietin (Class I Cytokines)

Terdiri dari sitokin seperti IL-2, IL-4, IL-6, dan GM-CSF. Secara struktural, mereka memiliki motif four-helix bundle yang khas. Reseptor untuk famili ini biasanya berbagi subunit transmisi sinyal yang sama, seperti rantai γ c (CD132).

2. Famili Interferon (Class II Cytokines)

Meliputi IFN- α , IFN- β , dan IFN- γ , serta famili IL-10. Mereka krusial dalam respons antivirus dan regulasi aktivitas sel natural killer (NK).

3. Famili Tumor Necrosis Factor (TNF)

Terdiri dari lebih dari 20 anggota, termasuk TNF- α , TNF- β (Linfotoksin), CD40L, dan RANKL. Mereka sering diekspresikan sebagai protein transmembran tipe II sebelum dilepaskan oleh enzim pemotong (shedases) seperti TACE (TNF- α Converting Enzyme).

4. Famili Interleukin-1 (IL-1)

Termasuk IL-1 α , IL-1 β , dan IL-18. Anggota famili ini diproduksi sebagai prekursor (pro-sitokin) yang memerlukan aktivasi enzimatis oleh inflammasom (terutama kaspase-1) sebelum disekresikan.

D. Kemokin

Kemokin (berasal dari kata *chemotactic cytokines*) adalah famili besar sitokin kecil dengan berat molekul 8–12 kDa. Fungsi utamanya adalah mengatur migrasi sel (kemotaksis) melalui gradien konsentrasi kimiawi. Dalam sistem imun, kemokin bertindak sebagai "navigator" yang mengarahkan sel imun ke lokasi infeksi, cedera, atau ke organ limfoid untuk surveilans imun.

Berbeda dengan sitokin pro-inflamasi umum yang bekerja sebagai "saklar" aktivasi, kemokin bekerja pada tingkat koordinasi spasial. Mereka menentukan siapa (jenis sel imun) yang pergi ke mana (lokasi jaringan) dan kapan (durasi respons).

E. Klasifikasi Struktural dan Nomenklatur

Kemokin diklasifikasikan menjadi empat subfamili utama berdasarkan posisi dua residu sistein (C) pertama pada terminal-N:

1. Subfamili CXC (α -chemokines)

Pada subfamili ini, terdapat satu asam amino residu yang memisahkan dua sistein pertama.

Contoh Utama: CXCL8 (IL-8).

Fungsi: Terutama menarik neutrofil ke lokasi inflamasi akut dan berperan dalam angiogenesis.

2. Subfamili CC (β -chemokines)

Dua residu sistein pertama terletak berdampingan secara langsung tanpa perantara asam amino.

Contoh Utama: CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES).

Fungsi: Menarik monosit, limfosit T, sel NK, dan sel dendritik.

3. Subfamili C (γ -chemokines)

Hanya memiliki satu sistein di terminal-N.

Contoh Utama: XCL1 (Lymphotactin).

Fungsi : Spesifik untuk menarik limfosit.

4. Subfamili CX3C (δ -chemokines)

Memiliki tiga asam amino di antara dua residu sistein.

Contoh Utama : CX3CL1 (Fractalkine).

Karakteristik Unik : Dapat ditemukan dalam bentuk terlarut maupun terikat membran sebagai molekul adhesi.

F. Reseptor Kemokin dan Mekanisme Signalin

Kemokin memberikan sinyal melalui G-Protein Coupled Receptors (GPCRs) yang melintasi membran sel sebanyak tujuh kali (*seven-transmembrane receptors*).

1. Aktivasi Protein G

Ketika kemokin berikatan dengan reseptornya (misal: CXCL12 berikatan dengan CXCR4), terjadi perubahan konformasi pada reseptor yang mengaktifkan protein G heterotrimerik (α , β , γ). Hal ini memicu pelepasan GDP dan pengikatan GTP, yang kemudian mengaktifkan efektor hilir seperti :

- Phospholipase C (PLC) : Memicu pelepasan kalsium intraseluler.
- PI3K/Akt Pathway : Mengatur reorganisasi sitoskeleton aktin untuk pergerakan sel.

2. Reseptor Kemokin Atipikal (ACKRs)

ACKRs adalah reseptor yang dapat berikatan dengan kemokin tetapi tidak memicu signalin protein G klasik. Mereka berfungsi sebagai "pemulung" (*scavenger*) yang membersihkan kelebihan kemokin untuk mempertahankan gradien konsentrasi yang tajam.

G. Peran Fungsional : Homeostatik vs Inflamasi

Kemokin dapat dibagi secara fungsional menjadi dua kategori besar:

- Kemokin Homeostatik : Diekspresikan secara konstitutif di jaringan tertentu (seperti timus atau sumsum tulang) untuk

mengatur *trafficking* seluler rutin dan perkembangan organ. (Contoh: CXCL12).

2. Kemo kin Inflamasi: Diproduksi secara cepat sebagai respons terhadap stimulus patogen (PAMPs) atau sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α untuk merekrut sel efektor ke lokasi konflik biologi.

H. Kemokin dalam Patofisiologi dan Osteoimunologi

Dalam konteks penyakit kronis dan resorpsi tulang (sangat relevan dengan bidang kedokteran dan bedah mulut):

1. Destruksi Tulang: Kemokin seperti CCL3 (MIP-1 α) dan CXCL12 terlibat langsung dalam rekrutmen prekursor osteoklas ke permukaan tulang, mempercepat degradasi matriks pada kondisi seperti periodontitis berat atau tumor rahang.
2. Keganasan : Sel kanker seringkali "membajak" reseptor kemokin (terutama CXCR4) untuk bermigrasi dari tumor primer ke lokasi metastasis (sumsum tulang atau kelenjar getah bening).

DAFTAR PUSTAKA

- Bonecchi, R., & Graham, G. J. (2025). Atypical Chemokine Receptors: Structure, Function, and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*.
- Coperchini, F., et al. (2026). The Role of Atypical Chemokine Receptors (ACKRs) in Fine-Tuning Inflammation. *European Journal of Endocrinology*.
- Griffith, J. W., et al. (2024). Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Nature Reviews Immunology*.
- Legler, D. F., & Thelen, M. (2025). New Insights into Chemokine Receptor Signaling Complexes. *Current Opinion in Cell Biology*.
- Luster, A. D. (2024). Chemokines in the Era of Precision Medicine. *Science*.
- Mantovani, A. (2024). Chemokines as Orchestrators of Macrophage Polarization and Tissue Remodeling. *Journal of Clinical Investigation*.
- Nagarsheth, N., et al. (2025). Chemokines in the Cancer Microenvironment and Their Therapeutic Targets. *Nature Reviews Cancer*.
- Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2025). The Chemokine System in Innate Immunity. *Annual Review of Immunology*.
- Yamaguchi, Y., et al. (2026). Chemokine-Mediated Osteoclastogenesis in Inflammatory Bone Diseases. *Journal of Dental Research*.
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2025). The Chemokine System: Evolutionary Perspective and Modern Clinical Applications. *Immunity*.

BAB 9

RESPONS IMUN TERHADAP AGEN INFEKSIUS

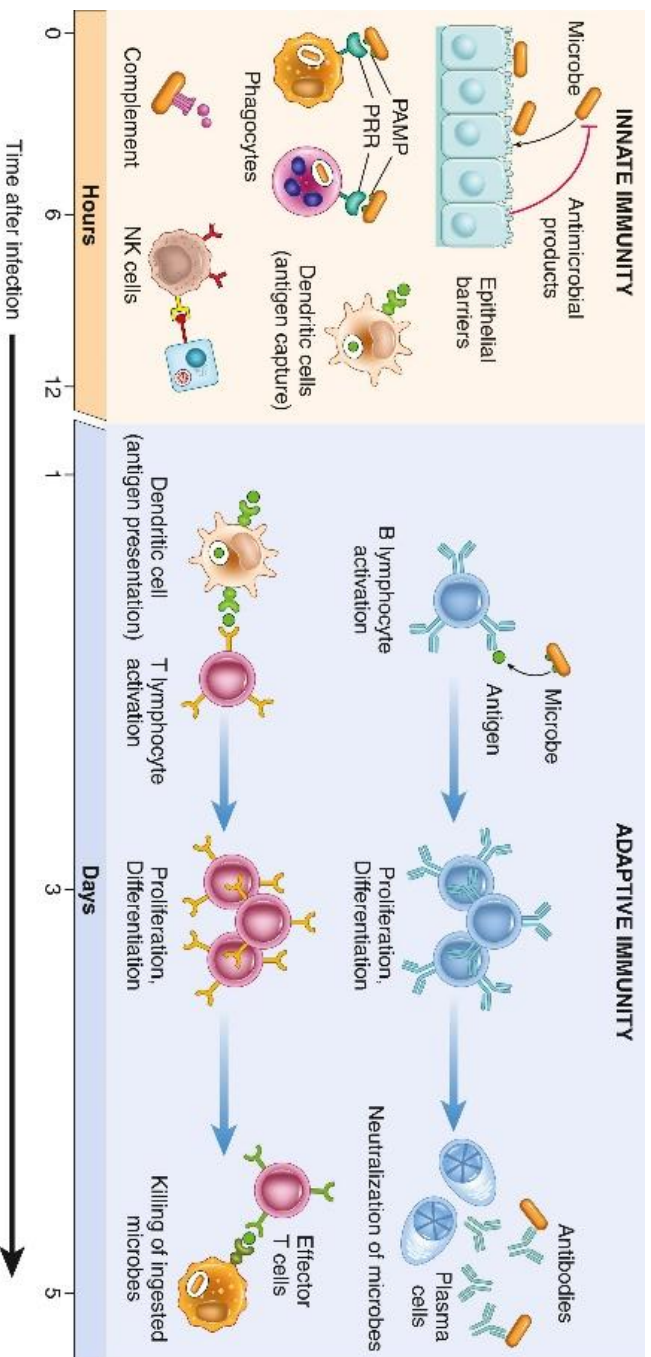
Jekmal Malau, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan: Pertahanan Inang terhadap Agen Infeksius

Agen infeksius adalah entitas biologis yang mampu menginvasi tubuh inang, melakukan replikasi, menyebabkan cedera jaringan, dan mengganggu keseimbangan fisiologis. Kelompok ini mencakup bakteri, virus, jamur, protozoa, helminth, serta ektoparasit, yang masing-masing menunjukkan ciri struktural, pola replikasi, tropisme jaringan, dan mekanisme patogenisitas yang spesifik (Bennett et al., 2019). Keragaman organisme tersebut, baik dari segi ukuran, pola hidup intraseluler maupun ekstraseluler, kompleksitas antigenik, serta kemampuan menghindari respons imun, membuat sistem imun memerlukan berbagai lapisan pertahanan yang saling melengkapi. Perlindungan inang berlangsung melalui jejaring respons yang terkoordinasi, meliputi barier fisik dan kimiawi, imunitas bawaan, imunitas adaptif, memori imunologis, serta mekanisme perbaikan jaringan (Abbas et al., 2021; Duan & Mukherjee, 2016; Wynn & Vannella, 2016). Dalam imunologi modern, infeksi tidak hanya dimaknai sebagai keberadaan patogen di dalam tubuh, tetapi juga sebagai proses biologis dinamis yang terbentuk melalui interaksi antara invasi mikroba dan sistem pertahanan inang (Jo, 2019). Interaksi inang-patogen kini dipahami sebagai proses multifaset, ketika inang berupaya mengenali dan mengeliminasi patogen, sementara patogen secara bersamaan mengembangkan strategi untuk menginfeksi,

bertahan hidup, menghindari, atau memodulasi respons imun. Dalam konteks tersebut, perlindungan inang juga melibatkan mekanisme yang menjaga fungsi jaringan dan stabilitas homeostasis fisiologis selama infeksi berlangsung (Jo, 2019; Soares et al., 2017).

Lapisan pertahanan pertama mencakup barrier anatomis, mekanis, kimiawi, dan biologis yang bekerja secara terpadu untuk membatasi masuknya mikroorganisme patogen. Kulit berperan sebagai sawar fisik berkeratin, sementara permukaan mukosa pada saluran pernapasan, gastrointestinal, dan genitourinaria memanfaatkan mukus, gerakan silia, peptida antimikroba, IgA sekretori, serta mikrobiota residen untuk mengurangi peluang kolonisasi dan penetrasi pathogen (Murphy & Weaver, 2022; Zhou et al., 2025). Apabila agen infeksius mampu melewati barrier tersebut, sistem imun bawaan segera diaktifkan melalui reseptor pengenalan pola yang mengenali molekul mikroba konservatif, termasuk lipopolisakarida, peptidoglikan, flagelin, RNA virus, β -glukan jamur, dan DNA CpG yang tidak termetilasi (Abbas et al., 2025; D. Li & Wu, 2021). Respons dini ini memicu inflamasi, aktivasi sistem komplemen, fagositosis, produksi interferon, serta perekrutan neutrofil, makrofag, sel dendritik, sel pembunuh alami, dan berbagai komponen imun bawaan lainnya (Constant et al., 2021; Murphy & Weaver, 2022). Melalui proses tersebut, respons imun bawaan turut membentuk kualitas, intensitas, dan orientasi respons imun adaptif yang berkembang pada tahap berikutnya (D. Li & Wu, 2021; Zheng et al., 2020).



Gambar 9.1 Pertahanan terhadap patogen terdiri dari dua jenis respons, imun bawaan dan imun adaptif

Sumber : (Robbins & Kumar Basic Pathology, 2023)

Respons imun adaptif memberikan perlindungan yang bersifat spesifik terhadap antigen melalui peran limfosit B, limfosit T, antibodi, dan memori imunologis (Abbas et al., 2025; Chi et al., 2024). Sel B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi, yang berfungsi menetralkan toksin dan virus, mengopsonisasi bakteri, mengaktivasi sistem komplemen, serta menghambat perlekatan patogen pada sel inang (Abbas et al., 2025; Zhang et al., 2023a). Sel T CD4⁺ mengatur koordinasi respons imun melalui berbagai subset sel T penolong, termasuk Th1, Th2, Th17, sel T helper folikular, dan sel T regulator. Sementara itu, sel T sitotoksik CD8⁺ berperan dalam mengeliminasi sel yang telah terinfeksi, terutama pada infeksi virus dan infeksi bakteri intraseluler (Chi et al., 2024; X. Zhu & Zhu, 2020).

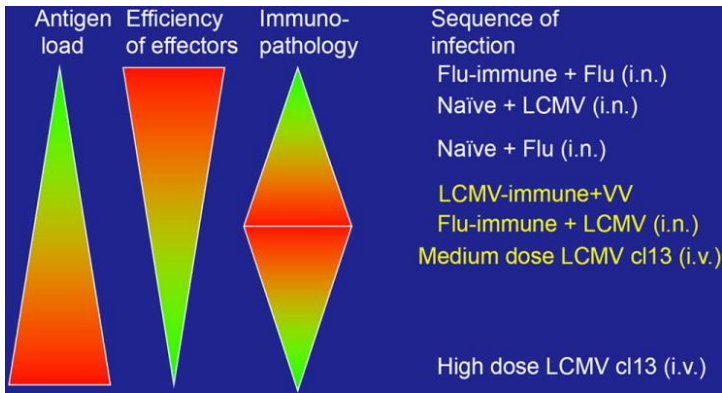
Bentuk respons adaptif yang teraktivasi sangat dipengaruhi oleh sifat biologis dan pola patogenisitas masing-masing patogen. Bakteri ekstraseluler umumnya dikendalikan melalui antibodi, sistem komplemen, neutrofil, dan respons Th17, sedangkan bakteri intraseluler lebih banyak memerlukan aktivasi makrofag serta imunitas Th1. Infeksi virus melibatkan interferon tipe I, antibodi penetral, sel NK, dan sel T sitotoksik, sementara infeksi jamur kerap bergantung pada aktivitas fagosit dan respons Th17. Pada infeksi helmint, respons imun yang dominan biasanya berkaitan dengan imunitas Th2, IgE, eosinofil, sel mast, serta proses perombakan jaringan (Abbas et al., 2025; Hu, 2020).

Pertahanan inang terhadap infeksi memerlukan pengaturan yang seimbang antara proses eliminasi patogen dan upaya mempertahankan integritas jaringan (McCarville & Ayres, 2018; Soares et al., 2017). Inflamasi berperan penting dalam membatasi perkembangan infeksi; namun, respons inflamasi yang terlalu kuat atau berlangsung secara berkepanjangan dapat memicu kerusakan jaringan, peningkatan permeabilitas vaskular, fibrosis, sepsis, patologi yang dimediasi oleh sistem imun, maupun penyakit inflamasi kronis (Bender et al., 2025; L. Chen et al., 2018). Beberapa infeksi dapat dibersihkan

secara menyeluruh, sementara infeksi lainnya dapat menetap dalam bentuk laten, persisten, rekuren, atau kronis. Herpesvirus, misalnya, mampu membentuk fase laten; *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan di dalam granuloma; virus hepatitis dapat menimbulkan inflamasi hati kronis; sedangkan helminth dapat memicu modulasi imun dalam jangka panjang (Bhengu et al., 2022; Chandra et al., 2022; Cohen, 2020; Khanam et al., 2021). Variasi luaran klinis tersebut berkaitan tidak hanya dengan besarnya beban patogen, tetapi juga dengan regulasi imun inang, usia, status gizi, latar belakang genetik, komposisi mikrobioma, status vaksinasi, riwayat pajanan sebelumnya, komorbiditas, serta kondisi imunosupresif (Bosco & Noti, 2021; de Jong et al., 2020; Falahi & Kenarkoochi, 2022).

Perkembangan terkini dalam imunologi telah memperluas pemahaman tentang pertahanan inang, tidak lagi terbatas pada dikotomi klasik antara imunitas bawaan dan imunitas adaptif (Netea & Joosten, 2024). Kajian mutakhir menekankan kontribusi imunitas bawaan terlatih, sel memori residen jaringan, interaksi antara mikrobioma dan sistem imun, imunometabolisme, regulasi epigenetik, serta pendekatan imunologi sistem dalam menentukan luaran infeksi (Lange et al., 2022; Malla et al., 2025; Schlüter et al., 2025). Imunitas bawaan terlatih merujuk pada kapasitas sel imun bawaan atau progenitornya untuk mengalami pemrograman ulang metabolik dan epigenetik setelah pajanan terhadap stimulus mikroba tertentu, sehingga respons terhadap infeksi berikutnya dapat berubah secara fungsional (Netea & Joosten, 2024; Schlüter et al., 2025). Pada tingkat jaringan, sel T memori residen berperan dalam memberikan perlindungan lokal yang cepat pada area yang sering menjadi pintu masuk patogen, terutama kulit, paru-paru, usus, dan mukosa genital (Lange et al., 2022; Xie et al., 2025). Temuan terbaru juga menunjukkan bahwa RNA non-koding, komposisi mikrobioma, mekanisme epigenetik, dan jalur metabolik turut membentuk dinamika interaksi inang-patogen. Perlindungan imun dengan demikian berlangsung melalui pengaturan biologis berlapis yang melibatkan integrasi

berbagai jalur imun, molekuler, metabolik, dan jaringan (González & Elena, 2021; Malla et al., 2025; Yamin et al., 2025).



Gambar 9.2 Luaran penyakit selama infeksi virus bergantung pada keseimbangan antara beban antigen dan efisiensi fungsi efektor imun.

Sumber : (Selin et al., 2011).

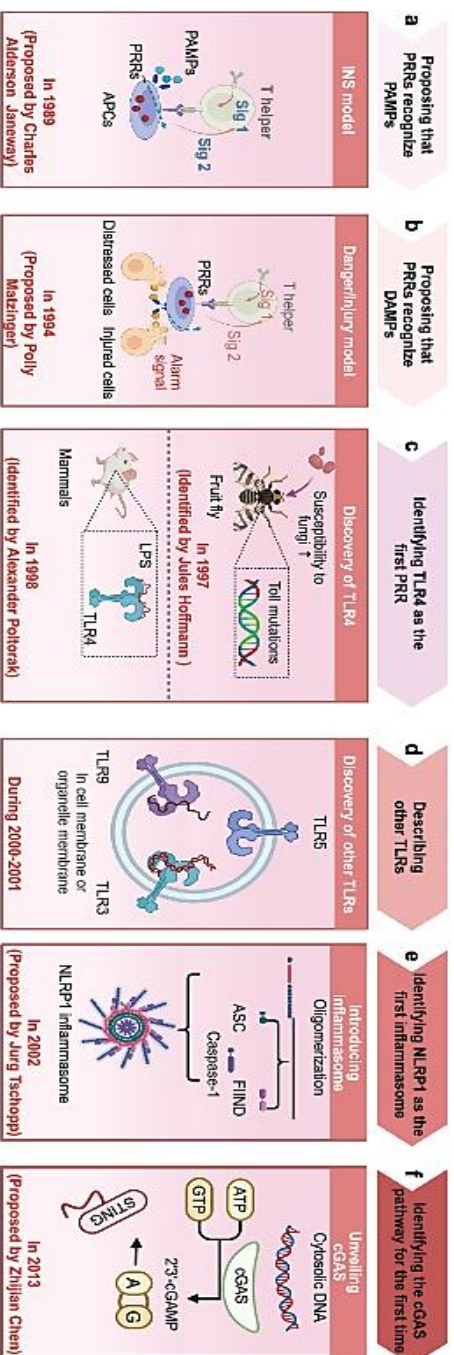
Pemahaman tentang pertahanan inang terhadap agen infeksius merupakan landasan penting dalam imunologi kedokteran karena berperan dalam menjelaskan manifestasi infeksi klinis, penanda diagnostik, pengembangan vaksin, imunoterapi, resistensi antimikroba, defisiensi imun, serta imunopatologi yang berhubungan dengan infeksi. Kerangka pemahaman ini juga membantu menerangkan mengapa patogen yang sama dapat menimbulkan infeksi tanpa gejala pada sebagian individu, penyakit berat pada individu lain, atau persistensi kronis pada kelompok tertentu. Dalam bab ini, respons imun dibahas berdasarkan fase-fase utama pertahanan inang, meliputi pengenalan patogen, aktivasi imun bawaan, spesialisasi imun adaptif, perlindungan mukosa, penghindaran imun, imunopatologi, dan imunitas yang diinduksi vaksin. Melalui kerangka tersebut, infeksi dapat dipahami sebagai proses berkelanjutan yang melibatkan strategi kelangsungan hidup mikroba dan adaptasi imun inang yang berlangsung secara dinamis.

B. Pengenalan Imun Bawaan dan Mekanisme Pertahanan Awal

Imunitas bawaan merupakan garis pertahanan aktif pertama yang bekerja setelah agen infeksius berhasil melewati barier fisik dan kimiawi tubuh (Abbas et al., 2025). Kulit, epitel mukosa, mukus, gerakan silia, lingkungan pH asam, peptida antimikroba, lisozim, protein komplemen, serta mikrobiota komensal secara bersama-sama berperan dalam membatasi perlekatan, invasi, dan replikasi mikroba (Belkaid & Harrison, 2017; Zheng et al., 2020). Setelah patogen memasuki jaringan, berbagai sel imun bawaan, termasuk makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel mast, sel pembunuh alami, dan sel limfoid bawaan, dapat merespons dalam rentang waktu menit hingga jam (Abbas et al., 2025; Constant et al., 2021) seperti imunitas adaptif, imunitas bawaan dapat berfungsi tanpa memerlukan paparan antigen sebelumnya. Karakteristik utama imunitas bawaan terletak pada kemampuannya untuk mengenali pola molekuler mikroba yang terkonservasi secara cepat, lalu mengaktifkan inflamasi, fagositosis, pertahanan antivirus, serta mekanisme perlindungan jaringan secara dini (D. Li & Wu, 2021; Murphy & Weaver, 2022).

Pengenalan patogen terutama berlangsung melalui reseptor pengenalan pola yang mampu mendeteksi struktur molekuler konservatif, yaitu *pathogen-associated molecular patterns* atau pola molekuler terkait patogen, serta sinyal bahaya yang berasal dari jaringan inang, yaitu *damage-associated molecular patterns* atau pola molekuler terkait kerusakan (R. Chen et al., 2025). *Toll Like Reseptor* mengenali berbagai molekul mikroba pada permukaan sel maupun di dalam endosom, termasuk lipopolisakarida, lipoprotein bakteri, flagelin, RNA virus, dan DNA CpG yang tidak termetilasi (Kawai et al., 2024; Wicherska-Pawłowska et al., 2021). Reseptor mirip NOD berperan dalam mendeteksi komponen mikroba intraseluler serta sinyal stres seluler, sedangkan reseptor mirip RIG-I mengenali RNA virus yang berada di sitoplasma (Almeida-da-Silva et al., 2023; Rehwinkel & Gack, 2020). Reseptor lektin tipe C memiliki peran penting dalam pengenalan jamur dan bakteri, sementara jalur

cGAS-STING mendeteksi DNA sitosolik yang dapat berasal dari virus DNA, bakteri intraseluler, inti sel yang mengalami kerusakan, atau mitokondria (Kim et al., 2023; Reis e Sousa et al., 2024). Tinjauan mutakhir menekankan bahwa PRR berperan tidak hanya dalam mengawali pertahanan imun bawaan, tetapi juga dalam menghubungkan penginderaan imun bawaan dengan pemrograman respons imun adaptif, pengaturan homeostasis imun, proses inflamasi, dan variasi luaran penyakit (R. Chen et al., 2025; D. Li & Wu, 2021).



Gambar 9.3 Reseptor Pengenal Pola dalam Pengenalan Imun Bawaan

Sumber : (R. Chen et al., 2025).

Setelah reseptor pengenalan pola mengalami aktivasi, sel-sel imun bawaan melepaskan sitokin, kemokin, mediator lipid, dan molekul antimikroba yang membentuk respons inflamasi lokal (Abbas et al., 2025; Murphy & Weaver, 2022). Neutrofil direkrut dengan cepat ke jaringan yang terinfeksi dan berperan dalam membunuh mikroba melalui fagositosis, degranulasi, produksi spesies oksigen reaktif, pelepasan peptida antimikroba, serta pembentukan *neutrophil extracellular traps*. Makrofag memfagositosis patogen, menghasilkan sitokin proinflamasi, membersihkan sel yang mati, serta mendukung perbaikan jaringan. Sel dendritik menangkap antigen dan bermigrasi menuju kelenjar getah bening, tempat sel-sel ini memulai respons imun adaptif melalui proses presentasi antigen (Abbas et al., 2025; Dotta et al., 2025). Sel pembunuh alami mengenali sel yang mengalami stres atau terinfeksi virus, terutama ketika ekspresi MHC kelas I menurun, kemudian mengeliminasi sel tersebut melalui mekanisme sitotoksik yang melibatkan perforin dan granzim (S. Chen et al., 2024; D. Wang et al., 2024). Aktivasi sistem komplemen memperkuat pembersihan patogen melalui opsonisasi, perekrutan leukosit, pembentukan serangan membran langsung, serta amplifikasi respons inflamasi (Jayaraman et al., 2024; Vandendriessche et al., 2021).

Pengenalan oleh sistem imun bawaan perlu dikendalikan secara ketat karena mekanisme yang berperan dalam melindungi tubuh dari infeksi juga dapat menimbulkan kerusakan jaringan apabila teraktivasi secara berlebihan atau berlangsung terlalu lama. Inflamasom merupakan kompleks protein intraseluler yang merespons produk mikroba, sinyal bahaya endogen, dan stresor lingkungan melalui aktivasi kaspase-1, pematangan interleukin-1 β dan interleukin-18, serta induksi kematian sel piroptotik (Dubey et al., 2025; Yao et al., 2024). Studi terbaru menunjukkan bahwa inflamasom mengintegrasikan penginderaan mikroba, pensinyalan inflamasi, dan kematian sel terprogram, sehingga memiliki peran penting dalam pertahanan inang sekaligus dapat berkontribusi terhadap sepsis, penyakit autoinflamasi, inflamasi kronis, dan cedera

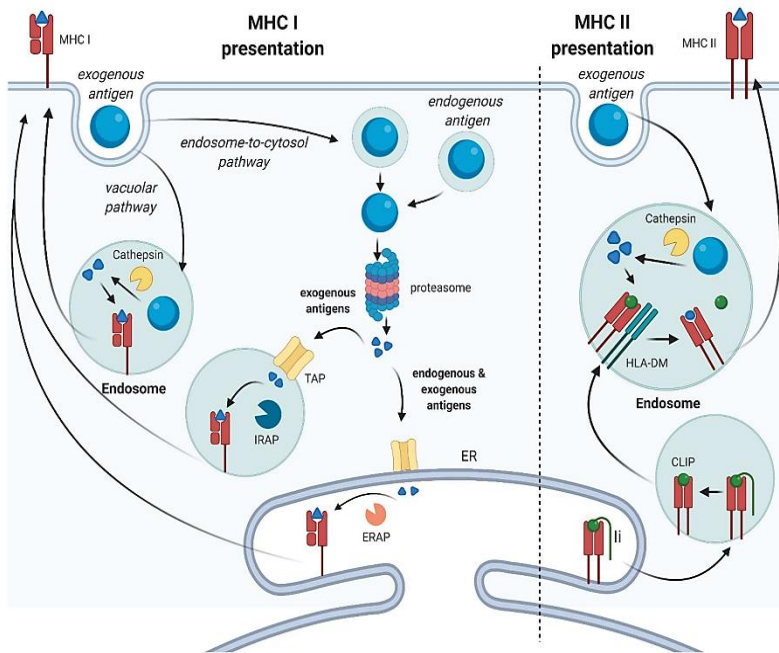
jaringan yang berkaitan dengan infeksi (Xu et al., 2024; L. Zhu et al., 2025). Dalam kerangka tersebut, sistem imun bawaan dapat dipahami sebagai jejaring pengenalan dan pengaturan respons yang sangat terorganisasi, yang memengaruhi arah respons imun menuju eliminasi patogen, aktivasi imun adaptif, toleransi imun, perbaikan jaringan, atau perkembangan imunopatologi.

C. Respons Imun Adaptif terhadap Kelompok Utama Patogen

Imunitas adaptif menyediakan perlindungan yang spesifik terhadap antigen dan dapat berlangsung dalam jangka panjang terhadap agen infeksius melalui koordinasi limfosit B, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sel plasma, antibodi, dan limfosit memori (Abbas et al., 2025; Chi et al., 2024). Berbeda dari imunitas bawaan, imunitas adaptif bergantung pada pengenalan antigen oleh reseptor yang sangat spesifik dan biasanya berkembang dalam beberapa hari setelah infeksi dimulai. Sel dendritik berfungsi sebagai penghubung utama antara imunitas bawaan dan adaptif dengan menangkap antigen mikroba di lokasi infeksi, bermigrasi ke kelenjar getah bening, serta mempresentasikan peptida yang telah diproses kepada sel T naif melalui molekul kompleks histokompatibilitas utama atau *major histocompatibility complex* (M. Y. Chen et al., 2024; Murphy & Weaver, 2022). Antigen dari patogen ekstraseluler umumnya dipresentasikan melalui MHC kelas II untuk mengaktivasi sel T CD4⁺, sedangkan antigen yang berasal dari dalam sel terinfeksi dipresentasikan melalui MHC kelas I untuk mengaktivasi sel T sitotoksik CD8⁺. Presentasi silang memungkinkan sel dendritik menyajikan antigen virus atau antigen tumor yang berasal dari ruang ekstraseluler melalui MHC kelas I, sehingga aktivasi sel T CD8⁺ dapat terjadi meskipun sel dendritik tidak terinfeksi secara langsung (Embgenbroich & Burgdorf, 2018; Gutiérrez-Martínez, 2015).

Lengan humoral imunitas adaptif terutama dimediasi oleh sel B dan antibodi. Setelah mengalami aktivasi, sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi imunoglobulin dengan berbagai fungsi, termasuk menetralkan

virus dan toksin, menghambat perlekatan mikroba, mengopsonisasi patogen agar lebih mudah difagositosis, mengaktifasi komplemen, serta mendukung sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibody (L. L. Lu et al., 2018; Zhang et al., 2023b). IgA sekretori memiliki peran penting pada permukaan mukosa, sementara IgG mendominasi banyak respons sistemik dan memberikan perlindungan sirkulasi yang lebih bertahan lama. Sel T *helper* CD4⁺ turut membentuk kualitas respons antibodi melalui sinyal sitokin dan dukungan terhadap reaksi pusat germinal, rekombinasi *class switching*, pematangan afinitas, serta pembentukan sel B memori (Crotty, 2014; Inoue & Kurosaki, 2024). Dalam imunologi kontemporer, efektivitas perlindungan terhadap banyak infeksi tidak hanya ditentukan oleh kadar antibodi, tetapi juga oleh kualitas fungsionalnya, seperti kapasitas netralisasi, fungsi efektor yang dimediasi Fc, distribusi jaringan, durabilitas, dan keluasan pengenalan terhadap variasi antigenik. Imunitas adaptif juga berperan dalam menyempurnakan spesifisitas respons dan membentuk memori imunologis setelah infeksi alami maupun vaksinasi (Chi et al., 2024; Pollard & Bijker, 2021).



Gambar 9.4 Pemrosesan antigen eksogen

Sumber : (Harryvan et al., 2021)

Berbagai kelompok patogen memerlukan pola respons imun adaptif yang berbeda sesuai dengan karakter biologis dan strategi patogenisitasnya. Bakteri ekstraseluler umumnya dikendalikan melalui produksi antibodi, aktivasi komplemen, rekrutmen neutrofil, opsonisasi, netralisasi toksin, serta pertahanan mukosa yang dipengaruhi oleh respons Th17 (Aujla et al., 2007; Y. Li et al., 2019). Bakteri intraseluler, seperti *Mycobacterium tuberculosis*, lebih banyak bergantung pada respons Th1, produksi interferon- γ , aktivasi makrofag, dan dalam kondisi tertentu pembentukan granuloma untuk membatasi organisme yang mampu bertahan di dalam fagosit (Chandra et al., 2022; Imran et al., 2025). Pada infeksi virus, antibodi penetral berperan dalam menghambat partikel virus ekstraseluler, sedangkan sel T sitotoksik CD8⁺ mengeliminasi sel terinfeksi yang menyajikan peptida virus melalui MHC kelas I (Karl et al., 2025). Sel T CD4⁺ mendukung imunitas antivirus

dengan memperkuat respons sel B, mempertahankan fungsi sel T CD8⁺, dan mengoordinasikan produksi sitokin (Sette & Crotty, 2021; Swain et al., 2012). Infeksi jamur sering melibatkan aktivitas fagosit, respons Th1 dan Th17, serta dukungan antibodi, terutama pada permukaan mukosa (Lionakis et al., 2023; Verma et al., 2015). Pada infeksi protozoa, kebutuhan respons imun dapat mencakup imunitas Th1, aktivasi makrofag, antibodi, atau respons sel T CD8⁺, bergantung pada lokasi dan pola hidup organisme, baik sebagai patogen ekstraseluler, intraseluler, dalam aliran darah, maupun menetap di jaringan. Helminth umumnya memicu imunitas Th2, produksi IgE, aktivasi eosinofil, respons sel mast, peningkatan produksi mukus, serta jalur perbaikan jaringan (Gause et al., 2020; Harris & Loke, 2017).

Imunitas adaptif juga membentuk respons memori yang memungkinkan tubuh merespons lebih cepat dan lebih kuat saat terjadi paparan ulang terhadap patogen yang sama atau patogen yang memiliki kedekatan antigenik. Sel B memori, sel plasma berumur panjang, sel T memori sirkulasi, dan sel T memori residen jaringan berperan dalam mempertahankan perlindungan imun jangka Panjang (Giri & Batra, 2025; Palm & Henry, 2019). Sel T memori residen jaringan kini dipandang sebagai komponen penting pertahanan lokal karena menetap pada jaringan barier, seperti kulit, saluran pernapasan, usus, dan mukosa genital, sehingga dapat merespons secara cepat pada lokasi yang sering menjadi pintu masuk patogen. Pengaturan respons adaptif tetap diperlukan karena aktivasi yang berlebihan atau tidak tepat sasaran dapat memicu imunopatologi, penyakit kompleks imun, inflamasi kronis, cedera jaringan, atau autoimunitas pascainfeksi. Respons adaptif yang protektif bergantung pada kesesuaian antara karakter biologis patogen dan pola respons imun yang terbentuk, disertai pengendalian kerusakan jaringan kolateral selama proses infeksi berlangsung (Chi et al., 2024; Soares et al., 2017).

D. Imunitas Mukosa dan Respons Imun Spesifik Jaringan

Permukaan mukosa merupakan salah satu jalur masuk utama bagi agen infeksius karena melapisi saluran pernapasan, gastrointestinal, genitourinaria, okular, dan oral. Berbeda dari jaringan internal yang relatif steril, permukaan mukosa terus-menerus berinteraksi dengan antigen makanan, partikel yang terhirup, mikrobiota komensal, serta berbagai patogen potensial. Dengan kondisi paparan yang tinggi tersebut, respons imun mukosa perlu mengintegrasikan mekanisme perlindungan yang efektif dengan regulasi inflamasi yang terkontrol. Sistem imun mukosa terdiri atas barier epitel, mukus, peptida antimikroba, antibodi sekretori, sel imun residen, struktur limfoid lokal, serta mikrobiota yang memiliki karakteristik spesifik pada setiap jaringan. Jaringan limfoid terkait mukosa, seperti *gut-associated lymphoid tissue*, *bronchus-associated lymphoid tissue*, dan *nasopharynx-associated lymphoid tissue*, berperan dalam mengatur pengambilan sampel antigen serta aktivasi respons imun pada permukaan barier. Kajian terbaru menempatkan imunitas mukosa sebagai fokus penting dalam pengendalian infeksi dan pengembangan vaksin, karena imunitas sistemik tidak selalu cukup untuk mencegah masuknya patogen maupun membatasi penularannya pada permukaan mukosa (Zhou et al., 2025).

Lapisan epitel tidak hanya berperan sebagai sawar fisik, tetapi juga sebagai antarmuka imunologis aktif yang mampu mengenali dan merespons berbagai sinyal imun. Sel epitel mengekspresikan reseptor pengenalan pola, memproduksi mukus dan peptida antimikroba, melepaskan sitokin serta kemokin, dan berinteraksi dengan sel dendritik, makrofag, sel mast, sel limfoid bawaan, serta limfosit. Pada saluran pernapasan, pembersihan mukosilier, interferon tipe I dan tipe III, makrofag alveolar, IgA sekretori, serta sel T memori residen jaringan berperan dalam membatasi invasi virus dan bakteri. Pada usus, peptida antimikroba yang dihasilkan oleh sel Paneth, mukus dari sel goblet, plak Peyer, sel plasma penghasil IgA, serta jejaring imun regulatorik mendukung toleransi terhadap mikrobiota komensal, sekaligus mempertahankan kapasitas

respons terhadap patogen enterik. Pada saluran genitourinaria, integritas epitel, molekul antimikroba, antibodi lokal, sel T residen, dan komposisi mikrobiota turut membentuk tingkat kerentanan terhadap infeksi menular seksual maupun infeksi saluran kemih.

IgA sekretori merupakan isotype antibodi utama pada banyak permukaan mukosa dan memiliki peran penting dalam eksklusi imun. IgA berfungsi menetralkan virus dan toksin, menghambat adhesi mikroba, membatasi penetrasi patogen melewati epitel, serta membantu mengatur komposisi mikrobiota dengan memicu aktivitas inflamasi yang relatif rendah. IgA terutama diproduksi oleh sel plasma di lamina propria, kemudian diangkut melintasi sel epitel melalui reseptor imunoglobulin polimerik agar dapat bekerja di dalam mukus dan sekresi mukosa. Selain IgA, perlindungan mukosa juga ditopang oleh sel T memori residen jaringan dan, sebagaimana semakin ditekankan dalam kajian imunologi terbaru, sel B memori residen jaringan. Populasi sel memori ini menetap di jaringan barier dan mampu memberikan respons cepat ketika patogen yang sama atau berkerabat dijumpai kembali, sehingga perlindungan imun lokal dapat berlangsung sebelum respons memori sistemik berkembang sepenuhnya (Reinholdt & Husby, 2000).

Imunitas mukosa turut dipengaruhi oleh mikrobioma, yang berperan dalam membentuk resistensi kolonisasi, pematangan sistem imun, metabolisme epitel, dan pengendalian tingkat inflamasi lokal. Mikroorganisme komensal dapat membatasi pertumbuhan patogen dengan bersaing memperebutkan nutrisi dan lokasi perlekatan, menghasilkan metabolit seperti asam lemak rantai pendek, memperkuat integritas barier epitel, serta memodulasi perkembangan sel T regulator, respons IgA, dan kesiapan respons imun bawaan. Respons imun mukosa tetap memerlukan regulasi yang ketat karena aktivasi yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap asma, penyakit radang usus, infeksi kronis, alergi, autoimunitas, maupun kerusakan jaringan pada infeksi saluran pernapasan

dan intestinal yang berat. Kajian terbaru juga menempatkan vaksin mukosa, imunitas bawaan terlatih, dan intervensi berbasis mikrobioma sebagai pendekatan yang potensial untuk memperkuat perlindungan lokal terhadap penyakit infeksi, terutama pada saluran pernapasan dan gastrointestinal (X. Li et al., 2025).

E. Strategi Penghindaran Imun oleh Agen Infeksius

Agen infeksius dapat bertahan di dalam tubuh inang tidak hanya melalui kemampuan menginvasi jaringan, tetapi juga melalui berbagai mekanisme untuk menghindari, menahan, atau memodulasi respons imun. Penghindaran imun dapat berlangsung pada banyak tahap infeksi, mulai dari pengenalan patogen, presentasi antigen, aktivasi komplemen, fagositosis, pensinyalan sitokin, pengikatan antibodi, aktivasi sel T, hingga pembentukan memori imun. Sebagian patogen menetap di dalam sel inang, sebagian mengubah antigen permukaan, sebagian menekan inflamasi, sementara patogen lain mengalihkan respons imun ke jalur yang kurang efektif atau berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan. Berbagai strategi tersebut berkontribusi terhadap kemampuan infeksi tertentu untuk berkembang menjadi persisten, rekuren, laten, atau kronis meskipun respons imun tetap berlangsung aktif. Interaksi inang-patogen dengan demikian mencerminkan kompetisi biologis yang dinamis antara strategi kelangsungan hidup mikroba dan mekanisme pertahanan inang.

Bakteri memanfaatkan beragam strategi penghindaran imun, termasuk pembentukan kapsul, produksi biofilm, variasi antigenik, resistensi terhadap komplemen, sekresi toksin, serta kemampuan bertahan hidup di lingkungan intraseluler. Kapsul bakteri dapat mengurangi efisiensi fagositosis, sedangkan biofilm melindungi komunitas bakteri dari antibodi, komplemen, fagosit, dan agen antimikroba. Beberapa bakteri mampu menghambat fusi fagolisosom atau bertahan di dalam makrofag, sebagaimana dijumpai pada patogen intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri lain dapat

mengganggu pensinyalan sitokin, mendegradasi antibodi, atau memodifikasi molekul permukaan untuk mengurangi pengenalan oleh reseptor pengenalan pola. Virulensi bakteri berkaitan erat dengan kapasitasnya dalam menghambat pembersihan awal oleh imunitas bawaan dan memperlambat terbentuknya respons adaptif yang efektif.

Virus sering menghindari pengawasan imun dengan menghambat jalur interferon, menurunkan presentasi antigen, memutasi epitop yang dikenali antibodi penetral, membentuk fase laten, atau menginfeksi sel imun secara langsung. Beberapa virus menurunkan ekspresi molekul MHC kelas I untuk menghindari pengenalan oleh sel T CD8⁺, meskipun perubahan ini dapat meningkatkan kerentanan sel terinfeksi terhadap eliminasi oleh sel pembunuh alami. Virus RNA kerap menghasilkan variasi antigenik karena laju mutasinya yang tinggi, sehingga memungkinkan pelarian parsial dari antibodi atau respons sel T yang telah terbentuk sebelumnya. Infeksi virus yang persisten juga dapat menimbulkan kelelahan sel T, yang ditandai oleh penurunan fungsi efektor dan peningkatan ekspresi reseptor inhibitorik. Strategi penghindaran tersebut memiliki implikasi klinis terhadap persistensi virus, efektivitas vaksin, risiko reinfeksi, dan munculnya penyakit yang dimediasi oleh respons imun.

Jamur dan parasit juga mengembangkan mekanisme penghindaran imun yang kompleks. Jamur dapat mengubah komposisi dinding sel, menyamarkan β -glukan, beralih antara bentuk ragi dan hifa, membentuk biofilm, serta menahan mekanisme pembunuhan oksidatif. Protozoa dapat melakukan variasi antigenik, bertahan di dalam sel inang, menghindari komplemen, atau memodulasi aktivasi makrofag. Helminth sering mendorong respons regulatorik dan respons yang berorientasi pada Th2, sehingga pembunuhan parasit menjadi terbatas sementara kelangsungan hidupnya di jaringan dapat dipertahankan dalam jangka panjang. Pada berbagai kelompok patogen, penghindaran imun berperan dalam mempertahankan infeksi, memperberat manifestasi penyakit, meningkatkan

peluang transmisi, dan mempersulit pengembangan vaksin atau imunoterapi dengan perlindungan jangka panjang.

F. Immunopatologi, Infeksi Kronis, dan Respons Imun yang Tidak Teregulasi dengan Baik

Respons imun terhadap infeksi bersifat protektif ketika mampu mengeliminasi patogen sambil mempertahankan integritas jaringan. Akan tetapi, mekanisme yang berperan dalam pengendalian infeksi juga dapat menyebabkan cedera jaringan apabila teraktivasi secara berlebihan, berlangsung terlalu lama, tidak tepat sasaran, atau tidak diregulasi dengan baik. Neutrofil, makrofag, komplemen, antibodi, sel T sitotoksik, sitokin, dan inflamasi berperan dalam pertahanan inang, tetapi pada kondisi tertentu juga dapat merusak sel dan jaringan inang. Keadaan ini dikenal sebagai immunopatologi, yaitu kondisi ketika manifestasi penyakit tidak hanya dipicu oleh patogen, tetapi juga oleh respons imun inang. Luaran klinis infeksi sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara pengendalian patogen, intensitas inflamasi, perbaikan jaringan, dan regulasi imun.

Disregulasi imun akut dapat muncul sebagai sepsis, badai sitokin, aktivasi komplemen yang berlebihan, kebocoran vaskular, sindrom gangguan pernapasan akut, atau cedera inflamasi sistemik. Pada kondisi tersebut, mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, kemokin, prostaglandin, fragmen komplemen, dan spesies oksigen reaktif berperan dalam aktivasi endotel, infiltrasi leukosit, gangguan koagulasi, serta disfungsi organ. Meskipun inflamasi diperlukan untuk membatasi infeksi, respons inflamasi yang tidak terkendali dapat berkembang menjadi proses yang saling memperkuat dan memperluas kerusakan jaringan. Konsep ini memiliki relevansi besar pada infeksi virus, bakteri, dan jamur yang berat, ketika mortalitas dapat dipengaruhi oleh kombinasi antara beban patogen yang tinggi dan kerusakan inflamasi yang dimediasi oleh inang.

Infeksi kronis terjadi ketika sistem imun tidak mampu membersihkan patogen secara menyeluruh, tetapi tetap merespons stimulasi antigen yang menetap. Kondisi ini dapat

dijumpai pada tuberkulosis, hepatitis B atau C kronis, infeksi HIV, beberapa infeksi herpesvirus, dan penyakit parasitik tertentu. Paparan antigen yang berkepanjangan dapat menyebabkan kelelahan sel T, gangguan produksi sitokin, penurunan fungsi sitotoksik, aktivasi makrofag kronis, fibrosis, pembentukan granuloma, atau deposisi kompleks imun. Pada tuberkulosis, granuloma dapat membatasi penyebaran infeksi, tetapi juga dapat berperan dalam kerusakan jaringan. Pada infeksi virus kronis, aktivasi imun yang terus berlangsung dan pemulihan imun yang tidak sepenuhnya optimal dapat tetap terjadi meskipun replikasi patogen telah ditekan melalui terapi. Berbagai kajian terkini menempatkan kelelahan imun dan jalur *checkpoint* sebagai ciri penting dalam infeksi kronis dan disfungsi imun.

Infeksi juga dapat menimbulkan komplikasi yang dimediasi oleh sistem imun, termasuk mimikri molekuler, autoimunitas pascainfeksi, penyakit kompleks imun, dan *antibody-dependent enhancement*. Mimikri molekuler terjadi ketika antigen mikroba memiliki kemiripan dengan molekul inang, sehingga respons imun autoreaktif dapat terpicu. Kompleks imun dapat mengendap pada jaringan dan mengaktivasi komplemen, lalu menimbulkan inflamasi pada organ seperti ginjal, sendi, atau pembuluh darah. *Antibody-dependent enhancement*, yang secara klasik banyak dibahas pada infeksi dengue, terjadi ketika antibodi yang tidak menetralkan atau hanya menetralkan secara suboptimal justru memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel yang mengekspresikan reseptor Fc, sehingga infeksi atau inflamasi dapat meningkat. Respons imun terhadap infeksi perlu memiliki spesifisitas terhadap patogen, terkendali secara kuantitatif, dan mengalami resolusi yang tepat setelah proses infeksi mereda.

G. Imunitas yang Diinduksi Vaksin dan Arah Masa Depan dalam Imunologi Antiinfeksi

Vaksin memberikan perlindungan terhadap penyakit infeksi dengan memperkenalkan antigen kepada sistem imun secara terkontrol, sehingga respons imun protektif dapat terbentuk tanpa menyebabkan penyakit secara penuh (Pollard & Bijker, 2021). Imunitas yang terbentuk setelah vaksinasi melibatkan pengenalan antigen, aktivasi imunitas bawaan, presentasi antigen, aktivasi sel B dan sel T, reaksi pusat germinal, produksi antibodi, pematangan afinitas, pergantian kelas imunoglobulin, serta pembentukan memori imunologis (Elsner & Shlomchik, 2020; Pollard & Bijker, 2021). Sel plasma berumur panjang berperan dalam mempertahankan sekresi antibodi dalam jangka waktu lama, sedangkan sel B memori dan sel T memori memungkinkan respons yang lebih cepat ketika tubuh kembali terpajan antigen yang sama di masa mendatang. Imunisasi tetap menjadi salah satu strategi kesehatan masyarakat yang sangat efektif; WHO menyebutkan bahwa vaksin tersedia untuk lebih dari 30 penyakit yang mengancam jiwa dan bahwa imunisasi saat ini mencegah sekitar 3,5–5 juta kematian setiap tahun (World Health Organization, 2024, 2026).

Berbagai platform vaksin mengaktivasi imunitas melalui mekanisme yang berbeda-beda. Vaksin hidup yang dilemahkan umumnya mampu menstimulasi respons humoral dan seluler yang kuat karena menyerupai proses infeksi alami, meskipun penggunaannya dapat tidak dianjurkan pada individu dengan kondisi imunokompromi berat (Pollard & Bijker, 2021). Vaksin inaktif, subunit, toksoid, konjugat, vektor virus, berbasis *virus-like particles* atau VLP, DNA, dan mRNA memiliki perbedaan dalam komposisi antigen, profil keamanan, imunogenisitas, kompleksitas produksi, serta kebutuhan terhadap adjuvan. Adjuvan memperkuat respons vaksin melalui aktivasi jalur imun bawaan, peningkatan presentasi antigen, pengarahan polarisasi sel T penolong, serta peningkatan besaran dan durabilitas respons antibodi maupun sel T (Lavelle & McEntee, 2024; T. Zhao et al., 2023). Desain vaksin modern semakin

diarahkan tidak hanya untuk menghasilkan titer antibodi yang tinggi, tetapi juga untuk membentuk keluasan netralisasi, perlindungan mukosa, memori residen jaringan, fungsi antibodi yang dimediasi Fc, serta imunitas seluler yang terkoordinasi (Bowman et al., 2024; Pollard & Bijker, 2021).

Vaksin mRNA menjadi salah satu perkembangan penting dalam vaksinologi modern karena memungkinkan penghantaran instruksi genetik yang mengode antigen, sehingga sel inang dapat memproduksi protein target dan menyajikannya kepada sistem imun (Chaudhary et al., 2021; Leong et al., 2025). Dalam platform ini, nanopartikel lipid berperan melindungi mRNA dari degradasi sekaligus memfasilitasi penghantarannya ke dalam sel, sementara modifikasi nukleosida dan optimasi daerah yang tidak diterjemahkan dapat meningkatkan efisiensi translasi serta membatasi penginderaan imun bawaan yang berlebihan (Hou et al., 2021; R.-M. Lu et al., 2024). Berbagai kajian terbaru menunjukkan bahwa pengembangan vaksin mRNA kini meluas melampaui COVID-19, dengan potensi penerapan pada penyakit infeksi lain, kanker, dan berbagai pendekatan terapeutik. Platform ini juga memiliki nilai strategis karena dapat dirancang ulang secara cepat setelah varian baru atau patogen baru berhasil diidentifikasi (Leong et al., 2025; R.-M. Lu et al., 2024).

Arah pengembangan imunologi anti-infeksi pada masa mendatang mencakup vaksin mukosa, desain antigen berbasis struktur, vaksin nanopartikel, RNA yang dapat bereplikasi sendiri, strategi vaksin universal, imunitas bawaan terlatih, vaksinologi sistem, penemuan antigen berbantuan kecerdasan buatan, serta modulasi imun berbasis mikrobioma. Vaksin mukosa mendapat perhatian khusus karena banyak patogen memasuki tubuh melalui mukosa saluran pernapasan, gastrointestinal, atau genitourinaria, tempat IgA lokal dan sel memori residen jaringan dapat berperan dalam membatasi infeksi serta transmisi. Vaksinologi sistem menggunakan data berdimensi tinggi untuk mengenali tanda molekuler awal yang dapat memprediksi efikasi vaksin, sedangkan pendekatan

berbantuan kecerdasan buatan berpotensi mempercepat pemilihan antigen, pemetaan epitop, prediksi respons imun, dan optimasi formulasi vaksin (R. Wang et al., 2026; F. Zhao & Zai, 2025). Keberhasilan vaksin di masa mendatang turut dipengaruhi oleh pemantauan keamanan, pemerataan akses, kepercayaan publik, kelayakan rantai dingin, dan kesinambungan cakupan imunisasi (World Health Organization, 2020, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elseiver.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., & Henrickson, S. (2025). *Cellular and molecular immunology* (11th ed.). Elsevier.
- Almeida-da-Silva, C. L. C., Savio, L. E. B., Coutinho-Silva, R., & Ojcius, D. M. (2023). The role of NOD-like receptors in innate immunity. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122586>
- Aujla, S. J., Dubin, P. J., & Kolls, J. K. (2007). Th17 cells and mucosal host defense. *Seminars in Immunology*, 19(6), 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.10.009>
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Bender, E. C., Tareq, H. S., & Suggs, L. J. (2025). Inflammation: a matter of immune cell life and death. *Npj Biomedical Innovations*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s44385-025-00010-4>
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (9th ed.). Elseiver.
- Bhengu, K. N., Naidoo, P., Singh, R., Mpaka-Mbatha, M. N., Nembe, N., Duma, Z., Pillay, R., & Mkhize-Kwitshana, Z. L. (2022). Immunological Interactions between Intestinal Helminth Infections and Tuberculosis. *Diagnostics*, 12(11), 2676. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112676>
- Bosco, N., & Noti, M. (2021). The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes & Immunity*, 22(5–6), 289–303. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>

- Bowman, K. A., Kaplonek, P., & McNamara, R. P. (2024). Understanding Fc function for rational vaccine design against pathogens. *MBio*, 15(1). <https://doi.org/10.1128/mbio.03036-23>
- Chandra, P., Grigsby, S. J., & Philips, J. A. (2022). Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, 20(12), 750–766. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4>
- Chaudhary, N., Weissman, D., & Whitehead, K. A. (2021). mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(11), 817–838. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, M. Y., Zhang, F., Goedegebuure, S. P., & Gillanders, W. E. (2024). Dendritic cell subsets and implications for cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1393451>
- Chen, R., Zou, J., Chen, J., Zhong, X., Kang, R., & Tang, D. (2025). Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 216. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02264-1>
- Chen, S., Zhu, H., & Jounaidi, Y. (2024). Comprehensive snapshots of natural killer cells functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 302. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02005-w>
- Chi, H., Pepper, M., & Thomas, P. G. (2024). Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*, 187(9), 2052–2078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.037>

- Cohen, J. I. (2020). Herpesvirus latency. *Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3361–3369. <https://doi.org/10.1172/JCI136225>
- Constant, D. A., Nice, T. J., & Rauch, I. (2021). Innate immune sensing by epithelial barriers. *Current Opinion in Immunology*, 73, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.014>
- Crotty, S. (2014). T Follicular Helper Cell Differentiation, Function, and Roles in Disease. *Immunity*, 41(4), 529–542. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.004>
- de Jong, S. E., Olin, A., & Pulendran, B. (2020). The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host & Microbe*, 28(2), 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>
- Dotta, E., Maciola, A. K., Baccega, T., & Pasqual, G. (2025). Dendritic cells steering antigen and leukocyte traffic in lymph nodes. *FEBS Letters*, 599(14), 2048–2059. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14982>
- Duan, L., & Mukherjee, E. (2016). Janeway's Immunobiology, Ninth Edition. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 424–425.
- Dubey, S. R., Turnbull, C., Pandey, A., Zhao, A., Kurera, M., Al-Zidan, R., Shen, C., Gautam, M., Mahajan, S., Jadhav, P. S., Ghosh, A., Ngo, C., & Man, S. M. (2025). Molecular mechanisms and regulation of inflammasome activation and signaling: sensing of pathogens and damage molecular patterns. *Cellular & Molecular Immunology*, 22(11), 1313–1344. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01354-y>
- Elsner, R. A., & Shlomchik, M. J. (2020). Germinal Center and Extrafollicular B Cell Responses in Vaccination, Immunity, and Autoimmunity. *Immunity*, 53(6), 1136–1150. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.006>
- Embsenbroich, M., & Burgdorf, S. (2018). Current Concepts of Antigen Cross-Presentation. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01643>

- Falahi, S., & Kenarkoochi, A. (2022). Host factors and vaccine efficacy: Implications for COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology*, 94(4), 1330–1335. <https://doi.org/10.1002/jmv.27485>
- Gause, W. C., Rothlin, C., & Loke, P. (2020). Heterogeneity in the initiation, development and function of type 2 immunity. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 603–614. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0301-x>
- Giri, S., & Batra, L. (2025). Memory Cells in Infection and Autoimmunity: Mechanisms, Functions, and Therapeutic Implications. *Vaccines*, 13(2), 205. <https://doi.org/10.3390/vaccines13020205>
- González, R., & Elena, S. F. (2021). The Interplay between the Host Microbiome and Pathogenic Viral Infections. *MBio*, 12(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.02496-21>
- Gutiérrez-Martínez, E. (2015). Cross-presentation of cell-associated antigens by MHC class I in dendritic cell subsets. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00363>
- Harris, N. L., & Loke, P. (2017). Recent Advances in Type-2-Cell-Mediated Immunity: Insights from Helminth Infection. *Immunity*, 47(6), 1024–1036. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.015>
- Harryvan, T. J., de Lange, S., Hawinkels, L. J. A. C., & Verdegaal, E. M. E. (2021). The ABCs of Antigen Presentation by Stromal Non-Professional Antigen-Presenting Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 137. <https://doi.org/10.3390/ijms23010137>
- Hou, X., Zaks, T., Langer, R., & Dong, Y. (2021). Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*, 6(12), 1078–1094. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>

- Hu, W.-C. (2020). A Framework of All Discovered Immunological Pathways and Their Roles for Four Specific Types of Pathogens and Hypersensitivities. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01992>
- Imran, M., Alshrari, A. S., Khan, A., & Alzahrani, A. R. (2025). IFN- γ -Driven macrophage responses in the immunity to Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium leprae. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1679691>
- Inoue, T., & Kurosaki, T. (2024). Memory B cells. *Nature Reviews Immunology*, 24(1), 5–17. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00897-3>
- Jayaraman, A., Walachowski, S., & Bosmann, M. (2024). The complement system: A key player in the host response to infections. *European Journal of Immunology*, 54(11). <https://doi.org/10.1002/eji.202350814>
- Jo, E.-K. (2019). Interplay between host and pathogen: immune defense and beyond. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(12), 1–3. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0281-8>
- Karl, V., Hofmann, M., & Thimme, R. (2025). Role of antiviral CD8+ T cell immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Journal of Virology*, 99(4). <https://doi.org/10.1128/jvi.01350-24>
- Kawai, T., Ikegawa, M., Ori, D., & Akira, S. (2024). Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity. *Immunity*, 57(4), 649–673. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.004>
- Khanam, A., Chua, J. V., & Kottlil, S. (2021). Immunopathology of Chronic Hepatitis B Infection: Role of Innate and Adaptive Immune Response in Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5497. <https://doi.org/10.3390/ijms22115497>

- Kim, J., Kim, H.-S., & Chung, J. H. (2023). Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(3), 510–519. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00965-7>
- Lange, J., Rivera-Ballesteros, O., & Buggert, M. (2022). Human mucosal tissue-resident memory T cells in health and disease. *Mucosal Immunology*, 15(3), 389–397. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00467-7>
- Lavelle, E. C., & McEntee, C. P. (2024). Vaccine adjuvants: Tailoring innate recognition to send the right message. *Immunity*, 57(4), 772–789. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.015>
- Leong, K. Y., Tham, S. K., & Poh, C. L. (2025). Revolutionizing immunization: a comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications. *Virology Journal*, 22(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02645-6>
- Li, D., & Wu, M. (2021). Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- Li, X., Chen, M., Chen, T., Xie, L., Luo, Q., Fan, X., Yin, Y., Meng, S., Jin, Z., He, Y., & Wen, Y. (2025). The intricate interplay among microbiota, mucosal immunity, and viral infection in the respiratory tract. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 488. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06433-2>
- Li, Y., Wang, W., Yang, F., Xu, Y., Feng, C., & Zhao, Y. (2019). The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Communication and Signaling*, 17(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0471-y>
- Lionakis, M. S., Drummond, R. A., & Hohl, T. M. (2023). Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nature Reviews Immunology*, 23(7), 433–452. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00826-w>

- Lu, L. L., Suscovich, T. J., Fortune, S. M., & Alter, G. (2018). Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nature Reviews Immunology*, 18(1), 46–61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>
- Lu, R.-M., Hsu, H.-E., Perez, S. J. L. P., Kumari, M., Chen, G.-H., Hong, M.-H., Lin, Y.-S., Liu, C.-H., Ko, S.-H., Concio, C. A. P., Su, Y.-J., Chang, Y.-H., Li, W.-S., & Wu, H.-C. (2024). Current landscape of mRNA technologies and delivery systems for new modality therapeutics. *Journal of Biomedical Science*, 31(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01080-z>
- Malla, S., Shahreen, N., & Saha, R. (2025). Immunometabolism at the crossroads of infection: mechanistic and systems-level perspectives from host and pathogen. *Immunometabolism*, 7(4), e00069. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000069>
- McCarville, J., & Ayres, J. (2018). Disease tolerance: concept and mechanisms. *Current Opinion in Immunology*, 50, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.12.003>
- Murphy, K., & Weaver, C. (2022). *Janeway's immunobiology* (10th ed.). W. W. Norton & Company.
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Palm, A.-K. E., & Henry, C. (2019). Remembrance of Things Past: Long-Term B Cell Memory After Infection and Vaccination. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01787>
- Pollard, A. J., & Bijker, E. M. (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 83–100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>

- Rehwinkel, J., & Gack, M. U. (2020). RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 537–551. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0288-3>
- Reinholdt, J., & Husby, S. (2000). IgA and mucosal homeostasis. In *Madame Curie Bioscience Database*. Landes Bioscience.
- Reis e Sousa, C., Yamasaki, S., & Brown, G. D. (2024). Myeloid C-type lectin receptors in innate immune recognition. *Immunity*, 57(4), 700–717. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.005>
- Robbins & Kumar Basic Pathology. (2023, September 18). *Diseases of the Immune System*. Clinical Tree.
- Schlüter, T., van Elsas, Y., Priem, B., Ziogas, A., & Netea, M. G. (2025). Trained immunity: induction of an inflammatory memory in disease. *Cell Research*, 35(11), 792–802. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01171-y>
- Selin, L. K., Wlodarczyk, M. F., Kraft, A. R., Nie, S., Kenney, L. L., Puzone, R., & Celada, F. (2011). Heterologous immunity: Immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity*, 44(4), 328–347. <https://doi.org/10.3109/08916934.2011.523277>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Soares, M. P., Teixeira, L., & Moita, L. F. (2017). Disease tolerance and immunity in host protection against infection. *Nature Reviews Immunology*, 17(2), 83–96. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.136>
- Swain, S. L., McKinstry, K. K., & Strutt, T. M. (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews Immunology*, 12(2), 136–148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>

- Vandendriessche, S., Cambier, S., Proost, P., & Marques, P. E. (2021). Complement Receptors and Their Role in Leukocyte Recruitment and Phagocytosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.624025>
- Verma, A., Wuthrich, M., Deepe, G., & Klein, B. (2015). Adaptive Immunity to Fungi. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(3), a019612–a019612. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019612>
- Wang, D., Dou, L., Sui, L., Xue, Y., & Xu, S. (2024). Natural killer cells in cancer immunotherapy. *MedComm*, 5(7). <https://doi.org/10.1002/mco2.626>
- Wang, R., Hu, H., Chen, Y., Yang, W., Li, C., Chen, M., Cheng, R., & Zhang, Z. (2026). Decoding vaccine-induced immunity: From systems vaccinology to artificial intelligence-driven precision vaccines. *HLife*, 4(4), 229–232. <https://doi.org/10.1016/j.hlife.2025.11.001>
- Wicherska-Pawłowska, K., Wróbel, T., & Rybka, J. (2021). Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13397. <https://doi.org/10.3390/ijms222413397>
- World Health Organization. (2020). *Immunization Agenda 2030: A global strategy to leave no one behind*.
- World Health Organization. (2024). *Global immunization efforts have saved at least 154 million lives over the past 50 years*. WHO News Release.
- World Health Organization. (2025). *IA2030 mid-term review*.
- World Health Organization. (2026). *Vaccines and immunization*. WHO.

- Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 44(3), 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>
- Xie, D., Lu, G., Mai, G., Guo, Q., & Xu, G. (2025). Tissue-resident memory T cells in diseases and therapeutic strategies. *MedComm*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/mco2.70053>
- Xu, Z., Kombe Kombe, A. J., Deng, S., Zhang, H., Wu, S., Ruan, J., Zhou, Y., & Jin, T. (2024). NLRP inflammasomes in health and disease. *Molecular Biomedicine*, 5(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00179-x>
- Yamin, M., Alsahafi, N., Abdulal, R. H., Asad, M., Bosaeed, M., & Zohaib, A. (2025). Non-coding RNAs in the viral host-pathogen interaction: molecular regulation and therapeutic potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1734182>
- Yao, J., Sterling, K., Wang, Z., Zhang, Y., & Song, W. (2024). The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01687-y>
- Zhang, A., Stacey, H. D., D'Agostino, M. R., Tugg, Y., Marzok, A., & Miller, M. S. (2023a). Beyond neutralization: Fc-dependent antibody effector functions in SARS-CoV-2 infection. *Nature Reviews Immunology*, 23(6), 381–396. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00813-1>
- Zhang, A., Stacey, H. D., D'Agostino, M. R., Tugg, Y., Marzok, A., & Miller, M. S. (2023b). Beyond neutralization: Fc-dependent antibody effector functions in SARS-CoV-2 infection. *Nature Reviews Immunology*, 23(6), 381–396. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00813-1>
- Zhao, F., & Zai, X. (2025). Proceeding artificial intelligence technology towards vaccine designs. *The Innovation Life*, 3(4), 100162. <https://doi.org/10.59717/j.xinn-life.2025.100162>

- Zhao, T., Cai, Y., Jiang, Y., He, X., Wei, Y., Yu, Y., & Tian, X. (2023). Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 283. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01557-7>
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zhou, X., Wu, Y., Zhu, Z., Lu, C., Zhang, C., Zeng, L., Xie, F., Zhang, L., & Zhou, F. (2025). Mucosal immune response in biology, disease prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02043-4>
- Zhu, L., Hu, M., Xu, H., Xu, H., Ren, B., Xu, R., Guo, M., Chen, H., Zhang, D., & Fang, H. (2025). The key players of inflammasomes and pyroptosis in sepsis-induced pathogenesis and organ dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1586364>
- Zhu, X., & Zhu, J. (2020). CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8011. <https://doi.org/10.3390/ijms21218011>

BAB 10 | HIPERSENSITIVITAS DAN REAKSI ALERGI

dr. Elita Donanti, M.Biomed

A. Pendahuluan

Sistem imun adalah mekanisme pertahanan tubuh yang bersifat kompleks dan dinamis serta memiliki peran penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh melalui perlindungan terhadap berbagai jenis patogen (Annita, 2024). Pada dasarnya sistem imun terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu imunitas bawaan (*innate immunity*) dan imunitas adaptif (*acquired immunity*). Imunitas bawaan merupakan mekanisme pertahanan pertama tubuh yang sudah dimiliki sejak lahir dan bekerja secara nonspesifik, sehingga mampu memberikan respon terhadap berbagai jenis patogen tanpa memerlukan paparan sebelumnya. Respon imun adaptif akan diaktifkan ketika sistem imunitas bawaan tidak mampu mengatasi infeksi secara efektif (Annita, 2024; Sari, 2024).

Secara fungsional, respon imun terdiri atas dua aktivitas yang saling berhubungan, yaitu proses pengenalan dan respon. Sistem imun mampu mengidentifikasi perbedaan kimiawi yang sangat spesifik antara berbagai patogen asing, serta membedakan molekul asing dari sel dan protein milik tubuh sendiri. Setelah proses pengenalan, sistem imun akan memunculkan respon efektor yang melibatkan berbagai sel dan molekul untuk menetralkan atau mengeliminasi patogen tersebut. Pada paparan patogen yang sama berikutnya, akan terbentuk respon memori yang ditandai dengan reaksi imun yang lebih cepat dan lebih kuat (Goldsby *et al.*, 2002).

Sistem imun yang merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap patogen dapat bereaksi secara terbalik dan menyebabkan kerusakan pada tubuh sendiri (Lelyana, 2020). Respon imun yang diarahkan terhadap zat lingkungan non-infeksius, mikroba komensal, dan molekul tubuh sendiri menyebabkan penyakit inflamasi dengan morbiditas dan mortalitas yang serius (Abbas *et al.*, 2026). Kondisi respon imun yang keliru terhadap jaringan tubuh sendiri atau aktivitas respon imun yang berlebihan dikenal dengan hipersensitivitas (Baik *et al.*, 2022; Al-Ma'amouri, 2023).

Hipersensitivitas merupakan suatu fenomena yang kompleks dan memiliki berbagai manifestasi klinis. Kondisi ini dapat muncul mulai dari reaksi alergi yang umum hingga respon autoimun yang lebih kompleks (Viljoen, 2024).

B. Hipersensitivitas

1. Definisi

Hipersensitivitas adalah respon imun yang meningkat atau berlebihan terhadap zat-zat yang umumnya tidak berbahaya, terutama pada individu yang sebelumnya telah mengalami suatu sensitisasi dengan antigen tertentu (Riwayati, 2015; Viljoen, 2024). Hipersensitivitas dapat pula diartikan sebagai reaksi imun yang menyimpang dan bersifat merusak atau patologis (Husen, 2023).

2. Etiologi

Reaksi hipersensitivitas dapat distimulasi dan bersifat spesifik untuk berbagai jenis antigen, seperti (Abbas *et al.*, 2026):

a. Antigen diri: autoimunitas.

Kegagalan toleransi diri yang menyebabkan sel imun menyerang jaringan tubuh sendiri dikenal sebagai penyakit autoimun. Penyakit ini umumnya bersifat kronis, lebih sering terjadi pada wanita, serta menjadi beban kesehatan yang besar, meskipun kini telah tersedia berbagai terapi baru yang lebih efektif.

b. Mikroba.

Respon imun terhadap mikroba dapat menimbulkan penyakit bila reaksinya berlebihan atau infeksiya menetap. Kondisi ini dapat menyebabkan peradangan kronis, pembentukan kompleks imun, hingga kerusakan jaringan tubuh.

c. Antigen lingkungan non-mikroba.

Respon imun berlebihan terhadap antigen lingkungan yang umumnya tidak berbahaya, dapat menimbulkan alergi dan sensitivitas kontak.

Rangsangan untuk respon imun abnormal ini seringkali tidak mungkin dihilangkan dan sistem imun memiliki banyak lingkaran umpan balik positif bawaan (mekanisme amplifikasi). Kondisi ini menyebabkan saat respon imun abnormal dimulai, akan sulit untuk mengendalikannya atau menghentikannya. Oleh karena itu, penyakit hipersensitivitas ini cenderung kronis dan progresif serta menimbulkan tantangan terapeutik utama dalam kedokteran klinis (Abbas *et al.*, 2026).

3. Klasifikasi

Reaksi hipersensitivitas diklasifikasikan berdasarkan mekanisme imunologi utama yang bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan penyakit. Klasifikasi berdasarkan Coombs dan Gell tersebut meliputi (Abbas, Litchman and Pillai, 2024; Male, Peebles and Male, 2026):

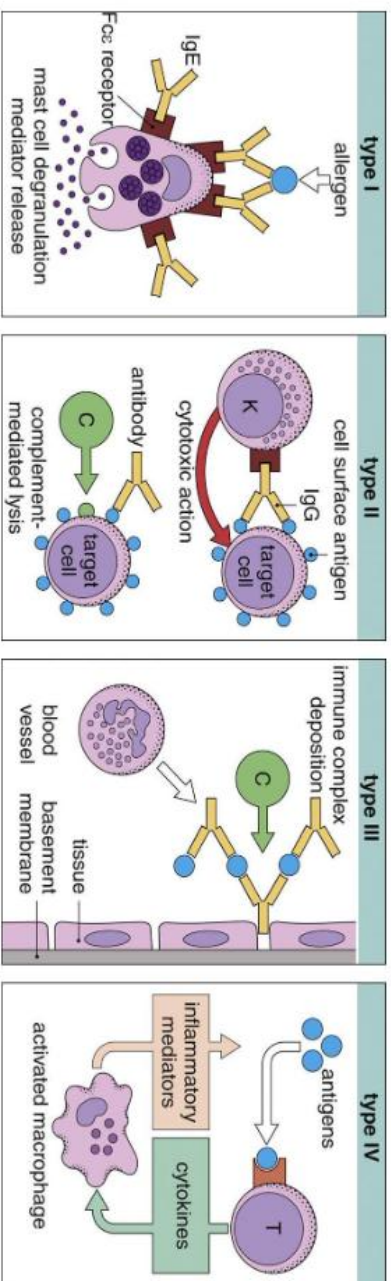
a. Hipersensitivitas tipe I (*immediate hypersensitivity*)

Hipersensitivitas tipe I disebabkan oleh pelepasan mediator dari sel mast. Reaksi ini paling sering bergantung pada produksi antibodi *imunoglobulin E* (Ig E) terhadap antigen lingkungan dan pengikatan IgE ke sel mast di berbagai jaringan.

b. Hipersensitivitas tipe II (*antibody mediated disease*)

Hipersensitivitas ini dimediasi oleh antibodi. Antibodi Ig G atau Ig M yang ditujukan terhadap antigen pada permukaan sel atau jaringan tubuh dapat merusak sel atau jaringan ini atau dapat mengganggu fungsinya.

- c. Hipersensitivitas tipe III (*immune complex mediated disease*)
Hipersensitivitas ini dimediasi oleh antibodi (biasanya juga Ig G) terhadap antigen terlarut dalam darah dapat membentuk komplek dengan antigen dan komplek antigen dan antibodi ini dapat mengendap di pembuluh darah di berbagai jaringan serta menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan.
- d. Hipersensitivitas tipe IV (*T cell mediated disease*)
Hipersensitivitas tipe IV disebabkan oleh reaksi limfosit T yang spesifik untuk antigen diri atau mikroba di jaringan.



Gambar 10.1 Klasifikasi Hipersensitivitas menurut Coombs dan Gell (Male, Peebles and Male, 2026)

4. Mekanisme Immunologi

a. Hipersensitivitas tipe I (*immediate hypersensitivity*)

Reaksi hipersensitivitas tipe I yang umumnya dikenal sebagai reaksi alergi terjadi dalam waktu singkat, yaitu antara 2-30 menit setelah seseorang terpapar kembali antigen yang sama atau terpapar antigen lain yang mempunyai kesamaan epitop (Moga, 2020; Fauziah *et al.*, 2023). Antigen yang memicu munculnya reaksi hipersensitivitas ini disebut alergen dan biasanya berupa antigen lingkungan non mikroba (Moga, 2020; Abbas *et al.*, 2026). Alergen tersebut dapat berupa berbagai alergen kimia (misalnya, pewarna, krim, pewangi rambut, dan produk perawatan kulit), alergen makanan (misalnya, makanan hasil rekayasa genetika, kacang pohon, kacang tanah, dan telur), dan alergen udara (misalnya, tungau debu, spora, serbuk sari) (Aldakheel, 2021).

Reaksi hipersensitivitas tipe I ini terdiri dari tiga fase, yaitu (Husen, 2023):

- 1) Fase sensitisasi, yaitu pembentukan IgE yang kemudian berikatan dengan reseptor FcεRI pada sel mast dan basofil;
- 2) Fase aktivasi, terjadi saat paparan ulang antigen sehingga antigen berikatan silang dengan IgE pada permukaan sel;
- 3) Fase efektor, yaitu pelepasan mediator dari sel mast dan basofil melalui degranulasi, seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, sitokin, dan kemokin yang menimbulkan reaksi alergi.

Reaksi ini dimulai dengan masuknya alergen yang memicu aktivasi sel Th2 penghasil interleukin-4 (IL-4), IL-5, dan IL-13 serta proses inflamasi yang ditandai dengan produksi antibodi IgE. Ig E ini akan mengaktifkan sel mast dan basofil dengan berikatan pada reseptor FcεRI di permukaan sel tersebut. Pada paparan berikutnya, alergen akan terikat oleh IgE sedemikian rupa sehingga alergen membentuk jembatan atau ikatan silang antara

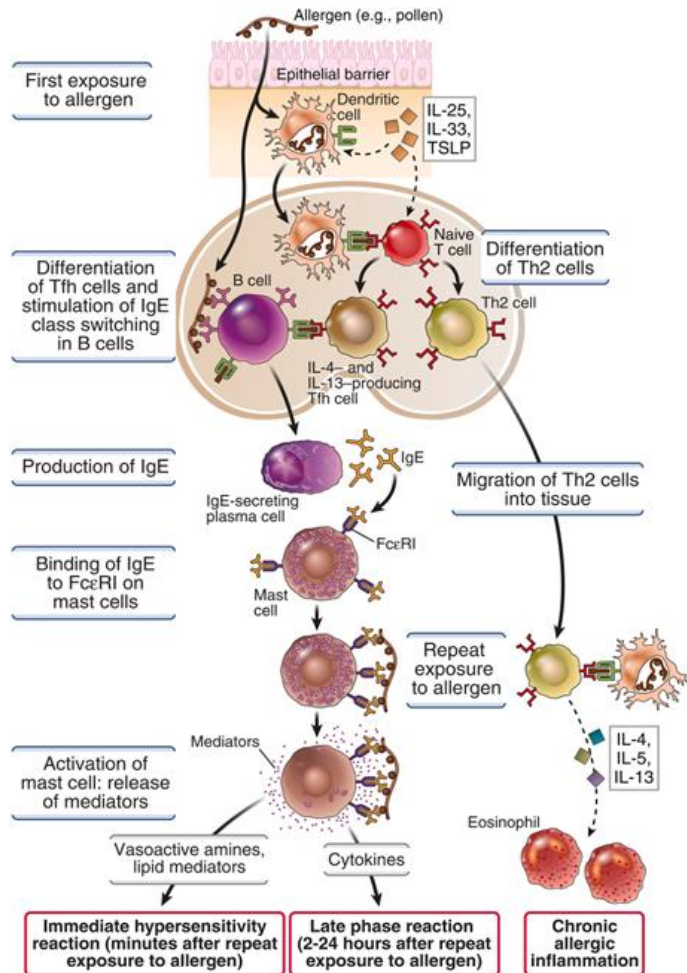
dua molekul IgE. Ikatan tersebut akan memicu degranulasi pada sel mast dan basofil, menghasilkan mediator kimia yang merangsang serangkaian reaksi biokimia intraseluler secara berurutan yang berakhir dengan pelepasan mediator kimia seperti histamin, leukotrien, dan prostaglandin. Mediator ini dapat menimbulkan efek pada jaringan di sekitarnya berupa vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kontraksi otot polos yang bersifat lokal atau sistemik, dan peningkatan sekresi mukus. Pada alergi kronis sering disertai dengan eosinofil yang melimpah (Moga, 2020; Fauziah *et al.*, 2023; Abbas *et al.*, 2026).

Eosinofil berperan tidak langsung dalam reaksi hipersensitivitas tipe I melalui faktor kemotaktik eosinofil anafilaksis (ECF-A). Zat ini termasuk mediator yang telah terbentuk sebelumnya di dalam granula sel mast bersama histamin dan faktor kemotaktik neutrofil (NCF) (Riwayati, 2015).

Berdasarkan perbedaan pembentukan mediator, reaksi tipe I ini dibagi menjadi fase awal dan fase lanjut yaitu (Klimov, 2019; Al-Ma'amouri, 2023):

- 1) Fase awal, terjadi dalam hitungan detik hingga sekitar 20 menit setelah paparan alergen akibat pelepasan mediator yang sudah terbentuk sebelumnya, seperti histamin, serotonin, peptida kemotaktik untuk neutrofil dan eosinofil, enzim, dan lain-lain. Mediator-mediator ini memengaruhi sel-sel saraf yang menyebabkan rasa gatal, kontraksi otot polos (misalnya, serangan asma), produksi lendir oleh sel goblet, peningkatan permeabilitas kapiler dan edema jaringan selanjutnya, serta perekrutan neutrofil dan eosinofil.
- 2) Fase lanjut, muncul sekitar 6–12 jam kemudian dan dipicu oleh mediator yang baru terbentuk, seperti leukotrien, prostaglandin, tromboksan, faktor pengaktif trombosit, sitokin, dan kemokin yang

memperkuat proses inflamasi. Pada fase ini, molekul adhesi endotel membantu perpindahan neutrofil, eosinofil, dan limfosit ke lokasi peradangan. Eosinofil kemudian melepaskan mediator inflamasi, sedangkan sel Th2 menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-13 yang merangsang produksi IgE oleh sel plasma sehingga inflamasi alergi dapat berlangsung lebih lama.



Gambar 10.2 Mekanisme Immunologi Hipersensitivitas Tipe 1 (Abbas, Litchman and Pillai, 2024).

Reaksi hipersensitivitas tipe I memainkan peran penting dalam perkembangan alergi yang bermanifestasi seperti anafilaksis alergi, rinitis alergi tahunan dan musiman, alergi makanan, dermatitis atopik, asma bronkial, dan alergi terhadap serangga (Klimov, 2019; Vitte *et al.*, 2022).

b. Hipersensitivitas Tipe II (*antibody mediated disease*)

Hipersensitivitas tipe II ini pada umumnya terjadi akibat aktivasi sistem kekebalan tubuh terhadap sel atau jaringan tubuh. Hal ini dapat mengakibatkan kerusakan sel-sel sehat dengan cara menginduksi peradangan lokal, fagositosis dan penghancuran sel yang dilapisi antibodi, atau dengan mengganggu fungsi seluler normal. Reaksi ini sering kali dimediasi oleh antibodi yang menargetkan permukaan sel tertentu (Abbas, Litchman and Pillai, 2024; Viljoen, 2024). Antibodi dari kelas IgG, IgM, dan dalam jumlah yang lebih sedikit, IgA biasanya terlibat dalam respon imun ini. Reaksi ini disebut juga sebagai reaksi sitotoksik atau sitolitik (Riwayati, 2015). Dalam hal ini, antibodi IgG dan IgM berikatan dengan sel spesifik atau komponen matriks ekstraseluler. Kerusakan yang ditimbulkan karenanya terbatas pada sel atau jaringan spesifik yang mengandung antigen tersebut (Male, Peebles and Male, 2026).

Secara umum, terdapat tiga mekanisme utama yang menyebabkan kerusakan jaringan pada hipersensitivitas tipe ini yaitu (Al-Ma'amouri, 2023; Abbas, Litchman and Pillai, 2024):

1) Opsonisasi dan fagositosis.

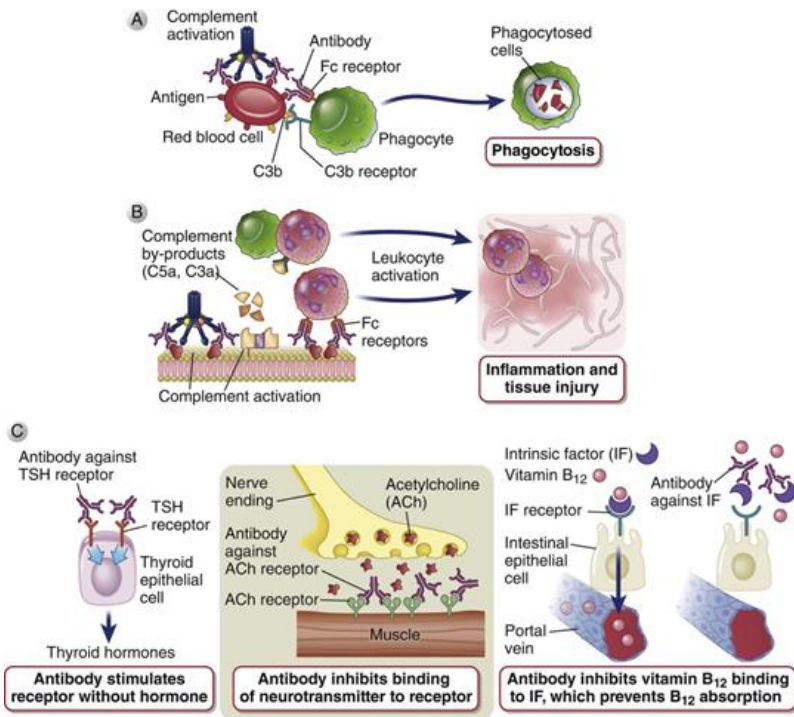
Sel dapat dilapisi atau diopsonisasi oleh antibodi, baik secara langsung maupun melalui aktivasi sistem komplemen. Sel yang telah diopsonisasi akan dikenali dan dihancurkan karena aktivasi komplemen serta oleh sel efektor lain seperti makrofag, limfosit, sel T-sitotoksik, dan sel NK.

2) Inflamasi (Peradangan)

Antibodi yang bereaksi terhadap antigen jaringan dapat memicu peradangan melalui aktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik. Kondisi ini akan menghasilkan produk komplemen yang menarik leukosit. Ikatan silang antara antigen dengan antibodi Ig G, terutama subkelas Ig G1 dan Ig G3, serta Ig M akan berikatan dengan reseptor Fc pada neutrofil dan makrofag sehingga mengaktifkan sel-sel tersebut dan menimbulkan respon inflamasi. Leukosit yang teraktivasi di lokasi pengendapan antibodi akan melepaskan spesies oksigen reaktif serta enzim lisosomal yang dapat merusak jaringan di sekitarnya.

3) Respon seluler abnormal.

Kondisi ini terjadi melalui sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi. Beberapa antibodi dapat menyebabkan penyakit tanpa secara langsung menyebabkan cedera jaringan.



Gambar 10.3 Mekanisme Immunologi Hipersensitivitas tipe II
(Abbas *et al.*, 2026)

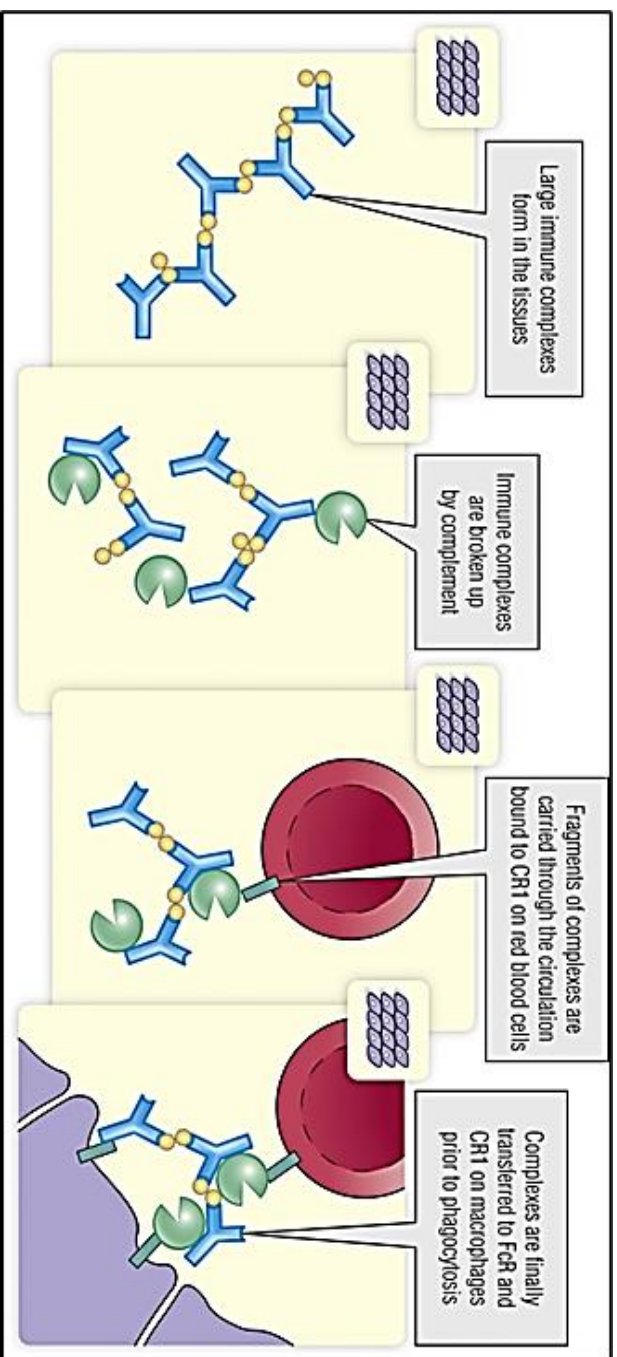
Reaksi hipersensitivitas tipe II berperan pada beberapa penyakit seperti: (1) anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia autoimun, yang ditandai adanya antibodi spesifik untuk sel darah merah atau trombosit yang menyebabkan opsonisasi dan pengeluaran sel-sel ini dari sirkulasi, (2) reaksi yang terjadi pada transfusi darah, (3) reaksi hemolitik pada bayi baru lahir akibat faktor rhesus, (4) reaksi penolakan jaringan transplantasi, (5) pada penyakit Graves, autoantibodi terhadap reseptor TSH di kelenjar tiroid dapat terus merangsang reseptor meskipun tanpa hormon TSH, sehingga terjadi produksi hormon tiroid berlebihan atau hipertiroidisme, (6) pada miastenia gravis, autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (ACh) pada

sel otot menghambat kerja ACh dan menyebabkan kelemahan atau kelumpuhan otot, dan (7) pada anemia pernisiiosa autoimun, antibodi terhadap faktor intrinsik (IF) menghambat penyerapan vitamin B12 sehingga mengganggu pembentukan sel darah dan menyebabkan anemia (Moga, 2020; Abbas *et al.*, 2026).

c. Hipersensitivitas Tipe III (*immune complex mediated disease*)

Reaksi hipersensitivitas tipe III adalah reaksi yang melibatkan antibodi terhadap antigen yang larut dan bersirkulasi dalam serum, berbeda dengan reaksi hipersensitivitas tipe II yang ditujukan pada antigen yang berada di sel atau permukaan sel. Paparan antigen berkepanjangan dapat merangsang pembentukan antibodi, terutama Ig G, yang kemudian membentuk kompleks antigen-antibodi (Moga, 2020). Antigen yang dapat membentuk kompleks imun harus polivalen, artinya setiap molekul antigen harus mampu mengikat lebih dari satu molekul antibodi. Agar kompleks imun dapat terbentuk, antigen harus hadir cukup lama untuk memicu respons antibodi (Buckland, 2026).

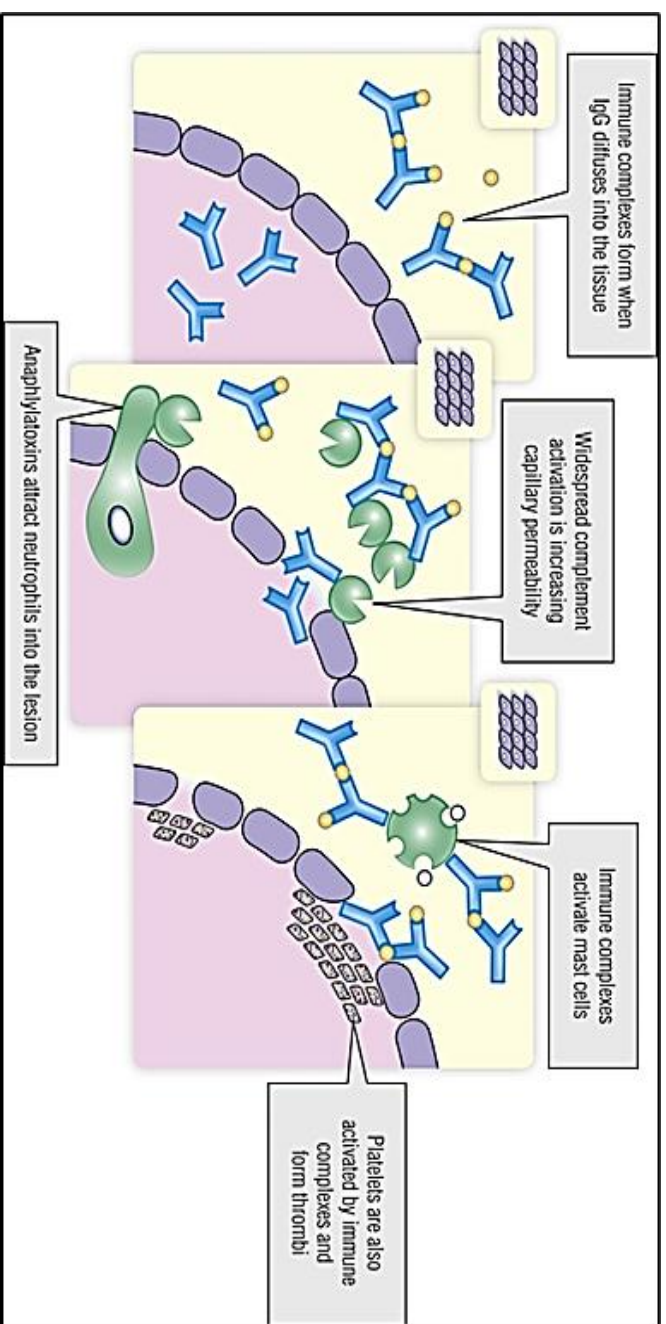
Dalam kondisi normal, sel darah merah mentransfer kompleks imun yang beredar dari jaringan dan darah ke fagosit hati dan limpa. Kompleks imun akan mengikat reseptor komplemen CR 1 pada sel darah merah yang kemudian bersirkulasi melalui hati dan limpa. Di hati dan limpa, reseptor menyerap kompleks imun dan dengan demikian merangsang makrofag untuk melakukan fagositosis (Riwayati, 2015; Buckland, 2026). Mekanisme fagositosis kompleks imun ini dapat jenuh dalam kondisi produksi kompleks imun yang berlebihan dan berkelanjutan (Buckland, 2026). Hal ini dapat menyebabkan pengendapan kompleks imun dan merupakan inti dari reaksi hipersensitivitas tipe III, yang mendasari banyak penyakit autoimun (Male, Peebles and Male, 2026).



Gambar 10.4 Fagositosis Imun Kompleks
(Buckland, 2026).

Pada hipersensitivitas tipe III, kompleks imun dapat mengendap di dinding pembuluh darah maupun jaringan dan memicu peradangan melalui aktivasi sistem komplemen, sehingga jaringan sekitar ikut rusak (Riwayati, 2015). Lokasi pengendapan kompleks imun sebagian ditentukan oleh lokalisasi antigen di jaringan dan sebagian lagi oleh bagaimana kompleks yang bersirkulasi mengendap (Male, Peebles and Male, 2026).

Reaksi yang terjadi dipengaruhi oleh keseimbangan kadar antigen dan antibodi: (1) jika kadar antibodi berlebihan, akan terbentuk kompleks antibodi-antigen yang dapat merangsang aktivasi komplemen sehingga antigen dapat dieliminasi, (2) jika kadar antigen berlebihan, kompleks antibodi-antigen yang terbentuk tidak dapat mengaktifkan komplemen dan tidak menyebabkan reaksi inflamasi, dan (3) jika kadar antibodi antigen relatif sama, kompleks imun yang terbentuk akan cepat mengendap, menyebabkan kelainan lokal berupa infiltrasi sel PMN yang parah, agregasi trombosit, dan vasodilatasi, yang menyebabkan iritasi dan edema (reaksi arthus) (Moga, 2020).

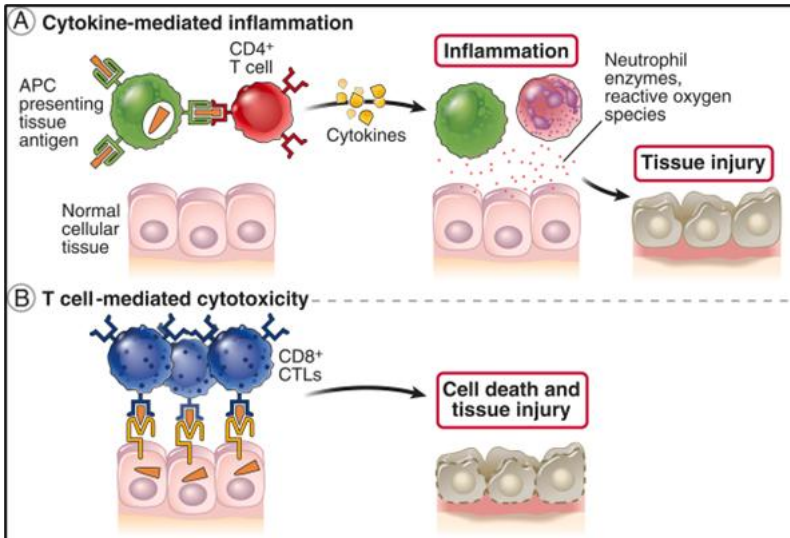


Gambar 10.5 Hipersensitivitas Tipe III
(Buckland, 2026)

Pengendapan kompleks imun dapat menyebabkan C3a dan C5a yang terbentuk saat aktivasi komplemen meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga menimbulkan edema serta menarik neutrofil dan trombosit ke lokasi reaksi. Aktivasi sel-sel tersebut menyebabkan pelepasan berbagai zat inflamasi dan vasoaktif yang akhirnya dapat menimbulkan sumbatan aliran darah, perdarahan, dan nekrosis jaringan setempat (Riwayati, 2015; Buckland, 2026). Hipersensitivitas tipe III bertanggung jawab atas penyakit seperti *serum sickness*, glomerulonefritis pasca-streptokokus, artritis reaktif, purpura Henoch-Schönlein, artritis reumatoid, dan lupus eritematosus sistemik (SLE) (Klimov, 2019).

d. Hipersensitivitas Tipe IV (*T cell mediated disease*)

Hipersensitivitas tipe IV seringkali disebut sebagai hipersensitivitas tipe lambat. Reaksi ini melibatkan respon imun seluler, terutama oleh sel T dan umumnya terjadi lebih dari 12 jam setelah terpapar antigen. Hal ini karena migrasi sel T dan makrofag ke tempat keberadaan antigen membutuhkan waktu antara 12-24 jam. Jika seseorang terpapar kembali pada antigen yang sama, reaksi hipersensitivitas lambat jenis ini akan terjadi. Sel memori mengaktifkan sel T untuk melepaskan senyawa limfokin yang dapat merusak antigen yang berinteraksi dengan sel T (Moga, 2020).



Gambar 10.6 Hipersensitivitas Tipe IV
 (Abbas, Litchman and Pillai, 2024)

Hipersensitivitas tipe lambat ditandai oleh sel T CD 4+ yang mendorong respon inflamasi yang dimediasi oleh makrofag. Penyebab utama reaksi hipersensitivitas yang dimediasi sel T adalah autoimunitas dan respon yang berlebihan atau persisten terhadap antigen mikroba, seperti virus *Hepatitis B* (HBV) dan *Mycobacterium tuberculosis* (TB) atau dapat terjadi sebagai respon terhadap antigen lingkungan yang tidak berbahaya, seperti nikel dalam beberapa kasus dermatitis kontak (Abbas, Litchman and Pillai, 2024; Buckland, 2026).

Pada hipersensitivitas ini, kerusakan jaringan umumnya disebabkan oleh peradangan akibat sitokin yang dihasilkan terutama oleh sel T CD4+, serta pada beberapa kasus oleh penghancuran sel inang oleh limfosit T sitotoksik CD8+. Antigen yang masuk ke tubuh akan diproses dan dipresentasikan oleh *Antigen Presenting cells* (APC), seperti makrofag, melalui reseptor MHC kelas II kepada sel Th naïf. Proses ini memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi yang akan merangsang diferensiasi sel Th naïf menjadi sel Th1 dan Th17. Sel Th1 akan

menghasilkan interferon- γ yang berperan dalam aktivasi makrofag, sedangkan sel Th17 merekrut leukosit seperti neutrofil. Kerusakan jaringan pada kondisi ini terutama disebabkan oleh aktivitas makrofag dan neutrofil (Husen, 2023; Abbas, Litchman and Pillai, 2024).

Reaksi tipe IV ini dapat dikelompokkan menjadi empat sub tipe, didasarkan pada profil sitokin yang berbeda, jenis sel yang terlibat, dan bagaimana penyakit tersebut berkembang yaitu (Baik *et al.*, 2022; Al-Ma'amouri, 2023):

- 1) Tipe IVa, dimediasi oleh sel T CD4+ tipe Th1, yang merangsang makrofag untuk menjadi aktif dengan memproduksi sitokin dalam jumlah tinggi, seperti interferon dan faktor nekrosis tumor;
- 2) Tipe IVb, dimediasi oleh sel T CD4+ tipe Th2 yang mensekresikan IL-4, IL-5, dan IL-13, yang mendorong respons inflamasi eosinofilik dan sintesis IgE;
- 3) Tipe IVc, dimediasi oleh respon sel T CD8+, yang secara selektif menargetkan sel-sel tertentu menggunakan berbagai mediator termasuk perforin, granulyisin, dan granzyme B;
- 4) Tipe IVd, dimediasi oleh sel T yang menarik neutrofil ke jaringan untuk menginduksi peradangan neutrofilik.

Hipersensitivitas tipe IV bertanggung jawab atas kerusakan jaringan pada berbagai penyakit menular seperti tuberkulosis, kusta, sifilis, dan jamur; penolakan cangkok kronis; dan beberapa gangguan autoimun seperti sklerosis multipel, miokarditis autoimun, tiroiditis Hashimoto, dan diabetes melitus tipe 1 (Klimov, 2019).

Reaksi hipersensitivitas yang mendasari munculnya penyakit dapat terjadi bersamaan pada satu pasien dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang tumpang tindih (Baik *et al.*, 2022). Banyak pasien mengalami penyakit kronis atau episode tertentu yang mungkin dipicu oleh reaksi hipersensitivitas. Alergi dan

hipersensitivitas, yang sebelumnya dianggap sebagai gangguan sederhana dan jarang terjadi, kini menjadi umum dan semakin menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang besar (Tanno *et al.*, 2016).

C. Reaksi Alergi

Reaksi alergi merupakan reaksi hipersensitivitas langsung terhadap antigen lingkungan yang dimediasi oleh IgE (reaksi hipersensitivitas tipe I)(Buckland, 2026). Dalam kedokteran klinis, reaksi-reaksi ini secara bergantian disebut alergi atau atopi, dan penyakit yang terkait disebut penyakit alergi, atopik, atau hipersensitivitas langsung (Abbas *et al.*, 2026).

Reaksi seperti ini sering bersifat diturunkan dalam keluarga sehingga disebut memiliki atopi. Individu mengembangkan berbagai jenis alergi pada waktu yang berbeda dalam hidup mereka atau disebut perjalanan alergi. Alergi umumnya membaik secara spontan seiring waktu (Buckland, 2026).

1. Epidemiologi

Alergi merupakan gangguan sistem kekebalan tubuh yang paling sering terjadi, diperkirakan mempengaruhi 10% hingga 20% orang, dan insiden penyakit ini telah meningkat terutama di masyarakat industri (Abbas, Litchman and Pillai, 2024). *World Health Organisation* (WHO) menyatakan alergi merupakan salah satu dari tiga gangguan utama yang perlu dicegah dan dikendalikan pada abad ke-21. Meskipun alergi termasuk penyakit yang bersifat sistemik, kondisi ini dapat muncul dalam berbagai bentuk penyakit lokal dan pada keadaan berat berpotensi menyebabkan syok anafilaksis (Wang *et al.*, 2023).

Diperkirakan sekitar 500 juta orang menderita rinitis alergi dan 300 juta orang menderita asma alergi. Selain itu, alergi makanan memengaruhi sekitar 1-10% populasi dunia, sedangkan dermatitis atopik memiliki prevalensi sekitar 8% dengan risiko seumur hidup mencapai 20%. Pada tahun 2019, jumlah penderita dermatitis atopik di dunia diperkirakan

mencapai lebih dari 171 juta orang (Wang *et al.*, 2023). Pendekatan baru untuk mengobati kondisi tersebut terus dikembangkan berdasarkan pemahaman kita yang terus berkembang tentang respon imun patologis yang terlibat (Abbas *et al.*, 2026).

2. Tanda dan Gejala

Alergi umumnya merupakan reaksi cepat yang dimediasi oleh IgE, dengan gejala muncul dalam beberapa menit setelah paparan antigen. Namun, pada kondisi tertentu, terutama jika paparan antigen lingkungan berlangsung terus-menerus dan sulit dihindari, reaksi alergi dapat berlanjut menjadi reaksi fase lambat atau fase lanjut yang berlangsung lebih lama (Buckland, 2026).

Paparan alergen dapat memicu reaksi alergi pada berbagai organ tubuh, seperti kulit, saluran napas, pencernaan, jantung, dan sistem peredaran darah dan menyebabkan gejala ringan hingga berat, seperti ruam, gatal, pilek, bersin, bronkokonstriksi, sesak napas, hingga anafilaksis yang dapat mengancam nyawa (Aldakheel, 2021). Paparan alergen dapat terjadi melalui inhalasi, tertelan, injeksi, kontak langsung, atau gigitan serangga (Klimov, 2019). Beberapa penyakit alergi yang sering ditemukan adalah sebagai berikut (Wang *et al.*, 2023; Abbas, Litchman and Pillai, 2024):

a. Rinitis alergi

Rinitis alergi adalah peradangan saluran udara hidung yang dipicu oleh alergen yang dihirup ke dalam mukosa hidung yang sensitif;

b. Asma

Asma merupakan sindrom klinis yang ditandai oleh sesak napas, batuk, dan mengi akibat penyempitan saluran napas yang terjadi berulang. Penyebab tersering adalah alergi saluran pernapasan, yaitu terhirupnya alergen yang memicu sel mast bronkus melepaskan mediator seperti leukotrien sehingga terjadi bronkokonstriksi dan hambatan aliran udara. Pada asma

kronis, terjadi penumpukan eosinofil di mukosa bronkus, peningkatan produksi lendir, serta penyempitan saluran napas akibat hiperreaktivitas dan pembesaran otot polos bronkus;

c. Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik atau eksim ditandai oleh munculnya papul kemerahan yang gatal, dapat mengeluarkan cairan, serta disertai kulit kering dan bersisik yang berlangsung kronis. Penderita eksim sering mengalami reaksi alergi kronis pada kulit dan memiliki risiko lebih tinggi mengalami alergi makanan serta asma. Kombinasi dermatitis atopik, alergi makanan, dan asma pada satu individu dikenal sebagai trias atopik, sedangkan perkembangan ketiga kondisi tersebut secara bertahap sejak masa kanak-kanak disebut perjalanan atopik (*atopic march*);

d. Reaksi Anafilaksis

Reaksi anafilaksis merupakan bentuk hipersensitivitas langsung yang paling parah dan bersifat sistemik, ditandai dengan edema di banyak jaringan, termasuk laring, disertai dengan penurunan tekanan darah (syok anafilaksis) dan hipoksemia karena obstruksi jalan napas oleh edema laring, penyumbatan lendir, dan bronkospasme. Beberapa pemicu anafilaksis yang paling sering meliputi sengatan lebah, antibiotik golongan penisilin yang disuntikkan atau ditelan, dan kacang-kacangan atau kerang yang ditelan.

3. Diagnosis

Diagnosis penyakit alergi dapat ditegakkan melalui beberapa tahapan pemeriksaan (Klimov, 2019; Viljoen, 2024):

a. Anamnesis

Semua diagnosis pasien yang menderita alergi dimulai dengan anamnesis untuk memahami (1) riwayat penyakit sekarang (keluhan umum, jenis onset dan tanda-tanda, faktor-faktor apa yang tampaknya memicu, hubungan dengan periode tertentu dalam setahun, terapi

apa yang tampaknya efektif), (2) riwayat keluarga (khususnya, keturunan atopik), (3) riwayat medis sebelumnya (usia saat gejala alergi pertama kali muncul, jenis dan lokasi gejala alergi, terapi apa yang efektif, penyakit penyerta), dan riwayat sosial dan pekerjaan (pada orang dewasa);

b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik perlu diperhatikan beberapa hal seperti (1) tanda-tanda vital (denyut nadi, laju pernapasan, tekanan darah), (2) kondisi kulit (lesi morfologis dan lokasinya, gatal, infeksi sekunder);

c. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan ini dapat berupa (1) tes kulit, termasuk tes tusuk dan tes tempel, yaitu dengan melibatkan pemasukan sejumlah kecil alergen ke dalam atau ke kulit dan mengamati reaksinya, (2) tes darah seperti pengukuran antibodi spesifik (misalnya, kadar IgE) atau penilaian komponen sistem kekebalan tubuh, dan (3) tes yang melibatkan paparan terkontrol terhadap alergen potensial dalam lingkungan klinis, dengan memantau pasien secara cermat.

4. Penatalaksanaan

Saat ini, penatalaksanaan penyakit alergi terutama meliputi (1) pengelolaan dan edukasi terapeutik bagi pasien dan penghindaran alergen, (2) farmakoterapi tradisional, (3) imunoterapi alergen, dan (4) terapi biologis. Edukasi pasien berperan penting dalam pengelolaan penyakit alergi, terutama untuk meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan dan pengendalian penyakit. Pasien perlu memahami cara penggunaan obat yang benar serta strategi menghindari alergen. Menghindari atau mengurangi paparan alergen tetap menjadi langkah utama dalam penanganan alergi, meskipun identifikasi alergen penyebab sering kali tidak mudah dilakukan (Wang *et al.*, 2023).

Farmakoterapi tradisional saat ini merupakan metode pengobatan yang efisien dan cepat, yang membantu memperbaiki gejala sebagian besar pasien dan meningkatkan kualitas hidup mereka (Wang *et al.*, 2023). Farmakoterapi ini bertujuan untuk menghambat produksi mediator sel mast dan untuk memblokir atau melawan efek mediator yang dilepaskan pada organ target (Abbas *et al.*, 2026). Saat ini, terdapat banyak jenis pengobatan untuk penyakit alergi, dengan efek terapeutik yang baik (Wang *et al.*, 2023). Pengobatan alergi meliputi antihistamin untuk rinitis alergi, bronkodilator dan kortikosteroid untuk asma, serta epinefrin untuk anafilaksis (Abbas, Litchman and Pillai, 2024).

Beberapa pasien juga mendapat manfaat dari imunoterapi alergen (desensitisasi) yang bertujuan mengurangi respon alergi dan meningkatkan toleransi imun. Selain itu, terapi biologis berupa antibodi monoklonal yang menargetkan IgE atau sitokin tertentu kini digunakan untuk mengobati beberapa jenis asma dan dermatitis atopik (Abbas, Litchman and Pillai, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Litchman, A. and Pillai, S. (2024) "Hypersensitivity: Disorders Caused by Immune Responses," in *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 227-244.
- Abbas, AK *et al.* (2026) "Overview of The Immune System," in *Cellular and Molecular Immunology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 1-12.
- Abbas, Ak *et al.* (2026a) "Allergy," in *Celuular and Molecular Immunology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 462-483.
- Abbas, Ak *et al.* (2026b) "Hipersensitivity Disorders," in *Cellular Molecular Immunology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 440-461.
- Aldakheel, F.M. (2021) "Allergic diseases: A comprehensive review on risk factors, immunological mechanisms, link with COVID-19, potential treatments, and role of allergen bioinformatics," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(22). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph182212105>.
- Al-Ma'amouri, M.Y. (2023) "A Review Article: Hypersensitivity and its Disorders," *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2(3), pp. 168-172. Available at: <https://doi.org/10.55544/jrasb.2.3.22>.
- Annita (2024) "Imunitas Bawaan: Garis Pertahanan Pertama," in *Imunologi, Mikrobiologi, Parasitologi Pendekatan Terintegrasi*. 1st ed. Solok: PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA, pp. 1-15.
- Baik, M.A. *et al.* (2022) "Classification and management of hypersensitivity reactions," *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 9(12), p. 4731. Available at: <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20222971>.

- Buckland, M. (2026) "Immune System in Health and Disease," in *Immunology for Medical Students*. 4th ed, pp. 240–246.
- Fauziah, P. *et al.* (2023) "Reaksi Hipersensitivitas dan Autoimun," in *Imunologi*. 1st ed. Bandung: Widina Bhakti Persada Bandung, pp. 145–159.
- Goldsby, R. *et al.* (2002) "Overview of The Immune System," in *Immunology*. 5th ed. New York: W. H. Freeman.
- Husen, F. (2023) "Hipersensitivitas," in *Buku Ajar Imunologi*. 1st ed. Pangkalpinang: CV. Science Techno Direct, pp. 133–158.
- Klimov, V. V (2019) "Immunopathology," in *From Basic to Clinical Immunology*. 1st ed. Springer Nature Switzerland.
- Lelyana S (2020) "Hypersensitivity in Dentistry," *SONDE (Sound of Dentistry)*, 5(2), p. 22.
- Male, D., Peebles, R. and Male, V. (2026) "Hypersensitivity," in *Immunology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 347–400.
- Moga, A. (2020) "The Reaction and Type of Hipersensitivity," *Journal Wetenskap Health*, 4(4), pp. 21–24. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/dc01/0a49f45e1d6d020306d577378e24a2bd59ea.pdf>.
- Riwayati (2015) "Reaksi Hipersensitivitas Atau Alergi," *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 13(26), pp. 22–27.
- Sari, S. (2024) "Imunitas Adaptif: Respon Spesifik Terhadap Patogen," in *Imunologi, Mikrobiologi, Parasitologi Pendekatan Terintegrasi*. 1st ed. Solok: PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA, pp. 17–29.
- Tanno, L.K. *et al.* (2016) "Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions," *World Allergy Organization Journal*, 9(1), p. 24. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0115-2>.
- Viljoen, C. (2024) "Annals of Clinical Trials and Vaccines Research Navigating Hypersensitivity : Understanding Types , Causes, and Management Strategies," 125209(1), pp. 194–196.

Available at:
[https://doi.org/10.37532/ACTVR.2024.14\(1\).194-196](https://doi.org/10.37532/ACTVR.2024.14(1).194-196).

Vitte, J. *et al.* (2022) "Allergy, Anaphylaxis, and Nonallergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells, and beyond," *Medical Principles and Practice*, 31(6), pp. 501-515. Available at: <https://doi.org/10.1159/000527481>.

Wang, J. *et al.* (2023) "Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>.

BAB 11

IMUNOLOGI TUMOR

Dr. dr. Ennesta Asri, Sp.DVE, Subsp. OBK, FINSADV, FAADV

A. Pendahuluan dan Konsep Dasar

Tumor atau neoplasma adalah jaringan abnormal yang terbentuk akibat mutasi genetik yang mengaktifkan proto-onkogen dan menonaktifkan gen pertumbuhan, sehingga sel kehilangan kemampuannya untuk menua secara alami dan berpotensi berkembang menjadi sel ganas (Mukherjee et al., 2025). Pemahaman modern, kanker bukan hanya gangguan sel saja, melainkan penyakit yang melibatkan seluruh jaringan, mencakup interaksi sel kanker dengan stroma, sel imun, sel pembuluh darah, dan matriks ekstraseluler (Aguilar-Cazares et al., 2026; J. Zhang et al., 2024).

Sistem imun memiliki peran ganda dalam perkembangan kanker, karena dapat menghambat dan merangsang pertumbuhan tumor (Zingoni et al., 2024). Pertahanan awal berupa imunitas bawaan, yang terdiri dari penghambat sel-sel seperti makrofag, sel dendritik, dan sel *natural killer* (NK). Imunitas bawaan bekerja sama dengan imunitas adaptif, terutama sel T dan sel B, dalam proses pengenalan antigen tumor hingga penghancuran sel kanker secara spesifik (Yi et al., 2023). Namun, paparan antigen yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan *T-cell exhaustion* serta memungkinkan sel kanker menghindari respons imun (Sidiropoulos et al., 2023).

B. Karakteristik Imunologis Sel Tumor

Neoantigen merupakan molekul spesifik tumor yang tidak ditemukan pada jaringan sehat. Antigen ini terbentuk terutama dari mutasi somatik seperti *single nucleotide variants* (SNV), *insertions and deletions* (INDEL), dan gene fusions yang menghasilkan protein mutan, diproses secara intraseluler, dan dipresentasikan melalui *major histocompatibility complex* (MHC) sehingga dapat dikenali oleh *T-cell receptor* (TCR) tanpa toleransi sentral (Emilius et al., 2024; Tokita et al., 2024; Xie et al., 2025). Neoantigen juga dapat berasal dari *Ribonucleic Acid* (RNA) *splicing* atipikal dan *post-translational modifications* (Andersen, 2023).

Sel tumor sering menekan ekspresi MHC kelas I, yang dapat terjadi akibat mutasi pada gen penanda MHC atau *beta-2 microglobulin* (B2M), serta melalui mekanisme epigenetik seperti metilasi promotor yang menonaktifkan gen pemrosesan antigen (Galassi et al., 2024). Akibatnya, limfosit T sitotoksik (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) CD8+ tidak dapat mengenali sel tumor (Tokita et al., 2024). Pada beberapa kasus, sel tumor juga menekan ekspresi MHC kelas II untuk mengurangi aktivasi sel T helper CD4+ (Darragh & Karam, 2022).

Sel neoplastik juga mengubah ekspresi ligan permukaan sel untuk memengaruhi respons imun. Salah satu molekul penting adalah *programmed death-ligand 1* (PD-L1), yang menekan fungsi sel T dan sel NK melalui interaksi dengan reseptor *programmed death-1* (PD-1) (Galassi et al., 2024). Sel tumor juga dapat meningkatkan ekspresi CD47 sebagai sinyal penghindaran fagositosis, serta menurunkan ekspresi ligan pengaktif sel NK seperti *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MICA) dan *MHC class I polypeptide-related sequence B* (MICB) (Álvarez-Carrasco & Maldonado-Bernal, 2024; Yi et al., 2023).

Lingkungan mikro tumor atau *tumor microenvironment* (TME) adalah ekosistem kompleks yang berperan aktif dalam terbentuknya tumor, perkembangannya, dan kemampuan menghindari sistem imun (Aguilar-Cazares et al., 2026). *Tumor microenvironment* terdiri dari *cancer-associated fibroblasts* (CAF),

tumor-associated macrophages (TAM), dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), yang umumnya menciptakan kondisi immunosupresif (Johnson et al., 2022). Kondisi fisik dalam TME, seperti hipoksia dan peningkatan keasaman, juga menghambat fungsi sel imun sekaligus merangsang pertumbuhan tumor (Zhao et al., 2025).

C. Antigen Tumor dan Immunogenisitas

Antigen tumor dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu:

1. *Tumor-specific antigens* (TSA), yaitu antigen yang hanya terdapat pada sel tumor, mencakup antigen asal virus, protein akibat mutasi, dan antigen kanker testis
2. *Tumor-associated antigens* (TAA), yaitu *self antigen* yang diekspresikan secara berlebihan pada sel kanker, meliputi antigen diferensiasi dan protein yang mengalami peningkatan ekspresi (Andersen, 2023). *Tumor-associated antigens* ditemukan pada sel normal dalam jumlah kecil, respons limfosit T terhadap antigen dibatasi oleh toleransi sentral (Xie et al., 2025).

Neoantigen merupakan bagian dari TSA yang terbentuk akibat mutasi somatik berupa SNV, *insertions* and *deletions* (InDels), serta *gene fusions* yang menghasilkan urutan asam amino baru. Sel T yang mengenali neoantigen tidak terdapat pada jaringan normal sehingga tidak mengalami toleransi sentral di timus, serta memiliki respons imun yang tinggi (Emilius et al., 2024). Neoantigen juga dapat terbentuk melalui *alternative splicing*, terbentuknya *open reading frames* (ORF) baru, atau *post-translational modifications* (Wang et al., 2025).

Beberapa keganasan dipicu oleh infeksi virus, di mana protein virus diekspresikan sebagai antigen yang dikenali sistem imun (Emilius et al., 2024). Contohnya adalah *Human Papillomavirus* (HPV) dengan protein onkogenik E6 dan E7, serta *Epstein-Barr Virus* (EBV), *Human T-lymphotropic Virus 1* (HTLV-1), dan *Merkel Cell Polyomavirus*. Antigen virus merupakan target terapi yang baik karena tidak terdapat dalam genom normal

manusia dan cenderung mirip dengan infeksi virus yang sama (Andersen, 2023; Emilius et al., 2024).

Imunogenisitas antigen dipengaruhi oleh ekspresi protein, pemrosesan di dalam sel, dan penyajian melalui MHC. Faktor penting lainnya adalah tingkat *agretopicity*, yaitu seberapa besar perbedaan struktur antara peptida mutan dengan bentuk normalnya (Giles et al., 2023). Kondisi TME seperti hipoksia dan asidosis dapat mengganggu fungsi imunoproteasom dan ekspresi MHC, sehingga antigen menjadi kurang terdeteksi oleh sistem imun (Zhao et al., 2025).

Antigen tumor digunakan sebagai target utama dalam vaksin kanker, antibodi monoklonal, *terapi Chimeric Antigen Receptor T-cell* (CAR-T), dan terapi TCR (Wang et al., 2025). *Tumor-associated antigens* seperti *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) pada kanker payudara dan CD19 pada keganasan hematologi telah terbukti secara klinis efektif sebagai target terapi (Nix et al., 2024). Parameter *Tumor Mutational Burden* (TMB) dan *tumor neoantigen burden* (TNB) digunakan sebagai penanda untuk memprediksi kemungkinan respons terhadap *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) (Xie et al., 2025).

D. Respons Imun terhadap Tumor

Sistem imunitas bawaan merupakan garis pertahanan pertama yang mengenali dan menghancurkan sel tumor tanpa paparan antigen sebelumnya (Álvarez-Carrasco & Maldonado-Bernal, 2024). Sel NK mendeteksi sel ganas melalui mekanisme *missing-self* ketika ekspresi MHC kelas I menurun, atau dengan mengenali ligan stres pada permukaan sel (Balzasch & Cerwenka, 2023). Makrofag memiliki dua fenotipe: M1 yang bersifat antitumor melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan sitokin proinflamasi, serta M2 yang mendukung pertumbuhan tumor (Y. Zhang et al., 2023). Sel dendritik atau *dendritic cell* (DC) menangkap antigen tumor melalui *pattern recognition receptors* (PRR) dan menyajikannya kepada limfosit T (Del Prete et al., 2023). Aktivasi DC dipicu oleh *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang dilepaskan oleh sel tumor yang

mengalami stres atau kematian imunogenik (Maiorino et al., 2021).

Imunitas adaptif memberikan respons antitumor yang spesifik dan memiliki kemampuan memori imunologis (Wang et al., 2025). Sel T CD8⁺ atau *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTL) merupakan efektor utama yang membunuh sel kanker setelah mengenali antigen melalui MHC kelas I (Giles et al., 2023). Sel T CD4⁺ membantu aktivasi dan perluasan CTL serta mengatur respons imun melalui sitokin seperti interferon-gamma (IFN- γ) (Johnson et al., 2022). Beberapa subpopulasi sel T CD4⁺ juga dapat langsung membunuh sel tumor melalui jalur MHC kelas II (Mellman et al., 2023). Secara klinis, tingginya jumlah sel T yang masuk ke jaringan tumor berkaitan dengan prognosis lebih baik dan respons optimal terhadap imunoterapi (Chuang et al., 2024).

Mekanisme pembunuhan sel tumor berlangsung melalui dua jalur utama (Álvarez-Carrasco & Maldonado-Bernal, 2024) yaitu:

1. Jalur granula, di mana perforin membentuk pori pada membran sel target sehingga granzim masuk dan memicu apoptosis (Yi et al., 2023)
2. Jalur reseptor kematian, melalui interaksi *Fas ligand* (FasL) atau *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) dengan reseptornya di sel tumor (Aguilar-Cazares et al., 2026).

Proses cross-presentation oleh *DC subtype conventional type 1* (cDC1) penting untuk memicu respons *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTL) yang efektif, karena sebagian besar sel tumor tidak mampu langsung mengaktifkan sel T *naive* (Cao & Kagan, 2023; Del Prete et al., 2023).

E. *Tumor Microenvironment*

Tumor Microenvironment adalah sistem kompleks yang terdiri dari sel kanker yang berinteraksi secara dinamis dengan sel imun, sel stromal, dan matriks ekstraseluler (Aguilar-Cazares et al., 2026). Dalam fenotipe M2 terdapat TAM yang mendukung pertumbuhan tumor, pembentukan pembuluh darah baru, dan

penyebaran kanker (Johnson et al., 2022). MDSC, yaitu sel myeloid yang belum matang, menekan fungsi limfosit T melalui produksi arginase-1 dan ROS (Yi et al., 2023). Sel T regulator atau *regulatory T cells* (Treg) yang bekerja menjaga keseimbangan imun akan menghambat respons antitumor pada sel kanker (Zheng et al., 2025). *Cancer-associated fibroblasts* membentuk jaringan ikat padat kaya kolagen yang menjadi penghambat masuknya sel imun ke dalam tumor (Mellman et al., 2023).

Tumor Microenvironment menciptakan kondisi immunosupresif melalui berbagai mekanisme (Álvarez-Carrasco & Maldonado-Bernal, 2024). Sel penekan seperti Treg, TAM, dan MDSC menghasilkan sitokin penghambat, yaitu *transforming growth factor-beta* (TGF- β) dan interleukin-10 (IL-10), yang menekan sel NK dan sel T (Basurto-Olvera et al., 2025). Ekspresi PD-L1 pada permukaan sel tumor dan sel imun menyebabkan kelelahan fungsi limfosit (Galassi et al., 2024). Kondisi ini diperburuk oleh penumpukan metabolit seperti adenosin dan laktat yang langsung menghambat aktivasi sel efektor (De Martino et al., 2024).

Pertumbuhan tumor yang cepat menimbulkan hipoksia yang menstabilkan *hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF-1 α) dan mendorong glikolisis aerobik (efek Warburg) (Chuang et al., 2024). Penumpukan laktat menurunkan pH dan mengganggu fungsi CTL (De Martino et al., 2024). Selain itu, terjadi persaingan nutrisi antara sel tumor dan sel imun terhadap glukosa dan glutamin, di mana sel tumor biasanya lebih dominan (Lobel et al., 2023). Kondisi metabolik yang tidak seimbang ini mendukung pertumbuhan sel kanker sekaligus menghambat efektivitas respons imun dan imunoterapi (Chuang et al., 2024).

Interaksi antar sel dalam TME berlangsung melalui kontak langsung, pelepasan vesikel ekstraseluler (eksosom), dan faktor terlarut (Aguilar-Cazares et al., 2026). Zat kimia dari TAM dan CAF mendorong terjadinya *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yaitu perubahan yang membuat sel tumor lebih mudah bergerak dan menyebar (Yi et al., 2023). *Tumor Microenvironment* juga berperan dalam membentuk kondisi awal metastasis

melalui sistem limfatik dan pembuluh darah (Sidiropoulos et al., 2023). Interaksi kompleks dalam TME menjadi faktor penting yang memengaruhi resistensi terapi, kekambuhan penyakit, dan perkembangan kanker (Lei et al., 2023).

F. Mekanisme *Escape* Imun oleh Tumor

Sel tumor menggunakan berbagai mekanisme untuk menghindari sistem imun yaitu:

1. Penurunan ekspresi MHC kelas I yang terjadi akibat mutasi pada gen penanda MHC atau B2M, kehilangan kromosom 6p, serta perubahan epigenetik seperti metilasi promotor dan modifikasi histon (D'Amico et al., 2022; Galassi et al., 2024). Hal ini menyebabkan CTL tidak dapat mengenali sel tumor (Tokita et al., 2024). Dalam beberapa kondisi, sel tumor bahkan menghancurkan MHC kelas I melalui jalur autofagi (Zhao et al., 2025).
2. Peningkatan ekspresi PD-L1 yang berikatan dengan PD-1 pada sel T akan menghambat sinyal aktivasi dan memicu apoptosis sel T (Cao & Kagan, 2023). IFN- γ merupakan mekanisme normal yang dapat meningkatkan ekspresi PD-L1 pada sel tumor (Mellman et al., 2023).
3. Pada imunosupresif, TGF- β menekan pertumbuhan sel T efektor dan merangsang fibrosis kaya kolagen yang menghambat masuknya sel imun (Mellman et al., 2023). Perekrutan Treg dan MDSC melalui kemokin seperti C-C motif chemokine ligand 22 (CCL22) (Basurto-Olvera et al., 2025). menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor dengan prognosis klinis lebih buruk (Zheng et al., 2025, Basurto-Olvera et al., 2025).
4. Paparan antigen yang terus-menerus pada *T-cell exhaustion* menyebabkan penurunan proliferasi sel T, berkurangnya produksi interleukin-2 (IL-2) dan IFN- γ , serta peningkatan ekspresi reseptor penghambat seperti PD-1, *T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3* (TIM-3), dan *lymphocyte activation gene-3* (LAG-3) (Galassi et al., 2024). Kondisi ini diatur oleh faktor transkripsi *thymocyte selection-*

associated high mobility group box (TOX) (Giles et al., 2023). *T-cell exhaustion* lanjut sering tidak merespons terapi ICI (Mellman et al., 2023).

5. Immunoediting, proses dinamis di mana sistem imun membentuk sifat tumor melalui seleksi alami (Ikeda, 2025). Pada fase ekuilibrium, sel yang mudah dikenali dieliminasi, sedangkan varian lebih resisten bertahan (Chuang et al., 2024). Fase escape terjadi ketika sel tumor kehilangan antigen target atau mengalami perubahan sehingga tidak lagi dikenali (Xie et al., 2025). Ketidakstabilan genetik pada sel kanker terus mendorong terbentuknya variasi sel yang beragam (Galassi et al., 2024).

G. Dinamika Interaksi Tumor-Imun

Fase ekuilibrium dalam konsep immunoediting adalah kondisi seimbang di mana sistem imun adaptif menahan pertumbuhan tumor tanpa menghilangkannya sepenuhnya (Zingoni et al., 2024). Tekanan imun membuat sel kanker yang tersisa menjadi dorman, yaitu tetap hidup tetapi tidak berkembang aktif (Mukherjee et al., 2025). Meskipun tumor tampak tidak bertambah besar, perubahan genetik sel kanker tetap berlangsung dan menyebabkan varian baru yang semakin sulit dikenali (Chuang et al., 2024). Jika pengendalian sistem imun tidak lagi efektif, kondisi ini beralih ke fase *escape* sehingga tumor dapat tumbuh kembali dan menimbulkan gejala klinis (Mukherjee et al., 2025).

Dormansi tumor adalah keadaan di mana sel kanker berhenti membelah pada fase G0-G1 siklus sel (Chan & Ewald, 2022). Secara molekuler, sitokin IFN- γ dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang dilepaskan sel T dan sel NK dapat memicu penuaan sel (Zingoni et al., 2024). Sel tumor dorman dapat menjadi mekanisme perlindungan, seperti meningkatkan ekspresi PD-L1 atau menekan jalur WNT (Chuang et al., 2024). Hipoksia juga berperan mempertahankan sel dalam keadaan tidak aktif sehingga respon dengan terapi konvensional (Zingoni et al., 2024).

Sistem imun memiliki peran kompleks dalam metastasis (Chan & Ewald, 2022). Sel NK menghancurkan sel tumor yang beredar di aliran darah, namun netrofil dapat melindungi sel kanker selama perjalanan dalam sirkulasi (Chuang et al., 2024). TAM maupun MDSC mendukung metastasis melalui EMT dan perubahan matriks ekstraseluler (Yi et al., 2023). Netrofil dapat membentuk *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) yang menangkap sel tumor di pembuluh darah, mempermudah ekstrasvasi dan pembentukan lingkungan prametastatik (Maiorino et al., 2021).

Inflamasi kronik berperan dalam pembentukan dan perkembangan sel kanker. Mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) mengaktifkan jalur sinyal *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), yang menekan respons antitumor dan mendorong mutasi genetik (Mukherjee et al., 2025). Inflamasi kronik juga mendorong pembentukan jaringan fibrotik dan angiogenesis yang melindungi tumor dari serangan sel imun (Aguilar-Cazares et al., 2026). Oleh karena itu, inflamasi yang tidak tertangani menjadi salah satu hambatan utama bagi efektivitas sistem imun (Maiorino et al., 2021).

H. Biomarker Imunologi pada Kanker

Ekspresi PD-L1, yang sering dipicu oleh IFN- γ , berperan sebagai dasar penentuan terapi anti-PD-1 atau anti-PD-L1 (Galassi et al., 2024). Adanya *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) mencerminkan respons imun terhadap kanker, jumlah yang tinggi menandakan prognosis lebih baik. Tumor dengan banyak TIL disebut *hot tumor* karena menunjukkan aktivitas imun tinggi dan respons terapi lebih baik (Aguilar-Cazares et al., 2026). Namun, kondisi fungsional TIL sangat penting karena paparan antigen lama dapat menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor inhibitorik (Giles et al., 2023).

Angka TMB menyatakan jumlah mutasi yang mengubah protein per megabase *deoxyribonucleic acid* (DNA) sebagai penanda potensi pembentukan neoantigen. Tumor dengan TMB

tinggi cenderung lebih mudah dikenali sistem imun dan memberikan respons lebih baik terhadap ICI (Okuyama et al., 2023). *Microsatellite instability* (MSI) terjadi akibat gangguan pada sistem mismatch repair, menyebabkan penumpukan mutasi (Emilius et al., 2024). Kondisi *MSI-high* (MSI-H) menghasilkan banyak neoantigen sehingga pasien sering menunjukkan respons terapi lebih baik (Okuyama et al., 2023). TMB maupun MSI berperan sebagai biomarker untuk penggunaan pembrolizumab tanpa bergantung pada jenis jaringan asal tumor (Galassi et al., 2024).

Pemahaman terhadap biomarker penting untuk menentukan hambatan utama pada setiap pasien. Penggunaan satu biomarker saja seperti PD-L1 atau TMB sering belum cukup karena kompleksnya TME (Mellman et al., 2023). Penggabungan berbagai parameter mulai dikembangkan, termasuk strategi dua dimensi yang menilai kondisi internal sel tumor dan lingkungan imun di sekitarnya (Zhao et al., 2025). Penggunaan data multi-omik yang dianalisis secara komputasi memungkinkan identifikasi pola molekuler baru untuk memprediksi keberhasilan imunoterapi (Hamoudi et al., 2023). Analisis biomarker yang komprehensif bertujuan untuk menyesuaikan terapi secara individual agar lebih efektif dengan efek samping minimal (Aguilar-Cazares et al., 2026).

I. Immunologi Tumor pada Infeksi Onkogenik

Human Papillomavirus terutama tipe HPV16 merupakan salah satu virus penyebab setengah dari kanker servik. Proses onkogenesis melibatkan dua protein virus: E6 yang menonaktifkan protein penekan tumor p53, dan E7 yang mengganggu fungsi pRb dalam pengaturan siklus sel. Integrasi materi genetik virus ke dalam DNA sel inang menyebabkan ketidakstabilan genom (Emilius et al., 2024). Protein E6 dan E7 juga dapat memengaruhi jalur pensinyalan NF- κ B yang berperan dalam peradangan kronik (Mukherjee et al., 2025). Dari sisi terapi, protein ini menghasilkan fragmen antigen yang

dikenali sel T, sehingga menjadi target penting dalam vaksin kanker (Andersen, 2023).

Virus Epstein-Barr (EBV) berperan dalam pembentukan limfoma Burkitt, karsinoma nasofaring, dan limfoma Hodgkin. Virus ini dapat menetap di dalam sel B dalam keadaan laten, bergantung pada ekspresi *Epstein-Barr nuclear antigen* (EBNA) dan *latent membrane protein* (LMP) (Emilius et al., 2024). Protein LMP1 mengaktifkan jalur NF- κ B yang meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, VEGF, serta protein antiapoptotik (Mukherjee et al., 2025). Pada kondisi immunosupresi, seperti pada pasien HIV/AIDS atau pengguna metotreksat pada artritis reumatoid, EBV dapat aktif kembali dan memicu gangguan limfoproliferatif agresif (Iizuka et al., 2025).

Infeksi kronis virus Hepatitis B (HBV) dan Hepatitis C (HCV) merupakan penyebab utama karsinoma hepatoseluler (HCC). Pada HBV, integrasi genetik virus ke DNA sel hati dapat mengganggu fungsi gen TP53 dan TERT1 (Emilius et al., 2024). Protein HBx melemahkan imunitas bawaan melalui penurunan fungsi sensor DNA cGAS dan adaptor MAVS, sedangkan polimerase HBV mengganggu kerja protein STING sehingga produksi respons interferon tipe I menurun (Mukherjee et al., 2025). Pada HCV, proses onkogenesis lebih dipengaruhi oleh peningkatan produksi TGF- β 1 melalui stres retikulum endoplasma yang menciptakan kondisi immunosupresif (Momayyezi et al., 2023).

Peradangan kronik akibat ketidakmampuan sistem imun mengeliminasi infeksi virus menciptakan kondisi yang mendukung terjadinya kanker (Maiorino et al., 2021). Virus bertahan dengan menurunkan ekspresi MHC kelas I dan II serta meningkatkan ekspresi PD-L1 (Emilius et al., 2024; Okuyama et al., 2023). Jalur NF- κ B memiliki peran kompleks: pada tahap awal respons imun bersifat antitumor, namun pada infeksi kronik dimanfaatkan virus untuk mendukung kelangsungan hidup sel dan angiogenesis (Mukherjee et al., 2025). Pada individu dengan immunosupresi, risiko kanker berkaitan dengan infeksi virus menjadi jauh lebih tinggi (Iizuka et al., 2025).

Pendekatan imunoterapi modern berfokus mengembalikan kemampuan sistem imun dalam mengenali antigen virus sehingga CTL dapat menghancurkan sel yang terinfeksi (Emilius et al., 2024).

J. Prinsip Dasar Imunoterapi Kanker

Penghambat titik pemeriksaan imun atau *immune checkpoint inhibitors* (ICI) bekerja dengan memblokir interaksi antara reseptor penghambat pada sel imun dan liganinya pada sel tumor (Aguilar-Cazares et al., 2026). Sel kanker memanfaatkan jalur PD-1/PD-L1 dan CTLA-4 untuk menekan aktivasi sel T dan menghindari pengenalan sistem imun (Yi et al., 2023). Antibodi monoklonal menghambat jalur tersebut, mengembalikan fungsi limfosit T yang mengalami kelelahan (Giles et al., 2023). Keberhasilan terapi sangat bergantung pada adanya sel T yang sudah mengenali antigen tumor di dalam TME (Mellman et al., 2023). *Immune Checkpoint Inhibit* telah digunakan dalam melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), serta tumor dengan MSI-H (Ikeda, 2025).

Terapi sel melibatkan pengambilan, modifikasi genetik, dan memperbanyak sel imun pasien di laboratorium (Aguilar-Cazares et al., 2026). *Chimeric antigen receptor T cells* menggunakan reseptor buatan untuk mengenali antigen permukaan sel tumor tanpa bergantung pada MHC, dan telah memberikan hasil signifikan pada keganasan hematologi (Johnson et al., 2022). TCR-T merubah sel T agar mengenali antigen spesifik yang disajikan melalui MHC, sedangkan terapi TIL memanfaatkan sel imun alami dari jaringan tumor (Xie et al., 2025). Perkembangan terbaru mencakup *chimeric antigen receptor Natural Killer cells* (CAR-NK) yang memiliki risiko efek samping lebih rendah, dan *chimeric antigen receptor macrophages* (CAR-M) yang efektif pada tumor padat (J. Zhang et al., 2024).

Vaksin kanker terapeutik dikembangkan untuk memperkuat respons CTL terhadap neoantigen yang terbentuk akibat mutasi somatik (Xie et al., 2025). Berbagai jenis vaksin sedang dikembangkan, mencakup vaksin berbasis peptida, sel

dendritik yang dimuati antigen, dan vaksin berbasis *messenger* RNA (mRNA) (Wang et al., 2025). Vaksin neoantigen personal memiliki keunggulan karena memicu respons imun spesifik tanpa terpengaruh toleransi sentral (Emilius et al., 2024). Vaksin sering dikombinasikan dengan ICI untuk mengubah kondisi TME yang kurang responsif menjadi lebih aktif secara imun (Mellman et al., 2023).

Antibodi monoklonal menargetkan molekul tertentu pada permukaan sel tumor melalui mekanisme *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), *antibody-dependent cellular phagocytosis* (ADCP), dan penghambatan jalur sinyal pertumbuhan seperti HER2 atau *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (Nix et al., 2024). *Bispecific T-cell engagers* (BiTE) menghubungkan sel T dengan sel tumor secara langsung (Aguilar-Cazares et al., 2026), sedangkan *antibody-drug conjugates* (ADC) mengantarkan obat sitotoksik secara spesifik ke sel kanker (Lei et al., 2023). Antibodi yang menargetkan CD47 juga dikembangkan untuk meningkatkan kemampuan makrofag menghancurkan sel tumor (Yi et al., 2023).

Meskipun imunoterapi memberikan hasil yang menjanjikan, banyak pasien mengalami resistensi, baik sejak awal maupun selama terapi (Lei et al., 2023). Resistensi ini berkaitan dengan:

1. faktor genetik tumor seperti penurunan ekspresi MHC atau gangguan jalur pensinyalan interferon (Galassi et al., 2024)
2. kondisi TME yang immunosupresif melalui hipoksia, asidosis, serta keberadaan Treg dan MDSC (De Martino et al., 2024)
3. antigen escape, yaitu kehilangan antigen target sehingga vaksin atau terapi sel menjadi kurang efektif (Xie et al., 2025)

K. Implikasi Klinis

Pendekatan molekuler dan imunologi berperan dalam diagnosis kanker modern. *Liquid biopsy* mendeteksi vesikel ekstraseluler pada serum sebagai biomarker untuk deteksi dini dan pemantauan perkembangan penyakit secara dinamis (Aguilar-Cazares et al., 2026). Antibodi alami IgM yang bereaksi

terhadap antigen spesifik tumor dapat terdeteksi pada fase awal penyakit, bahkan sebelum gejala muncul, misalnya pada kanker payudara (Nayak & Binder, 2022). Imunopeptidomik berbasis spektrometri memungkinkan identifikasi neoantigen yang dipresentasikan oleh MHC langsung yang berasal dari sampel jaringan pasien (Tokita et al., 2024). Parameter TMB dan MSI menjadi standar dalam membantu pengambilan keputusan klinis awal (Galassi et al., 2024).

Karakterisasi TIL, berdasarkan kepadatan serta lokasi sel limfosit di jaringan tumor, memiliki hubungan yang kuat dengan kelangsungan hidup pasien (Aguilar-Cazares et al., 2026). Rasio sel T CD8+ terhadap Treg memberikan prediksi klinis lebih akurat dibandingkan penilaian satu jenis sel imun saja (Basurto-Olvera et al., 2025). Ekspresi komponen imunoproteasom seperti PSMB8 dan PSMB9 berkaitan dengan prognosis lebih baik pada melanoma dan kanker payudara (Zhao et al., 2025). Rasio netrofil terhadap limfosit (NLR) dalam darah perifer berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai kanker padat (Yi et al., 2023). Tanda molekuler sel imun tipe ILC1 dilaporkan berhubungan dengan prognosis lebih baik pada pasien kanker payudara (J. Zhang et al., 2024).

Tumor dapat diklasifikasikan berdasarkan imunotipe menjadi tipe inflamasi, tipe dengan eksklusi imun, dan tipe *immune desert* untuk memprediksi keberhasilan ICI (Mellman et al., 2023). Pengukuran PD-L1 telah menjadi pemeriksaan rutin untuk menentukan pemberian terapi anti-PD-1 atau anti-PD-L1 (Galassi et al., 2024). Jika jumlah mutasi pada sel kanker sangat banyak (TMB tinggi), hal ini bisa menjadi petanda bahwa pengobatan dengan pembrolizumab dapat digunakan, meskipun jenis kankernya berbeda-beda (Okuyama et al., 2023). Status MSI-H mengidentifikasi imunoterapi dengan respons klinis lebih baik (Emilius et al., 2024). Analisis profil HLA dan kemungkinan terjadinya *loss of heterozygosity* (LOH) penting dalam menilai kemampuan tumor menurunkan presentasi antigen (Xie et al., 2025).

Kedokteran presisi memungkinkan pembuatan vaksin kanker berbasis neoantigen personal yang dirancang berdasarkan mutasi genetik unik setiap pasien melalui analisis pengurutan genom (Xie et al., 2025). Algoritma komputasi dan kecerdasan buatan membantu analisis dan seleksi neoantigen yang paling potensial memicu respons imun (Wang et al., 2025). Terapi sel adaptif dengan modifikasi CAR-T atau TCR-T memungkinkan sel imun mengenali antigen spesifik tumor secara lebih terarah (Giles et al., 2023). Penggunaan data multi-omik terintegrasi dapat membantu perencanaan kombinasi terapi yang disesuaikan dengan kondisi molekuler dan metabolik pasien (Aguilar-Cazares et al., 2026). Pemantauan berkelanjutan terhadap sistem imun dan mikrobioma usus pasien dikembangkan untuk menyesuaikan strategi imunoterapi secara lebih dinamis (Mellman et al., 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar-Cazares, D., Perez-Medina, M., Benito-Lopez, J. J., Galicia-Velasco, M., Meneses-Flores, M., Camarena, A., & Lopez-Gonzalez, J. S. (2026). The tumor microenvironment: adding pieces to the puzzle.
- Álvarez-Carrasco, P., & Maldonado-Bernal, C. (2024). The innate defenders: a review of natural killer cell immunotherapies in cancer. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 15).
- Andersen, M. H. (2023). Tumor microenvironment antigens. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 45, Number 2, pp. 253–264). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.
- Balzasch, B. M., & Cerwenka, A. (2023). Microenvironmental signals shaping NK-cell reactivity in cancer. In *European Journal of Immunology* (Vol. 53, Number 12). John Wiley and Sons Inc.
- Basurto-Olvera, P., Serrano, H., & Maldonado-Bernal, C. (2025). Regulatory T cells in cancer: from immunosuppression to therapeutic targeting. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 16). Frontiers Media SA.
- Cao, L. L., & Kagan, J. C. (2023). Targeting innate immune pathways for cancer immunotherapy. In *Immunity* (Vol. 56, Number 10, pp. 2206–2217). Cell Press.
- Chan, I. S., & Ewald, A. J. (2022). The changing role of natural killer cells in cancer metastasis. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 132, Number 6). American Society for Clinical Investigation.
- Chuang, Y. M., Tzeng, S. F., Ho, P. C., & Tsai, C. H. (2024). Immunosurveillance encounters cancer metabolism. In *EMBO Reports* (Vol. 25, Number 2, pp. 471–488). Springer Nature.
- D'Amico, S., Tempora, P., Melaiu, O., Lucarini, V., Cifaldi, L., Locatelli, F., & Fruci, D. (2022). Targeting the antigen processing and presentation pathway to overcome resistance

- to immune checkpoint therapy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A.
- Darragh, L. B., & Karam, S. D. (2022). Amateur antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Molecular Carcinogenesis*, 61(2), 153–164.
- De Martino, M., Rathmell, J. C., Galluzzi, L., & Vanpouille-Box, C. (2024). Cancer cell metabolism and antitumour immunity. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 24, Number 9, pp. 654–669). Nature Research.
- Del Prete, A., Salvi, V., Soriani, A., Laffranchi, M., Sozio, F., Bosio, D., & Sozzani, S. (2023). Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 20, Number 5, pp. 432–447). Springer Nature.
- Emilius, L., Bremm, F., Binder, A. K., Schaft, N., & Dörrie, J. (2024). Tumor Antigens beyond the Human Exome. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Galassi, C., Chan, T. A., Vitale, I., & Galluzzi, L. (2024). The hallmarks of cancer immune evasion. In *Cancer Cell* (Vol. 42, Number 11, pp. 1825–1863). Cell Press.
- Giles, J. R., Globig, A. M., Kaech, S. M., & Wherry, E. J. (2023). CD8+ T cells in the cancer-immunity cycle. In *Immunity* (Vol. 56, Number 10, pp. 2231–2253). Cell Press.
- Hamoudi, R., Conti, L., Olive, D., & MacRobert, A. (2023). Editorial: Understanding the immuno-oncological mechanism of cancer using systems immunology approaches. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media SA.
- Iizuka, N., Hoshida, Y., Miyamoto, A. T., Shigyo, H., Nishigaichi, A., Okamura, G., & Ohshima, S. (2025). Immunosuppressants/Immunomodulators and Malignancy. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 14, Number 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

- Ikeda, H. (2025). Cancer immunotherapy in progress – an overview of the past 130 years. In *International Immunology* (Vol. 37, Number 5, pp. 253–260). Oxford University Press.
- Johnson, A., Townsend, M., & O'Neill, K. (2022). Tumor Microenvironment Immunosuppression: A Roadblock to CAR T-Cell Advancement in Solid Tumors. In *Cells* (Vol. 11, Number 22). MDPI.
- Lei, Z. N., Tian, Q., Teng, Q. X., Wurpel, J. N. D., Zeng, L., Pan, Y., & Chen, Z. S. (2023). Understanding and targeting resistance mechanisms in cancer. In *MedComm* (Vol. 4, Number 3). John Wiley and Sons Inc.
- Lobel, G. P., Jiang, Y., & Simon, M. C. (2023). Tumor microenvironmental nutrients, cellular responses, and cancer. In *Cell Chemical Biology* (Vol. 30, Number 9, pp. 1015–1032). Elsevier Ltd.
- Maiorino, L., Daßler-Plenker, J., Sun, L., & Egeblad, M. (2021). Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 17, pp. 425–457). Annual Reviews Inc.
- Mellman, I., Chen, D. S., Powles, T., & Turley, S. J. (2023). The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. In *Immunity* (Vol. 56, Number 10, pp. 2188–2205). Cell Press.
- Momayyezi, P., Bilev, E., Ljunggren, H. G., & Hammer, Q. (2023). Viral escape from NK-cell-mediated immunosurveillance: A lesson for cancer immunotherapy? In *European Journal of Immunology* (Vol. 53, Number 11). John Wiley and Sons Inc.
- Mukherjee, S., Pati, S., Dhar, S., Sarkar, T., Paul, S., Basak, U., Chakraborty, S., & Sa, G. (2025). The Role of Nuclear Factor- κ B in Cancer Immunity and Immunoediting. In *Cancer Control* (Vol. 32). SAGE Publications Ltd.

- Nayak, D. A., & Binder, R. J. (2022). Agents of cancer immunosurveillance: HSPs and dsDNA. In *Trends in Immunology* (Vol. 43, Number 5, pp. 404–413). Elsevier Ltd.
- Nix, M. A., Lareau, C. A., Verboon, J., & Kugler, D. G. (2024). Identifying optimal tumor-associated antigen combinations with single-cell genomics to enable multi-targeting therapies. *Frontiers in Immunology*, 15.
- Okuyama, K., Naruse, T., & Yanamoto, S. (2023). Tumor microenvironmental modification by the current target therapy for head and neck squamous cell carcinoma. In *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* (Vol. 42, Number 1). BioMed Central Ltd.
- Sidiropoulos, D. N., Ho, W. J., Jaffee, E. M., Kagohara, L. T., & Fertig, E. J. (2023). Systems immunology spanning tumors, lymph nodes, and periphery. In *Cell Reports Methods* (Vol. 3, Number 12). Cell Press.
- Tokita, S., Kanaseki, T., & Torigoe, T. (2024). Neoantigen prioritization based on antigen processing and presentation. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 15). Frontiers Media SA.
- Wang, Y., Wengler, J., Fang, Y., Zhou, J., Ruan, H., Zhang, Z., & Han, L. (2025). Characterization of Tumor Antigens from Multi-omics Data: Computational Approaches and Resources. In *Genomics, Proteomics and Bioinformatics* (Vol. 23, Number 3). Beijing Genomics Institute.
- Xie, N., Shen, G., Huang, C., & Zhu, H. (2025). Neoantigen-driven personalized tumor therapy: An update from discovery to clinical application. In *Chinese Medical Journal* (Vol. 138, Number 17, pp. 2057–2090). Lippincott Williams and Wilkins.
- Yi, M., Li, T., Niu, M., Mei, Q., Zhao, B., Chu, Q., Dai, Z., & Wu, K. (2023). Exploiting innate immunity for cancer immunotherapy. In *Molecular Cancer* (Vol. 22, Number 1). BioMed Central Ltd.

- Zhang, J., Li, A. M., Kansler, E. R., & Li, M. O. (2024). Cancer immunity by tissue-resident type 1 innate lymphoid cells and killer innate-like T cells. In *Immunological Reviews* (Vol. 323, Number 1, pp. 150–163). John Wiley and Sons Inc.
- Zhang, Y., Xue, W., Xu, C., Nan, Y., Mei, S., Ju, D., Wang, S., & Zhang, X. (2023). Innate Immunity in Cancer Biology and Therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Number 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Zhao, K., Huang, Y., Chang, L., Wang, B., Ye, M., & Qi, J. (2025). Rewiring tumor visibility: The immunopeptidome as a dynamic interface between antigen processing, microenvironmental stress, and immune recognition. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 15). Frontiers Media SA.
- Zheng, L., Wu, D., Xie, H., & Zhao, H. (2025). Revisiting Tregs in cancer and beyond: immunological control and therapeutic potential. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 16). Frontiers Media SA.
- Zingoni, A., Antonangeli, F., Sozzani, S., Santoni, A., Cippitelli, M., & Soriani, A. (2024). The senescence journey in cancer immunoediting. In *Molecular Cancer* (Vol. 23, Number 1). BioMed Central Ltd.

BAB 12

PENYAKIT AUTOIMUN DAN DASAR IMUNOPATOLOGINYA

dr. Nana Liana, Sp.PA

A. Pendahuluan

Penyakit autoimun merupakan kelompok gangguan yang ditandai oleh hilangnya toleransi imun terhadap berbagai autoantigen. Pada individu dengan predisposisi genetik, penyakit ini berkembang melalui proses bertahap yang melibatkan peranan penting faktor lingkungan, termasuk infeksi, dalam memicu respons imun bawaan maupun adaptif yang abnormal (Klimov, 2019).

Autoimunitas adalah keadaan ketika sistem imun bereaksi terhadap komponen sel tubuh sendiri. Sejak proses perkembangannya, limfosit T dan limfosit B telah diprogram untuk mampu membedakan antara komponen diri sendiri (self) dan benda asing (non-self). Kegagalan dalam membedakan kedua komponen tersebut dapat menyebabkan timbulnya penyakit autoimun. Pada proses seleksi limfosit, sel-sel yang bereaksi terhadap antigen diri akan dieliminasi melalui apoptosis atau mengalami anergi klonal, sedangkan limfosit yang mengenali antigen asing akan mengalami ekspansi klonal untuk menjalankan respons imun (Basir, 2012).

Pada awalnya diyakini bahwa individu sehat tidak mampu membentuk respons imun terhadap antigen diri karena adanya mekanisme toleransi diri. Namun, penelitian menunjukkan bahwa autoantibodi dapat terbentuk apabila sistem imun mendapatkan stimulasi tertentu. Istilah autoantibodi mengacu pada antibodi yang terbentuk terhadap

antigen tubuh sendiri. Hal ini disebabkan oleh tidak semua limfosit autoreaktif dieliminasi selama proses maturasi sel T dan sel B. Pada individu normal masih terdapat sejumlah kecil limfosit autoreaktif matang yang bersirkulasi di dalam tubuh, termasuk sel B yang reaktif terhadap antigen jaringan normal di organ limfoid (Basir, 2012; Klimov, 2019).

Keberadaan limfosit autoreaktif tersebut tidak selalu menimbulkan penyakit autoimun karena aktivitasnya dikendalikan oleh mekanisme regulasi imun, seperti anergi klonal dan supresi klonal. Apabila mekanisme regulasi ini mengalami gangguan, maka klon sel T atau sel B autoreaktif dapat teraktivasi dan memicu respons imun terhadap antigen tubuh sendiri, baik melalui mekanisme humoral maupun respons imun yang diperantarai sel (Basir, 2012).

Aktivasi limfosit autoreaktif akan memicu pembentukan autoantibodi terhadap berbagai autoantigen, seperti DNA, IgG, fosfolipid, eritrosit, dan limfosit. Dalam kondisi normal, autoantibodi tersebut umumnya tidak menimbulkan kerusakan jaringan. Akan tetapi, apabila mekanisme toleransi diri mengalami kegagalan, produksi autoantibodi dan aktivasi sel T autoreaktif dapat meningkat sehingga menimbulkan kerusakan jaringan dan organ tubuh (Basir, 2012).

Tubuh pada dasarnya memiliki mekanisme toleransi diri untuk mempertahankan kemampuan membedakan antara self dan non-self serta mencegah terjadinya autoreaktivitas. Namun, gangguan pada mekanisme tersebut dapat menyebabkan sistem imun memberikan respons yang tidak sesuai terhadap antigen diri. Penyakit autoimun diketahui memengaruhi sekitar 5-7% populasi manusia dan dapat bersifat spesifik organ maupun sistemik (Basir, 2012).

Pada penyakit autoimun spesifik organ, respons imun terutama menyerang satu organ tertentu, sedangkan pada penyakit autoimun sistemik kerusakan dapat terjadi pada berbagai organ tubuh. Kerusakan jaringan dapat diperantarai oleh autoantibodi maupun sel T autoreaktif. Salah satu mekanisme yang sering terjadi adalah kerusakan jaringan yang

menyerupai reaksi hipersensitivitas tipe II. Sebagai contoh, pada anemia hemolitik autoimun, autoantibodi menyerang antigen pada permukaan eritrosit sehingga menyebabkan destruksi sel darah merah dan menimbulkan anemia (Basir, 2012).

Dengan demikian, respons autoimun merupakan respons imun spesifik terhadap antigen tubuh sendiri yang dapat berlangsung melalui mekanisme humoral maupun seluler. Respons ini dapat ditujukan terhadap berbagai komponen tubuh, seperti reseptor permukaan sel, protein membran eritrosit, membran basal glomerulus ginjal, reseptor hormon, dan nucleoprotein (Basir, 2012).

B. Toleransi Immunologis

Toleransi imunologis merupakan keadaan ketika sistem imun tidak memberikan respons terhadap suatu antigen setelah limfosit spesifik terpapar oleh antigen tersebut. Toleransi diri (self-tolerance) adalah kondisi tidak adanya respons imun terhadap antigen yang berasal dari jaringan tubuh sendiri (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Selama proses perkembangan limfosit T dan limfosit B, terbentuk miliaran reseptor antigen secara acak. Dalam proses tersebut, sebagian reseptor yang dihasilkan dapat mengenali antigen diri. Oleh karena itu, tubuh memerlukan mekanisme khusus untuk mengeliminasi atau mengendalikan limfosit yang bersifat autoreaktif agar tidak menimbulkan respons imun terhadap jaringan tubuh sendiri (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Molekul Human Leukocyte Antigen (HLA) yang dikodekan oleh gen Major Histocompatibility Complex (MHC) berperan sebagai penanda pengenalan self dan non-self bagi sistem imun. Respons imun diawali dengan proses pengenalan antigen oleh sel penyaji antigen (antigen-presenting cell/APC), seperti makrofag. Antigen yang telah diproses kemudian dipresentasikan bersama molekul MHC kelas II kepada sel T helper CD4+. Kompleks MHC-antigen tersebut akan dikenali oleh reseptor sel T (T-cell receptor/TCR) pada sel T helper CD4+, sehingga berfungsi sebagai mekanisme pemeriksaan untuk

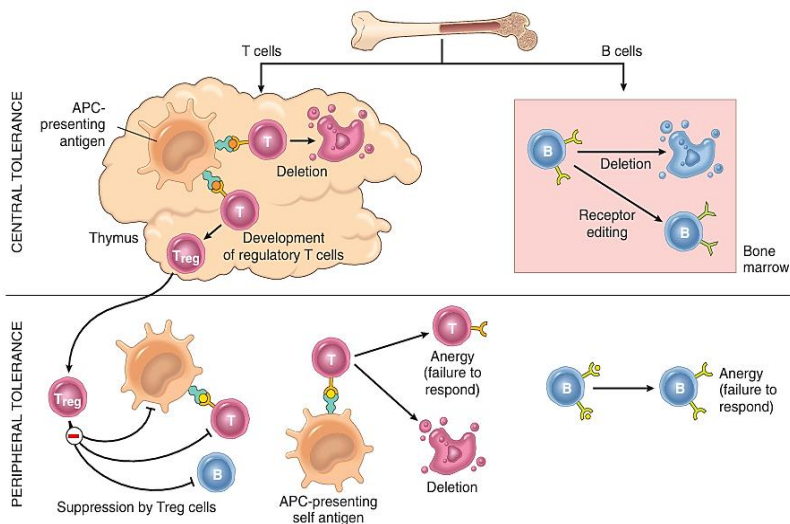
memastikan bahwa respons imun terjadi secara tepat. Mekanisme serupa juga berlangsung pada sel T sitotoksik CD8+, yang mengenali kompleks MHC kelas I-antigen pada sel target yang akan dieliminasi. Selain itu, aktivasi respons imun dan pemeliharaan toleransi diri juga memerlukan berbagai mediator kimia, seperti interleukin, serta sinyal kostimulatorik (C. M. Porth, 2015).

Keadaan toleransi imunologis dipertahankan melalui dua mekanisme utama, yaitu toleransi sentral dan toleransi perifer (gambar 12.1). Toleransi sentral terjadi melalui eliminasi limfosit T dan limfosit B autoreaktif di organ limfoid sentral, yaitu timus pada sel T dan sumsum tulang pada sel B. Sementara itu, toleransi perifer berfungsi mengendalikan limfosit autoreaktif yang lolos dari proses seleksi sentral melalui mekanisme eliminasi atau inaktivasi di jaringan perifer (C. M. Porth, 2015).

1. Toleransi Sentral

Toleransi sentral merupakan mekanisme utama tubuh dalam mencegah terjadinya autoimunitas melalui eliminasi limfosit T dan limfosit B yang bereaksi terhadap antigen diri selama proses pematangannya di organ limfoid sentral, yaitu timus pada sel T dan sumsum tulang pada sel B. Mekanisme ini berlangsung melalui proses kematian sel yang diinduksi oleh pengenalan antigen diri (Emily G. Reisner, 2022).

Di dalam timus, berbagai antigen tubuh sendiri diproses dan dipresentasikan oleh sel penyaji antigen (antigen-presenting cell/APC). Sel T imatur yang mengenali antigen diri dengan afinitas tinggi akan mengalami apoptosis melalui proses yang disebut delesi atau seleksi negatif. Dengan demikian, sel T yang berhasil menyelesaikan proses maturasi umumnya telah mengalami pengurangan sel-sel yang bersifat autoreaktif (Vinay Kumar & Aster, 2015).



Gambar 12.1 Mekanisme toleransi imunologis terhadap self-antigen meliputi toleransi sentral dan perifer pada sel T dan sel B. Proses ini melibatkan APC (sel penyaji antigen) dan Treg cells (sel T regulator) dalam mempertahankan toleransi imun terhadap jaringan tubuh sendiri.
(Vinay Kumar & Aster, 2015)

Protein autoimmune regulator (AIRE) memiliki peranan penting dalam proses ini. Protein AIRE merangsang ekspresi beberapa antigen diri spesifik jaringan perifer di dalam timus sehingga memungkinkan eliminasi sel T imatur yang reaktif terhadap antigen tersebut. Mutasi pada gen AIRE diketahui dapat menyebabkan sindrom poliendokrinopati autoimun. Namun, tidak semua sel T imatur yang mengenali antigen diri akan dieliminasi. Sebagian sel T CD4⁺ tetap bertahan dan berdiferensiasi menjadi sel T regulator yang berperan dalam mempertahankan toleransi imun (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Pada sumsum tulang, sel B imatur yang mengenali antigen diri dengan afinitas tinggi juga dapat mengalami apoptosis. Selain itu, sebagian sel B autoreaktif dapat mengalami penyusunan ulang gen reseptor antigen untuk

membentuk reseptor baru yang tidak lagi bereaksi terhadap antigen diri. Mekanisme ini dikenal sebagai *receptor editing* (Emily G. Reisner, 2022; Vinay Kumar & Aster, 2015).

Meskipun sangat penting, toleransi sentral bukan merupakan mekanisme yang sempurna. Tidak semua antigen diri diekspresikan di timus atau sumsum tulang, sehingga sebagian limfosit autoreaktif dapat lolos ke sirkulasi perifer. Apabila tidak dikendalikan oleh mekanisme toleransi perifer, limfosit autoreaktif tersebut berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan dan memicu penyakit autoimun (Vinay Kumar & Aster, 2015).

2. Toleransi Perifer

Toleransi perifer merupakan mekanisme yang berperan dalam mengendalikan limfosit autoreaktif yang lolos dari proses seleksi di organ limfoid sentral. Mekanisme ini terutama bekerja pada jaringan perifer untuk mencegah terjadinya respons imun terhadap antigen tubuh sendiri. Beberapa mekanisme utama toleransi perifer meliputi anergi dan supresi oleh sel T regulator (Vinay Kumar & Aster, 2015).

a. Anergi

Anergi adalah keadaan inaktivasi fungsional limfosit tanpa disertai kematian sel. Kondisi ini terjadi ketika limfosit terpajan antigen tanpa adanya sinyal aktivasi yang memadai. Aktivasi sel T normal memerlukan dua sinyal, yaitu pengenalan kompleks antigen-MHC oleh reseptor sel T (T-cell receptor/TCR) dan sinyal kostimulatorik dari APC, seperti melalui molekul B7 (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Apabila sinyal kostimulatorik tidak tersedia, atau reseptor inhibitor pada sel T lebih dominan teraktivasi dibandingkan reseptor kostimulatorik saat berinteraksi dengan antigen diri, maka sel T akan mengalami anergi dan menjadi tidak responsif terhadap antigen tersebut. Karena APC yang mempresentasikan antigen diri umumnya hanya mengekspresikan sedikit molekul kostimulatorik, interaksi antara sel T autoreaktif dan

antigen diri di jaringan perifer cenderung menyebabkan terjadinya anergi (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Pada limfosit B, pertemuan dengan antigen diri di jaringan perifer, terutama tanpa bantuan sel T helper spesifik, juga dapat menyebabkan sel B menjadi tidak responsif. Selain itu, limfosit B memiliki reseptor inhibitor yang membantu membatasi aktivasi sel dan mencegah respons terhadap antigen diri (Vinay Kumar & Aster, 2015).

b. Supresi oleh Sel T Regulator

Sel T regulator (regulatory T cell/Treg) merupakan subpopulasi sel T yang berfungsi menekan respons imun terhadap antigen diri dan mempertahankan toleransi imunologis. Sebagian besar sel T regulator berkembang di timus, meskipun sebagian lainnya dapat terbentuk di jaringan limfoid perifer (Emily G. Reisner, 2022; Vinay Kumar & Aster, 2015).

Sel T regulator yang paling dikenal adalah sel CD4⁺ yang mengekspresikan CD25 dalam jumlah tinggi serta faktor transkripsi FOXP3. Molekul IL-2 dan FOXP3 sangat penting dalam perkembangan dan pemeliharaan fungsi sel T regulator. Mutasi pada gen FOXP3 dapat menyebabkan gangguan autoimun berat, seperti sindrom IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) (Emily G. Reisner, 2022; Vinay Kumar & Aster, 2015).

Mekanisme supresi oleh sel T regulator belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga melibatkan sekresi sitokin immunosupresif, seperti IL-10 dan TGF- β , yang dapat menghambat aktivasi limfosit dan fungsi efektor imun. Selain itu, sel T regulator juga mengekspresikan CTLA-4 yang dapat berikatan dengan molekul B7 pada APC sehingga menurunkan kemampuan APC dalam mengaktivasi sel T melalui jalur CD28 (Emily G. Reisner, 2022; Vinay Kumar & Aster, 2015).

c. Delesi Melalui Apoptosis

Sel T yang mengenali antigen diri dapat menerima sinyal yang menginduksi kematian sel melalui proses apoptosis. Mekanisme ini berperan penting dalam mempertahankan toleransi imunologis dan mencegah terjadinya respons autoimun. Berdasarkan penelitian, terutama pada hewan percobaan, terdapat dua mekanisme utama yang berperan dalam delesi sel T matur autoreaktif (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Mekanisme pertama melibatkan peningkatan ekspresi protein proapoptotik anggota keluarga Bcl-2 yang disebut Bim. Ketika sel T mengenali antigen diri, ekspresi Bim akan meningkat dan memicu apoptosis melalui jalur mitokondria sehingga sel autoreaktif dapat dieliminasi (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Mekanisme kedua melibatkan reseptor kematian Fas, yang termasuk dalam keluarga reseptor TNF. Aktivasi jalur ini terjadi melalui interaksi antara reseptor Fas dan ligan yang dapat diekspresikan pada sel yang sama maupun sel di sekitarnya. Ikatan tersebut akan mengaktifkan proses apoptosis dan menyebabkan eliminasi sel T autoreaktif (Vinay Kumar & Aster, 2015).

Pentingnya mekanisme ini dalam mempertahankan toleransi diri dibuktikan oleh adanya mutasi pada gen FAS yang dapat menyebabkan autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Penyakit ini ditandai dengan limfadenopati serta peningkatan produksi autoantibodi akibat kegagalan eliminasi limfosit autoreaktif (Vinay Kumar & Aster, 2015).

C. Mekanisme

Penyakit autoimun merupakan kelompok kelainan imunologis yang terjadi akibat terbentuknya respons imun terhadap komponen tubuh sendiri. Kemajuan dalam bidang imunologi dan teknologi diagnostik telah meningkatkan

kemampuan dalam mengenali, mendiagnosis, serta menatalaksana berbagai penyakit autoimun. Penyakit autoimun dapat bersifat organ-spesifik, seperti *Hashimoto Thyroiditis*, maupun bersifat sistemik, seperti *Systemic Lupus Erythematosus*. Selain itu, beberapa penyakit lain yang termasuk dalam kelompok penyakit autoimun antara lain *Rheumatic Fever*, *Myasthenia Gravis*, *Scleroderma*, *Pernicious Anemia*, serta hipertiroidisme pada *Graves Disease* (Hubert, Robert J., 2018).

Hilangnya toleransi imun dapat dipicu oleh berbagai faktor. Pada beberapa individu, kerusakan jaringan dapat menyebabkan pelepasan komponen intraseluler yang sebelumnya tersembunyi dari sistem imun, sehingga memicu pembentukan autoantibodi terhadap komponen tersebut. Selain itu, proses penuaan juga diduga berkontribusi terhadap penurunan regulasi imunologis dan hilangnya toleransi terhadap self-antigen. Faktor genetik turut berperan penting dalam patogenesis penyakit autoimun, yang dibuktikan dengan meningkatnya kecenderungan familial pada berbagai penyakit autoimun. Predisposisi genetik ini diduga berkaitan dengan gen-gen yang mengatur respons imun, termasuk gen human leukocyte antigen (HLA), yang berperan dalam pengenalan dan presentasi antigen kepada sel imun (Hubert, Robert J., 2018).

1. Kerentanan Genetik

Faktor genetik diketahui berperan dalam meningkatkan insidensi maupun derajat keparahan penyakit autoimun. Hal ini dibuktikan oleh adanya kecenderungan agregasi familial pada berbagai penyakit autoimun serta meningkatnya frekuensi tipe tertentu dari human leukocyte antigen (HLA) pada individu dengan gangguan imunologis. Sebagai contoh, sekitar 90% pasien dengan *Ankylosing Spondylitis* memiliki antigen HLA-B27, sedangkan antigen tersebut hanya ditemukan pada sekitar 7% populasi tanpa penyakit tersebut. Hubungan serupa juga ditemukan pada beberapa penyakit lain, seperti *Reiter Syndrome* dengan HLA-B27, *Rheumatoid Arthritis* dengan HLA-DR4, serta

Systemic Lupus Erythematosus dengan HLA-DR3 (Carol Mattson Porth, 2015).

Meskipun demikian, dasar molekuler yang mendasari hubungan antara HLA dan kerentanan terhadap penyakit autoimun hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami. Fakta bahwa autoimunitas tidak berkembang pada seluruh individu dengan predisposisi genetik menunjukkan bahwa faktor genetik saja tidak cukup untuk menimbulkan penyakit. Oleh karena itu, diduga terdapat interaksi antara predisposisi genetik dan faktor eksternal tertentu, yang dikenal sebagai trigger event, dalam mencetuskan perubahan respons imun menuju keadaan autoimun. Faktor pencetus tersebut diperkirakan dapat berupa infeksi virus atau mikroorganisme lain, paparan bahan kimia tertentu, maupun self-antigen dari jaringan tubuh yang sebelumnya tersembunyi dari sistem imun selama proses perkembangan imunologis (Carol Mattson Porth, 2015).

2. Peran Infeksi dalam Autoimunitas

Infeksi virus maupun bakteri diketahui dapat berkontribusi terhadap inisiasi dan eksaserbasi penyakit autoimun. Pada banyak kasus, onset penyakit autoimun sering kali berkaitan dengan atau didahului oleh episode infeksi. Namun demikian, pada saat proses autoimunitas berkembang, mikroorganisme penyebab infeksi umumnya tidak lagi ditemukan pada lesi maupun tidak dapat dideteksi. Kondisi ini menunjukkan bahwa kerusakan jaringan pada penyakit autoimun bukan disebabkan secara langsung oleh agen infeksi, melainkan oleh respons imun abnormal yang dipicu oleh mikroorganisme tersebut (Carol Mattson Porth, 2015).

Terdapat beberapa mekanisme yang diajukan untuk menjelaskan bagaimana infeksi dapat menginduksi autoimunitas, yaitu breakdown of T-cell anergy, molecular mimicry, dan aktivasi oleh superantigen (Carol Mattson Porth, 2015).

a. *Breakdown of T-Cell Anergy*

Infeksi pada jaringan tertentu dapat menginduksi respons imun innate lokal yang menyebabkan rekrutmen leukosit ke area jaringan yang terinfeksi serta mengaktivasi APC. APC yang teraktivasi kemudian mengekspresikan molekul kostimulator dan mensekresikan sitokin yang berperan dalam aktivasi sel T. Proses ini dapat menyebabkan hilangnya self-tolerance melalui aktivasi autoreactive T cells yang sebelumnya berada dalam keadaan anergi.

Pada kondisi fisiologis, sebagian besar jaringan tubuh tidak mengekspresikan molekul kostimulator sehingga autoreactive T cells yang mengenali self-antigen tidak mengalami aktivasi penuh. Akan tetapi, pada keadaan inflamasi akibat infeksi, sel-sel jaringan dapat terinduksi untuk mengekspresikan molekul kostimulator tersebut sehingga memfasilitasi aktivasi sel T autoreaktif dan memicu respons autoimun (Carol Mattson Porth, 2015).

b. *Molecular Mimicry*

Salah satu mekanisme yang paling banyak dikemukakan dalam hubungan antara infeksi dan autoimunitas adalah molecular mimicry, yaitu adanya kemiripan struktur epitop imunologis antara mikroorganisme dengan jaringan host. Pada Rheumatic Fever dan Acute Glomerulonephritis, protein pada dinding sel streptokokus β -hemolitik grup A memiliki kesamaan antigenik dengan antigen pada jaringan jantung dan ginjal. Akibatnya, antibodi atau sel T yang awalnya dibentuk untuk melawan mikroorganisme dapat bereaksi silang dengan jaringan tubuh sendiri dan menyebabkan kerusakan jaringan melalui proses inflamasi (Basir, 2012).

Tidak semua individu yang terpapar streptokokus β -hemolitik grup A mengalami reaksi autoimun. Variabilitas ini diduga berkaitan dengan perbedaan tipe

HLA individu, yang menentukan fragmen antigen patogen mana yang dipresentasikan kepada sel T. Pada kelompok Spondyloarthropathy, khususnya Reiter Syndrome dan reactive arthritis, terdapat hubungan yang kuat antara infeksi bakteri sebelumnya dengan keberadaan antigen HLA-B27 yang diturunkan secara genetik (Basir, 2012).

c. Superantigen

Superantigen merupakan kelompok molekul, termasuk eksotoksin yang diproduksi oleh stafilokokus dan streptokokus, yang mampu mengaktivasi sel T secara masif melalui mekanisme yang berbeda dari presentasi antigen konvensional. Berbeda dengan antigen biasa, superantigen tidak memerlukan proses pemrosesan antigen dan presentasi oleh APC untuk mengaktivasi sel T. Superantigen dapat berikatan langsung dengan molekul MHC kelas II dan reseptor sel T di luar lokasi pengikatan antigen normal.

Mekanisme ini menyebabkan aktivasi sejumlah besar CD4⁺ helper T cells tanpa mempertimbangkan spesifitas antigenik, sehingga memicu pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar dan menyebabkan disregulasi respons imun. Superantigen diketahui berperan dalam berbagai kondisi patologis, termasuk keracunan makanan dan Toxic Shock Syndrome (Carol Mattson Porth, 2015).

3. Pelepasan Antigen Tersequester

Dalam kondisi fisiologis normal, sistem imun memiliki toleransi terhadap self-antigen sehingga tidak terjadi pembentukan respons imun terhadap komponen tubuh sendiri. Namun, beberapa self-antigen selama proses perkembangan imunologis berada dalam keadaan tersequester, yaitu terisolasi dari paparan sistem imun. Akibatnya, antigen-antigen tersebut tidak dikenali sebagai bagian dari self selama proses pembentukan toleransi imunologis. Oleh karena itu, apabila antigen yang

tersekueter tersebut kemudian terekspos kembali kepada sistem imun, antigen tersebut dapat dikenali sebagai antigen asing dan memicu respons autoimun (Basir, 2012).

Beberapa jaringan yang termasuk dalam kelompok immune-privileged atau jaringan tersekueter antara lain spermatozoa serta antigen okular, khususnya antigen yang terdapat pada jaringan uvea. Kerusakan jaringan akibat trauma atau prosedur tertentu dapat menyebabkan pelepasan antigen-antigen tersebut ke sirkulasi sistemik sehingga memicu aktivasi respons imun. Contoh kondisi yang diduga berkaitan dengan mekanisme ini adalah uveitis pascatrauma dan orkitis pascavasektomi (Basir, 2012).

Selain itu, perubahan struktur antigen maupun pelepasan antigen yang sebelumnya tersembunyi juga diduga berperan dalam mempertahankan dan memperberat perjalanan penyakit autoimun. Setelah respons autoimun terbentuk, penyakit cenderung mengalami progresivitas dengan pola relaps dan remisi yang berlangsung secara kronis. Salah satu mekanisme yang dianggap berperan dalam persistensi dan evolusi respons autoimun adalah fenomena epitope spreading (Carol Mattson Porth, 2015).

Fenomena epitope spreading menggambarkan proses meluasnya respons imun dari epitop awal menuju epitop lain yang sebelumnya tidak dikenali oleh sistem imun. Infeksi maupun episode inflamasi autoimun awal dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan pelepasan self-antigen tambahan yang sebelumnya tersembunyi dari pengawasan imunologis. Paparan antigen baru tersebut mengakibatkan rekrutmen dan aktivasi populasi limfosit autoreaktif baru yang mengenali epitop berbeda, sehingga respons autoimun menjadi semakin luas, persisten, dan progresif. Mekanisme ini berkontribusi terhadap kronisitas serta peningkatan derajat kerusakan jaringan pada berbagai penyakit autoimun (Carol Mattson Porth, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Basir, S. F. (2012). *IMMUNOLOGY* (second). PHI Learning Private Limited.
- Carol Mattson Porth, K. J. G. (2015). Essentials of Pathophysiology CONCEPTS OF ALTERED HEALTH STATES. In *Essentials of Pathophysiology CONCEPTS OF ALTERED HEALTH STATES* (4th ed.). Wolters Kluwer Health.
- Emily G. Reisner, H. M. R. (2022). *Crowley's An Introduction to Human Disease: Pathology and Pathophysiology Correlations*, (Eleventh). Jones & Bartlett Learning.
- Hubert, Robert J., K. C. V. (2018). *GOULD'S Pathophysiology for the Health Professions* (sixth). Elsevier.
- Klimov, V. V. (2019). From Basic to Clinical Immunology. In *From Basic to Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03323-1>
- Porth, C. M. (2015). *Essentials of Pathophysiology* (C. M. K. J. G. Porth (ed.); 4th ed.). Wolters Kluwer.
- Sharma, A. K. (2019). *Immunology: An Introductory Textbook*. Pan Stanford.
- Vinay Kumar, A. K. A., & Aster, J. C. (2015). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (ninth). Elsevier saunder.
- Virella, G. (2020). *Medical Immunology Seventh Edition* (7th ed.). Taylor & Francis Group.

BAB 13

IMUNODEFISIENSI PRIMER DAN SEKUNDER

dr. Nofri Rahmadika, M.Sc

A. Pendahuluan

Sistem imun manusia merupakan jaringan sel, jaringan, dan molekul yang terorganisasi secara hierarkis — mulai dari respons imun bawaan yang cepat namun non-spesifik (dibahas dalam Bab 7) hingga respons imun adaptif yang presisi dan berantisipasi (Bab 8). Ketika salah satu atau beberapa komponen sistem ini mengalami gangguan secara kuantitatif maupun kualitatif, individu tersebut rentan mengalami kondisi yang secara kolektif disebut imunodefisiensi. Kondisi ini dibagi dalam dua kelompok besar: (1) Imunodefisiensi primer (IDP) atau yang kini lebih tepat disebut *Inborn Errors of Immunity* (IEI), yakni kelainan genetik bawaan yang mengganggu perkembangan atau fungsi sel imun; dan (2) imunodefisiensi sekunder (IDS), yang diperoleh akibat penyakit, obat-obatan, atau kondisi yang menekan sistem imun yang sebelumnya normal (Tangye et al., 2022).

Sejak Bruton pertama kali mendeskripsikan agammaglobulinemia terpaut kromosom X pada tahun 1952, pemahaman tentang IEI berkembang secara eksponensial seiring dengan kemajuan imunologi molekuler dan genomik. **International Union of Immunological Societies (IUIS)** secara berkala memperbarui klasifikasinya; pada pembaruan tahun 2022, lebih dari 485 entitas IEI telah dikatalogkan dalam sepuluh kategori utama. Kemajuan ini memperkaya pemahaman kita tentang komponen-komponen sistem imun yang telah dibahas

dalam Bab 2 hingga Bab 12, dengan menunjukkan konsekuensi klinis saat komponen-komponen tersebut tidak berfungsi secara optimal (Tangye et al., 2022; Bousfiha et al., 2022).

Di sisi lain, imunodefisiensi sekunder – terutama infeksi HIV/AIDS, keganasan hematologi, dan imunosupresi iatrogenik – jauh lebih sering dijumpai di praktik klinis sehari-hari dan merupakan tantangan kesehatan masyarakat yang signifikan, termasuk di Indonesia. Bab ini akan mengintegrasikan konsep-konsep fundamental dari bab-bab sebelumnya untuk membangun pemahaman komprehensif tentang patofisiologi, manifestasi klinis, pendekatan diagnostik, dan tatalaksana imunodefisiensi.

B. Klasifikasi dan Epidemiologi.

1. Klasifikasi *International Union of Immunological Societies (IUIS) 2022: Sepuluh Kategori IEI (Inborn Errors of Immunity)*

Klasifikasi IUIS 2022 mengelompokkan IEI berdasarkan komponen sistem imun yang terdampak dan mekanisme patogenik dominan. Memahami klasifikasi ini lebih mudah dengan menggunakan kerangka konseptual dari Bab 3 (sel-sel imun) dan Bab 8 (perkembangan limfosit). Sepuluh kategori utama mencakup defisiensi yang mempengaruhi imunitas kombinasi (SCID); defisiensi antibodi dan sel B; defek sel T; disregulasi imun; defek fagosit; defek imunitas bawaan; defisiensi komplemen; sindrom gagal sumsum tulang; autoinflammatory disorders; dan kerentanan terhadap patogen spesifik (Tangye et al., 2022; Bousfiha et al., 2022)..

Tabel 13.1 Sepuluh Kategori IEI Berdasarkan Klasifikasi IUIS 2022

Kategori	Contoh Entitas Utama	Defek Immunologik Dominan	Pola Infeksi Khas
1. SCID & Defisiensi Kombinasi	SCID-X1, SCID-ADA, RAG1/2, Omenn syndrome	Blok maturasi/ fungsi sel T dan B secara bersamaan	Oportunistik multipel berat (PCP, CMV, fungi invasif)
2. Defisiensi Antibodi & Sel B	XLA, CVID, IgA selektif, Hyper-IgM	Produksi Ig kuantitatif atau kualitatif terganggu	Bakteri berkapsul (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>)
3. Defisiensi Sel T	DiGeorge, NEMO, ZAP-70 def.	Maturasi timus terganggu atau sinyal TCR defektif	Virus (CMV, EBV, HSV), jamur, protozoa
4. Disregulasi Imun	ALPS, IPEX, LRBA def., CTLA-4 haploinsuf.	Toleransi perifer/sentral terganggu; Treg disfungsi	Autoinflamasi + infeksi oportunistik campuran
5. Defek Fagosit	CGD, LAD-I/II/III, Chediak-Higashi	Pembunuhan oksidatif atau migrasi neutrofil terganggu	Bakteri katalase-positif, <i>Aspergillus</i> spp.
6. Defek Imunitas Bawaan	TLR3 def., IRAK-4 def., UNC93B1 def.	Pengenalan PAMP oleh reseptor pattern recognition terganggu	HSV-1 ensefalitis, infeksi bakterial invasif
7. Defisiensi Komplemen	Def. C1q/C2/C3/C5-C9, properdin, MBL	Opsonisasi dan lisis bakteri via MAC terganggu	<i>Neisseria</i> (C5-C9); bakteri enkapsulasi (C3/C1q)
8. Sindrom Gagal Sumsum Tulang	Diamond-Blackfan anemia, Kostmann syn.	Produksi sel darah multipel terganggu	Infeksi oportunistik beragam

Kategori	Contoh Entitas Utama	Defek Immunologik Dominan	Pola Infeksi Khas
9. Autoinflammatory Disorders	FMF, CAPS, NLRP3 gainoffunction	Aktivasi inflammasome tidak terkontrol; sitokin IL-1 β	Demam episodik; inflamasi sendi/serosa
10. Kerentanan terhadap Patogen Spesifik	Susceptibility Mendelian to mycobacteria (MSMD)	Defek pada jalur IL-12/IL-23/IFN- γ axis	Infeksi mikobakteri non-tuberkulosis (NTM)

Sumber: Diadaptasi dari Tangye et al. (2022) dan Bousfiha et al. (2022). SCID = Severe Combined Immunodeficiency; CGD = Chronic Granulomatous Disease; LAD = Leukocyte Adhesion Deficiency; ALPS = Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome; IPEX = Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked; MAC = Membrane Attack Complex; MSMD = Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease.

2. Epidemiologi IDP dan IDS

Secara keseluruhan, IDP memiliki prevalensi gabungan sekitar 1 per 1.200–2.000 kelahiran hidup, meskipun estimasi ini sangat bervariasi bergantung pada kelengkapan registri nasional dan threshold diagnostik yang digunakan (Bonilla et al., 2015). Defisiensi IgA selektif adalah IDP tersering di populasi Kaukasia (1:600–700), sedangkan SCID memiliki insidensi sekitar 1:50.000–1:100.000 kelahiran. Di negara berkembang termasuk Indonesia, data registri masih sangat terbatas sehingga terjadi underdiagnosis bermakna (Lindegren et al., 2004).

Imunodefisiensi sekunder jauh lebih sering ditemukan. Secara global, HIV/AIDS merupakan penyebab terbesar. UNAIDS (2024) melaporkan bahwa pada akhir tahun 2023, sekitar 39,9 juta orang hidup dengan HIV secara global, dengan sekitar 1,3 juta infeksi baru per tahun. Di Indonesia, prevalensi HIV pada populasi dewasa usia 15–49 tahun diperkirakan sebesar 0,3%, dengan kumulasi kasus

yang terus meningkat setiap tahunnya (Kementerian Kesehatan RI, 2023; UNAIDS, 2024).

C. Immunodefisiensi Primer (*Inborn Errors of Immunity*)

Sebagaimana dijelaskan dalam sebelumnya, sistem imun bergantung pada perkembangan sel-sel imun yang terkoordinasi di organ primer (sumsum tulang dan timus) dan organ sekunder (limpa, nodus limfatikus). Gangguan pada tahap manapun dalam proses perkembangan ini – mulai dari sel punca hematopoietik, sel progenitor, hingga sel efektor matur – dapat menyebabkan IEI. Berikut diuraikan kelompok-kelompok IEI utama menurut jalur imun yang terganggu.

1. Defisiensi Antibodi dan Sel B

Kelompok ini mencakup kondisi-kondisi di mana produksi antibodi terganggu akibat gangguan maturasi, aktivasi, atau diferensiasi sel B (lihat Bab 5 tentang imunoglobulin dan Bab 8 tentang aktivasi sel B). Infeksi yang khas adalah infeksi bakteri berkapsul berulang, karena antibodi IgG – khususnya IgG2 terhadap polisakarida kapsular – merupakan opsonin utama untuk bakteri-bakteri tersebut. Mekanisme opsonisasi via antibodi ini berinteraksi dengan sistem fagosit (Bab 7) dan sistem komplemen (Bab 6) untuk menghasilkan respons imun yang efektif (Notarangelo, 2010; McCusker dan Warrington, 2011).

a. Agammaglobulinemia Terpaut-X (XLA / Penyakit Bruton)

XLA disebabkan oleh mutasi *loss-of-function* pada gen *BTK* (Bruton Tyrosine Kinase, kromosom Xq22.3). BTK adalah protein kinase sitoplasmik yang esensial untuk pensinyalan hilir dari reseptor sel B (BCR). Sebagaimana dibahas dalam Bab 9 (Presentasi Antigen dan Aktivasi Limfosit), sinyal BCR yang optimal diperlukan untuk diferensiasi sel B dari tahap pro-B ke pre-B. Tanpa BTK yang fungsional, sel B mengalami blok maturasi total pada tahap pro-B di sumsum tulang, sehingga tidak ada sel B matur yang mencapai sirkulasi

perifer dan tidak ada imunoglobulin kelas apapun yang dihasilkan (Notarangelo, 2010).

Manifestasi klinis biasanya muncul pada usia 6–18 bulan ketika antibodi maternal (IgG yang ditransfer transplasental selama trimester ketiga) habis. Pasien mengalami otitis media rekuren, pneumonia bakteri berulang, sinusitis kronis, dan dapat mengalami artritis septik. Komplikasi neurologis akibat enterovirus (meningoensefalitis kronik) merupakan ancaman serius. Diagnosis ditegakkan dengan mendeteksi absennya sel B CD19+ di sirkulasi ($< 1\%$) dan tidak terdeteksinya protein BTK melalui flow cytometry intracellular staining, dikonfirmasi dengan sekuensing gen *BTK*. Terapi utama adalah penggantian imunoglobulin intravena (IVIG) atau subkutan (SCIG) seumur hidup (Bonilla *et al.*, 2015).

b. Common Variable Immunodeficiency (CVID)

CVID merupakan IDP simptomatik yang paling sering dijumpai pada usia dewasa, dengan prevalensi sekitar 1:25.000. Secara imunopatologik, terdapat hipogammaglobulinemia (IgG < 5 g/L disertai IgA dan/atau IgM yang rendah), kegagalan pembentukan antibodi spesifik pasca-vaksinasi, dan disfungsi variabel imunitas seluler. Berbeda dari XLA yang memiliki defek genetik tunggal yang jelas, etiologi CVID bersifat heterogen. Mutasi pada gen *TNFRSF13B* (TACI), *ICOS*, *CD19*, *LRBA*, dan lainnya ditemukan pada $< 20\%$ pasien, sementara sebagian besar tetap idiopatik. Disfungsi regulasi imun yang mendasari CVID berkaitan erat dengan konsep toleransi perifer yang dibahas dalam Bab 10 (Chapel dan Cunningham-Rundles, 2009).

Pasien CVID memiliki risiko komplikasi non-infeksius yang signifikan, meliputi penyakit granulomatosa mirip sarkoidosis (8–22%), penyakit autoimun (20–25%), kolitis inflamasi mirip IBD, splenomegali, dan keganasan (limfoma, karsinoma lambung). Hubungan CVID dengan autoimunitas

mencerminkan peran sel B dalam toleransi imun perifer (Bab 10) dan regulasi respons autoreaktif. Manajemen mencakup IVIG/SCIG reguler, antibiotik profilaksis, endoskopi surveillance berkala, dan terapi spesifik untuk komplikasi imun (Cunningham-Rundles, 2012).

Tabel 13.2 Gambaran Klinis dan Molekuler Defisiensi Sel B Primer Utama

Penyakit	Gen	Mekanisme Patogenik	Klinis	Diagnostik	Terapi
XLA (Agammaglobulinemia Bruton)	BTK – Xq22.3 (X-linked)	BTK defect → blok maturasi pro-B ke pre-B; tidak ada sel B matur; nol imunoglobulin	Infeksi bakteri rekuren usia 6–18 bulan; otitis, pneumonia, sepsis; risiko meningoensefalitis enterovirus	Sel B CD19+ < 1%; IgG < 200 mg/dL; konfirmasi sekuensing BTK	IVIG / SCIG seumur hidup; hindari vaksin hidup
CVID	Heterogen: TNFRSF13B, ICOS, CD19, CD21, CD81, LRBA (AR)	Disfungsi maturasi sel B terminal; hipogammaglobulinemia; respons vaksin buruk	Infeksi rekuren + komplikasi: granuloma, autoimun (20–25%), IBD-like, limfoma	IgG < 5 g/L; IgA/IgM rendah; flow cytometry sel B; sekuensing panel	IVIG/SCIG; antibiotik profilaksis; imunosupresan untuk komplikasi autoimun
IgA Selektif	Multifaktorial (HLA-A1-B8-DR3); beberapa kasus TNFRSF13B	Diferensiasi terminal sel B ke sel plasma IgA terganggu; IgG & IgM normal	Sering asimtomatis; sinusitis, diare, penyakit autoimun;	IgA serum < 7 mg/dL usia > 4 tahun; konfirmasi anti-IgA Ab	Simtomatik; edukasi produk darah washed/IgA-free

Penyakit	Gen	Mekanisme Patogenik	Klinis	Diagnostik	Terapi
			risiko anafilaksis produk darah ber-IgA		
Hyper-IgM Syndrome Tipe 1	CD40L (CD154) - Xq26.3 (X-linked)	Defek CD40L → gagal class switch recombination; tidak ada IgG/IgA/IgE; juga defek imunitas seluler	Infeksi P. jirovecii; Cryptosporidium; neutropenia; hepatitis sklerosis	IgM normal/tinggi; IgG/IgA tidak terdeteksi; CD40L pada activated T cells tidak terdeteksi	IVIG; profilaksis TMP-SMX; hindari air minum yang tidak difiltrasi

Sumber: Diadaptasi dari Bonilla et al. (2015), Chapel dan Cunningham-Rundles (2009), Tangye et al. (2022), dan Yel (2010). XLA = X-Linked Agammaglobulinemia; CVID = Common Variable Immunodeficiency; AID = Activation-Induced Cytidine Deaminase; UNG = Uracil-DNA Glycosylase; IVIG = Intravenous Immunoglobulin; SCIG = Subcutaneous Immunoglobulin; TMP-SMX = Trimethoprim-Sulfamethoxazole.

KOTAK KLINIS 13.1 – Sepuluh Tanda Peringatan Imunodefisiensi Primer (Jeffrey Modell Foundation)

Tanda-tanda berikut ini menunjukkan perlunya evaluasi imunodefisiensi primer pada anak:

1. ≥ 8 episode otitis media dalam satu tahun
2. ≥ 2 episode sinusitis berat dalam satu tahun
3. ≥ 2 bulan terapi antibiotik dengan respons yang minimal
4. ≥ 2 episode pneumonia dalam satu tahun
5. Gagal tumbuh pada bayi
6. Abses kulit atau organ dalam yang rekuren
7. Kandidiasis oral persisten setelah usia 1 tahun
8. Kebutuhan antibiotik intravena untuk mengeradikasi infeksi
9. ≥ 2 infeksi intrakranial (meningitis, ensefalitis) seumur hidup
10. Riwayat keluarga dengan imunodefisiensi primer

Sumber: Jeffrey Modell Foundation, dikutip dalam Bonilla et al. (2015).

2. Defisiensi Imun Berat Gabungan (SCID)

SCID merupakan kedaruratan pediatrik imunologik yang mengancam jiwa. Pasien SCID memiliki *profound lymphopenia* dengan tidak adanya atau tidak berfungsinya sel T matur – yang selalu disertai disfungsi sel B (meskipun sel B dapat hadir secara numerik). Sel T CD4+ berperan sentral dalam membantu respons antibodi, memori imun, dan aktivasi makrofag, sebagaimana diuraikan dalam Bab 8. Tanpa sel T yang fungsional, seluruh cabang imunitas adaptif menjadi lumpuh. Tanpa HSCT, pasien SCID umumnya meninggal dalam 1–2 tahun pertama kehidupan akibat infeksi oportunistik berat yang melibatkan *Pneumocystis jirovecii*, CMV, RSV, rotavirus, serta berbagai jamur invasif (Fischer, 2004).

Klasifikasi SCID berdasarkan fenotipe limfosit (T/B/NK cell counts) merupakan langkah pertama diagnostik yang penting, karena fenotipe mencerminkan defek molekuler yang mendasarinya. SCID-X1 yang

disebabkan oleh mutasi gen *IL2RG* mengkode rantai γ -common (γ c) dari reseptor sitokin. Rantai γ c merupakan komponen reseptor IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, dan IL-21 – sitokin-sitokin yang berperan kritis dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit sebagaimana dibahas dalam Bab 11. Tanpa sinyal γ c melalui JAK3–STAT5, perkembangan sel T dan sel NK terhenti total (fenotipe T⁻B⁺NK⁻) (Fischer, 2004; Picard *et al.*, 2018).

Program skrining neonatal berbasis deteksi T-cell receptor excision circles (TREC) dan kappa-deleting recombination excision circles (KREC) dari *dried blood spot* (DBS) memungkinkan diagnosis SCID sebelum onset infeksi. Prinsip TREC/KREC berkaitan langsung dengan konsep rekombinasi V(D)J pada perkembangan sel T dan B yang dibahas dalam Bab 8. Implementasi TREC-NBS di Amerika Serikat sejak 2010 meningkatkan angka kelangsungan hidup SCID dari < 70% menjadi > 90% jika HSCT dilakukan sebelum onset infeksi (Picard *et al.*, 2018).

Tabel 13.3 Klasifikasi Molekuler SCID Berdasarkan Fenotipe Limfosit

Subtype SCID	Gen/ Defek Molekuler	Fenotipe Limfosit	Mekanisme Utama	Catatan Klinis
SCID-X1 (γc deficiency)	IL2RG – Xq13.1 (X-linked)	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	Rantai γ c untuk IL-2, -4, -7, -9, -15, -21; tanpa IL-7/IL-15: tidak ada sel T/NK	Paling sering (40–50%); deteksi TREC-NBS; HSCT dini hasil terbaik
SCID-ADA	ADA – 20q13.12 (AR)	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	Akumulasi dATP toksik → apoptosis masif limfosit	Tersedia ERT (pegademase) dan terapi gen (OTL-101/Strimvelis)
SCID RAG1/RAG2	RAG1 / RAG2 – 11p13 (AR)	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	Rekombinase V(D)J tidak aktif; tidak ada	Hipomorfik → Omenn syndrome (eritroderma,

Subtipe SCID	Gen/Defek Molekuler	Fenotipe Limfosit	Mekanisme Utama	Catatan Klinis
			TCR/BCR yang terakit	eosinofilia, hiperIgE)
JAK3 Deficiency	JAK3 – 19p13.1 (AR)	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	JAK3 berinteraksi dengan $\gamma\epsilon$; fenotipe identik dengan SCID-X1 tetapi AR	Fenomalin SCID-X1 pada perempuan; HSCT kuratif
IL7Rα Deficiency	IL7R – 5p13.2 (AR)	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	Tanpa sinyal IL-7: tidak ada sel T naif; sel NK tidak terdampak	Sel B dan NK hadir; HSCT memberikan hasil baik
Reticular Dysgenesis	AK2 – 1p34.1 (AR)	T ⁻ B ⁻ NK ⁻ + Neutropenia	Defek AK2 di mitokondria precursor mieloid dan limfoid	Paling berat; satu-satunya SCID dengan neutropenia bawaan; fatal tanpa HSCT

Sumber: Diadaptasi dari Fischer (2004), Picard et al. (2018), dan Tangye et al. (2022). AR = Autosomal Resesif; TREC = T-Cell Receptor Excision Circles; NBS = Newborn Screening; ERT = Enzyme Replacement Therapy; HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

3. Defisiensi Fagosit

Defek pada jumlah atau fungsi neutrofil dan makrofag merupakan faktor predisposisi terhadap infeksi bakteri dan jamur tertentu. Memahami defisiensi fagosit memerlukan pemahaman dasar tentang mekanisme fagositosis dan *respiratory burst* dari Bab 7 (Imunitas Bawaan). Penyakit Granulomatosa Kronik (CGD) disebabkan oleh mutasi pada komponen kompleks NADPH oksidase – gp91phox (dikodekan CYBB untuk CGD terpaut-X) atau subunit sitosolnya (p22phox, p47phox, p67phox, p40phox untuk CGD autosomal resesif). Tanpa produksi reactive oxygen species (ROS) yang memadai, neutrofil tidak mampu membunuh patogen yang telah difagositosis, terutama

mikroorganisme katalase-positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* spp., dan *Aspergillus* spp. (Holland, 2010).

Leukocyte Adhesion Deficiency type 1 (LAD-1) disebabkan oleh mutasi pada gen *ITGB2* yang mengkode subunit $\beta 2$ (CD18) integrin leukosit. Tanpa ekspresi CD18, kompleks integrin $\beta 2$ (LFA-1/Mac-1) tidak dapat terbentuk, sehingga neutrofil tidak mampu bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan (defek diapedesis) sebagaimana proses normal yang diuraikan dalam Bab 13 (Inflamasi). Karakteristik klinis LAD-1 meliputi pelepasan tali pusat yang terlambat (> 3 minggu), omphalitis, periodontitis berat, dan infeksi jaringan lunak berulang tanpa pembentukan pus yang bermakna — karena pus secara definitif membutuhkan akumulasi neutrofil di jaringan (Notarangelo, 2010).

4. Defisiensi Komplemen

Sistem komplemen — yang telah dibahas secara mendalam dalam Bab 6 — berperan sentral dalam opsonisasi bakteri (C3b), rekrutmen sel inflamasi (C3a, C5a anaphylatoxins), dan lisis bakteri Gram-negatif (kompleks penyerang membran/MAC, C5b-9). Defisiensi tiap komponen komplemen menghasilkan fenotipe klinis yang berbeda, mencerminkan peran spesifik komponen tersebut dalam sistem pertahanan tubuh.

Defisiensi komplemen terminal (C5–C9, MAC) secara klasik berhubungan dengan kerentanan terhadap infeksi *Neisseria* berulang (meningitis meningokokus dan gonore diseminata), karena MAC merupakan mekanisme bakterisidal utama terhadap bakteri Gram-negatif yang tidak dilapisi kapsul tebal. Defisiensi C3 — sebagai titik konvergensi semua jalur komplemen — menyebabkan kerentanan terhadap bakteri berkapsul yang berat karena C3b merupakan opsonin utama. Menariknya, defisiensi C1q, C2, dan C4 berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit autoimun mirip LES, karena komplemen jalur klasik (Bab 6) berperan dalam klirens badan apoptosis — konsep yang

berkaitan dengan toleransi imun (Bab 10) dan patogenesis autoimun (Bab 16) (McCusker dan Warrington, 2011).

5. Sindrom DiGeorge dan Defek Maturasi Sel T

Sindrom DiGeorge (22q11.2 deletion syndrome) merupakan salah satu kelainan kromosom yang paling sering (1:4.000 kelahiran). Haploinsufisiensi dari region 22q11.2 menyebabkan gangguan perkembangan kantong faring ke-3 dan ke-4, mengakibatkan hipoplasia atau aplasia timus. Mengingat timus adalah organ primer maturasi sel T sebagaimana dibahas dalam Bab 3, defek ini secara langsung menyebabkan defisiensi kuantitatif sel T. Manifestasi klinis yang khas mencakup triad: (1) hipoparatiroidisme → hipokalsemia; (2) malformasi kardiovaskular konotrunkus (tetralogy of Fallot, trunkus arteriosus, VSD); dan (3) defisiensi imun sel T dengan derajat bervariasi dari ringan hingga berat (complete DiGeorge). Terapi untuk sindrom DiGeorge lengkap meliputi transplantasi timus thymic slices atau HSCT (Notarangelo, 2010).

6. Disregulasi Imun: ALPS, IPEX, dan Hyper-IgE Syndrome

Kelompok IEI ini unik karena manifestasi utamanya adalah *dysregulation* — bukan defisiensi murni — berupa autoimunitas, inflamasi tidak terkontrol, atau hiperrespons, yang mencerminkan defek pada mekanisme toleransi dan regulasi yang dibahas secara mendalam dalam Bab 10.

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) disebabkan oleh defek pada jalur apoptosis limfosit yang dimediasi FAS (CD95)–FAS ligand. Tanpa apoptosis limfosit yang terprogram (AICD/activation-induced cell death), sel T CD4⁺CD8[−] (double-negative T cells) terakumulasi dan mendorong autoimunitas (sitopenia autoimun, limfadenopati masif, splenomegali). Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) disebabkan oleh mutasi pada *FOXP3*, master transcription factor sel T regulatorik (Treg). Sebagaimana dibahas dalam Bab 10, sel Treg FOXP3⁺ merupakan garda utama toleransi perifer. Tanpa FOXP3, Treg tidak berkembang secara

fungsi sehingga terjadi autoimunitas multisistem berat. Sindrom Hyper-IgE tipe 1 (mutasi *STAT3*) – terkait dengan jalur sitokin IL-6/IL-10/IL-17 yang dibahas dalam Bab 11 – ditandai oleh triad klinis kadar IgE sangat tinggi (> 2.000 IU/mL), eczema berat, dan infeksi staphylococcal rekuren disertai pneumatokel paru (Grimbacher *et al.*, 2010; Tangye *et al.*, 2022).

D. Immunodefisiensi Sekunder

Imunodefisiensi sekunder (IDS) terjadi ketika sistem imun yang sebelumnya normal mengalami penekanan akibat faktor eksternal atau penyakit sistemik. Berbeda dari IEI yang bersifat kongenital dan permanen, IDS sering bersifat reversibel jika penyebab dasarnya dapat diatasi – meskipun tidak selalu demikian. IDS jauh lebih sering ditemukan daripada IEI dan mencakup spektrum kondisi yang luas.

1. HIV/AIDS: Paradigma Immunodefisiensi Sekunder

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus Lentivirus dengan tropisme utama terhadap limfosit T CD4+, makrofag, dan sel dendritik. HIV-1 menggunakan CD4 sebagai reseptor primer dan koreseptor CCR5 atau CXCR4 – kemokin reseptor yang dibahas dalam Bab 11 – untuk fusi membran. Glikoprotein gp120 pada envelope HIV berikatan dengan CD4, mengekspos gp41 yang memediasi fusi. Setelah infeksi, RNA viral ditranskripsi balik menjadi DNA melalui reverse transcriptase, kemudian diintegrasikan ke dalam kromosom sel pejamu oleh integrase, membentuk provirus yang persisten seumur hidup (Kumar *et al.*, 2020).

Secara imunologik, infeksi HIV menyebabkan tiga serangkaian destruksi imun yang saling berinteraksi: (1) depleksi progresif sel T CD4+ melalui mekanisme lisis sitopatik langsung, apoptosis yang dipicu aktivasi kronik, dan penghancuran oleh CTL CD8+; (2) disfungsi kualitatif sel T yang tersisa, termasuk gangguan sinyal TCR, polarisasi sitokin yang terdisregulasi, dan hilangnya memori imun; dan

(3) aktivasi imun kronik dengan hipersitokinemia (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18) – sitokin-sitokin yang profil inflamasinya dibahas dalam Bab 11 – yang menciptakan lingkungan mikro pro-inflamasi sekaligus immunosupresif. Kerusakan awal dan masif pada sel T CD4+ mukosa usus (GALT) dalam 2–3 minggu pertama infeksi merupakan kontributor utama pada patogenesis jangka panjang, karena berkaitan dengan kerusakan barier mukosa (Bab 20) yang memicu translokasi mikrobial (Chinen dan Shearer, 2010).

Perjalanan penyakit HIV dibagi menjadi tiga fase klinis: (1) Infeksi primer/akut (2–4 minggu): viremia tinggi, sindrom mononukleosis-like, penurunan CD4+ sementara; (2) Fase laten/kronik (bertahun-tahun): penurunan CD4+ bertahap rata-rata ~50–100 sel/ μ L/tahun, umumnya asimtomatis namun virus terus bereplikasi; dan (3) AIDS: didefinisikan sebagai CD4+ < 200 sel/ μ L, atau proporsi CD4+ < 14%, atau terdapatnya kondisi AIDS-defining. Dengan Antiretroviral Therapy (ART) yang efektif, progresivitas ke AIDS dapat dicegah dan harapan hidup mendekati populasi umum.

Infeksi oportunistik AIDS meliputi *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP, khas CD4 < 200 sel/ μ L), toksoplasmosis otak (CD4 < 100), infeksi *Mycobacterium avium* complex (MAC, CD4 < 50), retinitis CMV, dan kriptokokal meningitis. Keganasan AIDS-defining mencakup sarkoma Kaposi (reaktivasi HHV-8) dan limfoma non-Hodgkin. Peningkatan risiko keganasan pada HIV berkaitan dengan immunosurveilans tumor yang terganggu, sebagaimana dibahas dalam Bab 14 (Imunologi Tumor) (Grulich et al., 2007).

Indikasi Profilaksis Infeksi Oportunistik pada HIV

Berdasarkan nilai CD4+ count, panduan DHHS 2023 merekomendasikan:

CD4+ < 200 sel/ μ L: Mulai profilaksis PCP dengan TMP-SMX (kotrimoksazol) 1 tablet DS per hari atau 3 $\times$ /minggu

CD4+ < 100 sel/μL: Tambahkan profilaksis toksoplasmosis (dosis TMP-SMX sama) – jika IgG anti-Toxoplasma reaktif
CD4+ < 50 sel/μL: Pertimbangkan profilaksis MAC (azitromisin 1.200 mg/minggu) jika ART belum dimulai
Profilaksis DAPAT DIHENTIKAN jika CD4+ sustain > 200 sel/μL selama ≥ 3 bulan dengan ART
Sumber: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines (2023).

2. Etiologi Lain Imunodefisiensi Sekunder

Selain HIV, berbagai kondisi klinis dapat menyebabkan imunodefisiensi sekunder melalui mekanisme yang berbeda, seringkali tumpang tindih dengan konsep sitokin, regulasi imun, dan imunitas bawaan. Tabel 13.4 merangkum etiologi, mekanisme imunologik, dan implikasi klinis utama IDS non-HIV.

Tabel 13.4 Etiologi, Mekanisme Imunologik, dan Implikasi Klinis Imunodefisiensi Sekunder

Etiologi Sekunder	Mekanisme Imunologik Utama	Komponen Imun Terdampak	Manifestasi Klinis Khas
HIV/AIDS	Deplesi CD4+ T sel via lisis langsung, apoptosis, CTL; kerusakan GALT; aktivasi imun kronik	CD4+ T sel, NK sel, makrofag, sel dendritik; kerusakan imunitas mukosa	Infeksi oportunistik (PCP, toksoplasmosis, CMV, MAC); sarkoma Kaposi; limfoma non-Hodgkin
Keganasan Hematologi (CLL, mieloma multipel, limfoma)	Pendesakan sel B normal → hipogammaglobulinemia; disfungsi limfosit T; supresi sumsum tulang	Sel B dan imunoglobulin (CLL, mieloma); semua lini (lintasan lanjut)	Infeksi pneumokok, H. influenzae; reaktivasi VZV; PML (limfoma dengan rituximab)
Kortikosteroid sistemik & imunosupresan (MTX, AZA, MMF, siklofosamid)	Apoptosis limfosit; hambatan transkripsi sitokin pro-inflamasi; defek kemotaksis neutrofil	Limfosit T dan B; netrofil fungsional; monosit/makrofag	PCP; mukormikosis; CMV invasif; reaktivasi TB; infeksi Nocardia

Etiologi Sekunder	Mekanisme Imunologik Utama	Komponen Imun Terdampak	Manifestasi Klinis Khas
Biologik anti-TNF (infliximab, adalimumab)	Netral TNF- α $\rightarrow$ gangguan granuloma; supresi imunitas seluler lokal	Makrofag; imunitas granulomatosa; sel T CD4+ helper-1	Reaktivasi TB (laten $\rightarrow$ aktif); infeksi jamur endemik; listeriosis
Malnutrisi Protein-Energi	Atrofi timus; penurunan produksi sitokin; gangguan fagositosis	Limfosit T CD4+; komplemen; fungsi neutrofil	Infeksi rekuren; respons vaksin buruk; reaktivasi CMV/EBV
Diabetes Mellitus	Glikasi reseptor Fc dan komplemen; kerusakan fungsi kemotaksis neutrofil; neuropati $\rightarrow$ barrier kulit rusak	Neutrofil, makrofag, sel T; komplemen	Infeksi kulit/kaki; TBC; mukormikosis rinosinusal; IVT
Pasca-Splenektomi / Asplenia Fungsional	Hilangnya filtrasi antigen + produksi IgM awal; hilangnya marginal zone B cells	Sel B memori marginal zone; komplemen alternatif; IgM spesifik	OPSI (Overwhelming Post-Splenectomy Infection): meningokokus, pneumokokus, H. influenzae
Radioterapi / Kemoterapi Sitotoksik	Mielosupresi; limfopenia berat; kerusakan barier mukosa; hipogammaglobulinemia	Semua lini sel imun; neutropenia dominan akut	Neutropenia febris; infeksi fungi invasif; sepsis gram-negatif
Sindrom Nefrotik	Kehilangan Ig (IgG) dan komplemen (C3, C4) melalui urin; catabolism Ig meningkat	Imunoglobulin IgG; komplemen C3; faktor B	Infeksi Streptococcus pneumoniae; selulitis berulang

Sumber: Diadaptasi dari Chinen dan Shearer (2010), Kumar et al. (2020), dan Abbas et al. (2022).

GALT = *Gut-Associated Lymphoid Tissue*; OPSI = *Overwhelming Post-Splenectomy Infection*; CLL = *Chronic Lymphocytic Leukemia*; PML = *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*.

Keganasan hematologi seperti CLL, mieloma multipel, dan limfoma menyebabkan hipogammaglobulinemia karena pendesakan klon sel B normal. Kortikosteroid sistemik dan imunosupresan (metotreksat, azatioprin, mikofenolat, siklofosamid) menyebabkan imunodefisiensi iatrogenik

melalui apoptosis limfosit dan hambatan transkripsi sitokin. Biologik anti-TNF dan anti-CD20 (rituximab) menimbulkan defisiensi spesifik yang berkaitan dengan mekanisme aksi molekuler mereka. Malnutrisi protein-energi menyebabkan atrofi timus, gangguan produksi sitokin, dan disfungsi neutrofil, sehingga menjadi kontributor penting kematian akibat infeksi di negara berkembang (Kumar et al., 2020; Abbas et al., 2022).

E. Pendekatan Diagnostik Immunodefisiensi

1. Skrining Klinis: Warning Signs dan Anamnesis

Diagnosis imunodefisiensi — baik primer maupun sekunder — dimulai dari kecurigaan klinis yang tinggi. Jeffrey Modell Foundation dan ESID telah mengembangkan sepuluh tanda peringatan IDP (Kotak Klinis 17.1). Informasi anamnesis yang kritis mencakup: usia onset infeksi pertama, jenis organisme penyebab (bakteri berkapsul vs. oportunistik vs. katalase-positif), riwayat keluarga IDP, riwayat penanaman donor darah atau transplantasi, penggunaan obat-obatan immunosupresif, dan faktor risiko HIV (Bonilla et al., 2015).

Pola infeksi memberikan petunjuk komponen imun yang terdampak: infeksi bakteri berkapsul berulang → defisiensi antibodi atau komplemen; infeksi oportunistik (PCP, CMV, kandidiasis invasif) → defisiensi sel T; infeksi katalase-positif atau *Aspergillus* → defek fagosit; infeksi *Neisseria* berulang → defisiensi komplemen terminal. Pendekatan ini terintegrasi dengan pemahaman tentang respons imun terhadap berbagai patogen.

2. Algoritma Pemeriksaan Laboratorium

Evaluasi diagnostik imunodefisiensi mengikuti pendekatan bertahap (tier-based) dari skrining dasar hingga konfirmasi molekuler. Pemeriksaan ini berkaitan erat dengan Immunodiagnostik dan Teknik Laboratorium Immunologi yang membahas prinsip-prinsip teknis berbagai metode imunologik

Tabel 13.5 Algoritma Diagnostik Bertahap untuk Imunodefisiensi (Tingkat 1–3)

Tingkat	Pemeriksaan	Parameter Kunci	Nilai Kritis / Interpretasi	Indikasi Utama
Tingkat 1 (Skrining)	CBC + Diferensial Leukosit	Hitung limfosit absolut, neutrofil	Limfosit < 1.500/ μ L (dewasa) atau < 2.500/ μ L (bayi) = curiga SCID	Semua kecurigaan IDP / IDS
Tingkat 1	Kadar Immunoglobulin Serum	IgG, IgA, IgM, IgE	IgG < 200 mg/dL = agammaglobulinemia; < 500 mg/dL = hipogammaglobulinemia	Curiga defisiensi antibodi
Tingkat 1	Antibodi spesifik pasca-vaksinasi	Anti-tetanus toksoid, anti-pneumokok	Respons < 4 $\times$ baseline = disfungsi sel B fungsional	Konfirmasi CVID
Tingkat 2 (Lanjutan)	Flow Cytometry Limfosit	CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD56+CD16+ (NK)	T ⁺ B ⁺ NK ⁻ = SCID-X1/JAK3; T ⁺ B ⁺ NK ⁻ = ADA; CD4 < 200 = AIDS	Tipifikasi IDP; monitoring HIV
Tingkat 2	Proliferasi Limfosit (PHA, ConA, anti-CD3)	Stimulation Index (SI)	SI < 10% normal = defek sel T berat (SCID, DiGeorge)	Defisiensi sel T
Tingkat 2	TREC & KREC (Dried Blood Spot / Newborn Screen)	T-cell receptor excision circles; kappa KREC	TREC rendah/tidak ada = sel T naif berkurang/tidak ada (SCID)	Skrining neonatal SCID
Tingkat 2	Dihydrorhodamine (DHR) / NBT Test	Oksidatif burst neutrofil	Tidak ada burst = CGD; parsial = carrier CGD X-linked	Curiga CGD / LAD
Tingkat 2	CH50 / AH50	Hemolisis 50% total komplemen	CH50 = 0 = defisiensi komplemen terminal atau jalur klasik total	Curiga defisiensi komplemen

Tingkat	Pemeriksaan	Parameter Kunci	Nilai Kritis / Interpretasi	Indikasi Utama
Tingkat 3 (Molekuler)	Sekuensing Gen Spesifik (Sanger / targeted)	BTK, CYBB, RAG1/2, IL2RG, dll.	Identifikasi varian patogenik; konfirmasi diagnosis	Diagnosis definitif IDP
Tingkat 3	NGS Panel IEI / WES / WGS	> 400 gen IEI dalam satu assay	Varian likely pathogenic / pathogenic berdasarkan ACMG criteria	IDP tidak terdiagnosis; fenotipe atipikal

Sumber: Diadaptasi dari Bonilla et al. (2015), Picard et al. (2018), dan Tangye et al. (2022).

CBC = *Complete Blood Count*; PHA = *Phytohemagglutinin*; TREC = *T-Cell Receptor Excision Circles*; KREC = *Kappa-Deleting Recombination Excision Circles*; DHR = *Dihydrorhodamine*; NBT = *Nitroblue Tetrazolium*; WES = *Whole Exome Sequencing*; WGS = *Whole Genome Sequencing*; ACMG = *American College of Medical Genetics*.

Konfirmasi diagnostik molekuler melalui next-generation sequencing (NGS) – baik panel gen IEL, WES, maupun WGS – kini menjadi standar untuk diagnosis definitif IEL. Pemahaman tentang kelainan genetik yang ditemukan harus diinterpretasikan dalam konteks kriteria ACMG untuk klasifikasi varian (likely pathogenic / pathogenic) dan dikaitkan dengan fenotipe klinis dan imunologik yang ada. Konsultasi dengan spesialis imunologi klinis dan genetika medis sangat direkomendasikan untuk kasus-kasus kompleks (Tangye et al., 2022).

F. Tatalaksana Imunodefisiensi

Terdapat tiga unsur pokok dalam penelitian, yaitu Tatalaksana imunodefisiensi bervariasi dari terapi suportif simptomatik hingga koreksi kuratif yang definitif. Perkembangan modalitas terapi – terutama HSCT dan terapi gen – merupakan aplikasi klinis langsung dari penelitian imunologi dasar yang berkaitan dengan Bab 18 (Imunologi Transplantasi) dan Bab 24 (Imunoterapi dan Aplikasi Klinis Imunologi).

Tabel 13.6 Modalitas Terapi Imunodefisiensi: Indikasi, Mekanisme, dan Catatan Klinis

Modalitas Terapi	Indikasi Utama	Mekanisme / Cara Kerja	Catatan Klinis Penting
IVIG (Immunoglobulin Intravena)	XLA, CVID, Hyper-IgM, defisiensi antibodi lain	Suplai IgG poliklonal; opsonisasi; netralisasi patogen; modulasi imun	Dosis 400–600 mg/kgBB tiap 3–4 minggu; target IgG trough ≥ 500–800 mg/dL; monitor infuse-related reactions
SCIG (Immunoglobulin Subkutan)	XLA, CVID; pilihan home therapy	Bioavailabilitas ~ IVIG; kadar IgG lebih stabil; efek samping	Weekly atau biweekly; self-infusion di rumah; lebih

Modalitas Terapi	Indikasi Utama	Mekanisme / Cara Kerja	Catatan Klinis Penting
		sistemik minimal	disukai pasien aktif
HSCT (Transplantasi Sel Punca Hematopoietik)	SCID (semua sub tipe), CGD berat, LAD-1 berat, WAS, sindrom DiGeorge lengkap	Koreksi sistem hematopoietik dengan sel donor normal; pemulihan sel T, B, NK, dan fagosit	Hasil terbaik: usia < 3,5 bulan, sebelum infeksi aktif; MSD > MUD > haploidentical; survival rates > 90% (SCID dini)
Terapi Gen (Lentiviral/ Retroviral)	ADA-SCID (OTL-101, Strimvelis), SCID-X1, CGD, WAS (uji klinis)	Transgen fungsional dimasukkan ke sel punca autologus yang dikoreksi ex vivo; tidak ada risiko GVHD	Disetujui EMA: Strimvelis (ADA-SCID, 2016); OTL-101 superioritasnya terhadap ERT; risiko insertional mutagenesis (retroviral lama) dikurangi oleh SIN-lentiviral
Terapi Pengganti Enzim (ERT)	ADA-SCID (jembatan sebelum HSCT/terapi gen)	Pegademase bovine (PEG-ADA); suplementasi enzim ADA eksogen; detoksifikasi purin	Tidak kuratif; respons parsial; digunakan sebagai bridging therapy
Antibiotik Profilaksis	SCID, CGD, Hyper-IgM, HIV CD4 < 200	TMP-SMX mencegah PCP; itraconazol/vorikonazol mencegah Aspergillus (CGD)	Profilaksis TMP-SMX dimulai segera setelah diagnosis; hentikan setelah imun-rekonstituisasi

Modalitas Terapi	Indikasi Utama	Mekanisme / Cara Kerja	Catatan Klinis Penting
Antiretroviral (ART) untuk HIV	Semua PLWH tanpa memandang CD4+	Kombinasi INSTI + dua NRTI; supresi viral load < 50 kopi/mL; pemulihan CD4+	First-line: dolutegravir/ bicitegravir + TDF/FTC atau TAF/FTC; mulai segera (same-day atau dalam 7 hari)

Sumber: Diadaptasi dari Bonilla et al. (2015), Fischer (2004), Picard et al. (2018), dan DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines (2023). INSTI = *Integrase Strand Transfer Inhibitor*; NRTI = *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*; TDF = *Tenofovir Disoproxil Fumarate*; TAF = *Tenofovir Alafenamide*; FTC = *Emtricitabine*; GVHD = *Graft-Versus-Host Disease*; MSD = *Matched Sibling Donor*; MUD = *Matched Unrelated Donor*.

1. Terapi Penggantian Immunoglobulin (IgRT)

Terapi penggantian imunoglobulin (IgRT) merupakan terapi standar untuk defisiensi antibodi primer. Prinsip kerjanya memanfaatkan IgG poliklonal dari ribuan donor plasma untuk menyediakan antibodi pelindung terhadap berbagai patogen. Dua modalitas yang tersedia adalah IVIG (dosis 400–600 mg/kgBB tiap 3–4 minggu) dan SCIG (dosis ekuivalen, mingguan atau biweekly, dapat dilakukan mandiri di rumah). Target kadar IgG trough adalah $\geq 500\text{--}800\text{ mg/dL}$, disesuaikan secara individual berdasarkan respons klinis (frekuensi infeksi). SCIG memiliki profil farmakokinetik yang lebih stabil dan efek samping sistemik yang lebih rendah dibandingkan IVIG, sehingga lebih disukai untuk pasien yang aktif atau memiliki akses vena yang terbatas (Bonilla et al., 2015).

2. HSCT dan Terapi Gen

HSCT merupakan satu-satunya terapi kuratif untuk sebagian besar IEI berat (SCID, CGD, LAD-1, WAS, DiGeorge lengkap). Prinsip HSCT adalah mengganti sistem hematopoietik yang cacat dengan sel punca donor yang

normal, memungkinkan rekonstitusi imun yang permanen. Tingkat kelangsungan hidup jangka panjang mendekati 90% untuk SCID jika HSCT dilakukan sebelum usia 3,5 bulan dan sebelum onset infeksi aktif. Donor yang paling disukai adalah saudara kandung dengan HLA yang identik (MSD), diikuti donor tidak terkait yang cocok (MUD), dan donor haploidentical (Fischer, 2004; Picard et al., 2018).

Terapi gen merupakan modalitas revolusioner yang memanfaatkan vektor viral (lentiviral atau retroviral) untuk menyisipkan salinan gen yang berfungsi normal ke dalam sel punca hematopoietik autologus pasien (dikoreksi *ex vivo*). Keuntungan utama adalah tidak ada risiko GVHD (karena menggunakan sel autologus), tidak memerlukan donor, dan koreksi permanen. Strimvelis (EMA, 2016) untuk ADA-SCID dan OTL-101 (lentiviral) merupakan produk terapi gen yang telah mendapat persetujuan regulasi. Uji klinis terapi gen untuk SCID-X1 (berbasis SIN-lentiviral), CGD, WAS, dan Beta-thalassemia berat sedang berlangsung dengan hasil yang menjanjikan. Seluruh perkembangan ini merupakan bagian dari imunoterapi berbasis sel yang dibahas dalam Bab 24 (Tangye et al., 2022).

3. Vaksinasi pada Pasien Immunodefisiensi

Vaksinasi pada pasien immunodefisiensi memerlukan pertimbangan khusus. Vaksin hidup yang dilemahkan (BCG, MMR, OPV, varisela, rotavirus) harus dihindari pada pasien SCID dan IEI berat lainnya karena risiko infeksi diseminata dari galur vaksin. Sebaliknya, vaksin inaktif (influenza, pneumokok, meningokok, hepatitis B) dapat diberikan, meskipun respons antibodi mungkin suboptimal. Pada anggota keluarga serumah pasien IEI, vaksinasi lengkap sangat direkomendasikan untuk menciptakan *cocooning immunity* (imunitas kokon). Pasien yang menerima IVIG teratur umumnya memiliki titer antibodi protektif terhadap patogen-patogen yang tercakup dalam pool immunoglobulin donor (Bonilla et al., 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2022) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Bonilla, F.A., Khan, D.A., Ballas, Z.K., Chinen, J., Frank, M.M., Hsu, J.T., Keller, M., Kobrynski, L.J., Komarow, H.D., Mazer, B., Nelson, R.P., Orange, J.S., Routes, J.M., Shearer, W.T., Sorensen, R.U., Verbsky, J.W., Bernstein, D.I., Blessing-Moore, J., Lang, D., Nicklas, R.A., Oppenheimer, J., Portnoy, J.M., Randolph, C.R., Schuller, D., Spector, S.L., Tilles, S. and Wallace, D. (2015) 'Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5), pp. 1186–1205.e78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
- Bousfiha, A., Moundir, A., Tangye, S.G., Picard, C., Shahrooei, M., Aghamohammadi, A., Al-Herz, W., Bousfiha, A.A., Bustamante, J., Casanova, J.L., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Fieschi, C., Hammarström, L., Holland, S.M., Locatelli, F., Lugo-Reyes, S.O., Meyts, I., Moens, L., Morio, T., Mustillo, P., Notarangelo, L.D., Ochs, H.D., Oliveira, J.B., Puel, A., Qasim, W., Rezaei, N., Sullivan, K.E., Wolska-Kuśnier, B., Yee, C., Yong, P.F.K., Zhang, S.Y. and Zerbe, C.S. (2022) 'The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity', *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), pp. 1508–1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
- Chapel, H. and Cunningham-Rundles, C. (2009) 'Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions', *British Journal of Haematology*, 145(6), pp. 709–727. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x.

- Chinen, J. and Shearer, W.T. (2010) 'Secondary immunodeficiencies, including HIV infection', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), pp. S195-S203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
- Cunningham-Rundles, C. (2012) 'The many faces of common variable immunodeficiency', *Hematology, American Society of Hematology Education Program*, 2012(1), pp. 301-305. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.301.
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2023) *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv> (Accessed: 10 April 2025).
- Fischer, A. (2004) 'Human primary immunodeficiency diseases: a perspective', *Nature Immunology*, 5(1), pp. 23-30. doi: 10.1038/ni1023.
- Grimbacher, B., Belohradsky, B.H. and Holland, S.M. (2010) 'Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases', *Allergy*, 65(11), pp. 1411-1419. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02455.x.
- Grulich, A.E., van Leeuwen, M.T., Falster, M.O. and Vajdic, C.M. (2007) 'Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis', *The Lancet*, 370(9581), pp. 59-67. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
- Holland, S.M. (2010) 'Chronic granulomatous disease', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 38(1), pp. 3-10. doi: 10.1007/s12016-009-8136-z.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023) *Laporan Perkembangan HIV/AIDS dan Penyakit Infeksi Menular Seksual Triwulan III Tahun 2023*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2020) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Lindegren, M.L., Kobrynski, L., Rasmussen, S.A., Moore, C.A., Grosse, S.D., Vanderford, M.L., Khoury, M.J. and Boyle, C.A. (2004) 'Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders', *MMWR Recommendations and Reports*, 53(RR-1), pp. 1-29.
- McCusker, C. and Warrington, R. (2011) 'Primary immunodeficiency', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 7(Suppl 1), p. S11. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S11.
- Notarangelo, L.D. (2010) 'Primary immunodeficiencies', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), pp. S182-S194. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053.
- Picard, C., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J.L., Chatila, T., Conley, M.E., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Holland, S.M., Klein, C., Nonoyama, S., Ochs, H.D., Oksenhendler, E., Puck, J.M., Torgerson, T.R., Veys, P. and Sullivan, K.E. (2018) 'International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity', *Journal of Clinical Immunology*, 38(1), pp. 96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
- Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J.L., Holland, S.M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H.D., Oksenhendler, E., Picard, C., Puck, J., Torgerson, T.R., Casanova, J.L. and Sullivan, K.E. (2022) 'Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee', *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), pp. 1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

UNAIDS (2024) Global HIV and AIDS Statistics – Fact Sheet. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Accessed: 10 April 2025).

Yel, L. (2010) 'Selective IgA deficiency', *Journal of Clinical Immunology*, 30(1), pp. 10–16. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.

BAB 14

IMUNOLOGI TRANSPLANTASI DAN PENOLAKAN JARINGAN

Dian Hastari Ningrum, S.Tr.Kes., M.K.M

A. Pendahuluan

Perkembangan ilmu kedokteran modern telah menjadikan transplantasi organ dan jaringan sebagai terapi definitif bagi berbagai penyakit terminal, seperti gagal ginjal, gagal hati, gagal jantung, serta kerusakan jaringan akibat trauma maupun kelainan kongenital. Transplantasi merupakan prosedur pemindahan sel, jaringan, atau organ dari donor ke resipien untuk menggantikan fungsi biologis yang hilang. Keberhasilan transplantasi tidak hanya ditentukan oleh teknik pembedahan, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh respons imun tubuh penerima terhadap antigen donor (Abbas et al., 2021).

Imunologi transplantasi mempelajari interaksi antara sistem imun resipien dengan jaringan donor, termasuk pengenalan antigen, aktivasi sel imun, produksi sitokin, hingga destruksi graft. Secara imunologis, respons transplantasi melibatkan imunitas innate dan imunitas adaptif. Imunitas innate merupakan respons awal yang dipicu oleh cedera jaringan dan pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yang mengaktivasi makrofag, neutrofil, sel dendritik, serta sistem komplemen sehingga memicu inflamasi awal. Sementara itu, imunitas adaptif melibatkan aktivasi limfosit T dan limfosit B yang spesifik terhadap antigen donor. Limfosit T berperan dalam penolakan seluler melalui produksi sitokin dan aktivitas sitotoksik, sedangkan limfosit B menghasilkan antibodi spesifik donor yang berperan dalam penolakan humoral

(Halloran, 2021; Nankivell & Kuypers, 2020; Tullius & Rabb, 2020).

B. Jenis-Jenis Transplantasi

Dalam imunologi transplantasi, klasifikasi transplantasi berdasarkan hubungan genetik antara donor dan resipien penting karena menentukan tingkat imunogenisitas dan risiko penolakan jaringan. Secara umum, transplantasi dibagi menjadi *autograft*, *isograft*, *allograft*, dan *xenograft* (Murphy & Weaver, 2022).

1. Autograft (Autotransplantasi)

Autograft merupakan transplantasi jaringan atau organ dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lain pada individu yang sama. Karena antigen permukaan sel identik, jenis transplantasi ini tidak menimbulkan respons imun maupun penolakan jaringan. Autograft banyak digunakan pada transplantasi kulit, tulang, pembuluh darah, dan transplantasi sumsum tulang autologus. Keuntungan utamanya adalah tidak memerlukan terapi immunosupresif dan memiliki tingkat keberhasilan tinggi, meskipun ketersediaan jaringan donor terbatas (Abbas et al., 2021).

2. Isograft (Syngeneic Transplantation)

Isograft adalah transplantasi antara dua individu yang identik secara genetik, seperti kembar monozygot. Karena molekul Human Leukocyte Antigen donor dan resipien hampir sama, respons imun yang terjadi sangat minimal. Contohnya adalah transplantasi ginjal atau transplantasi sel punca hematopoietik antar saudara kembar identik, dengan kebutuhan terapi immunosupresif yang lebih rendah dibandingkan allograft (Halloran, 2021).

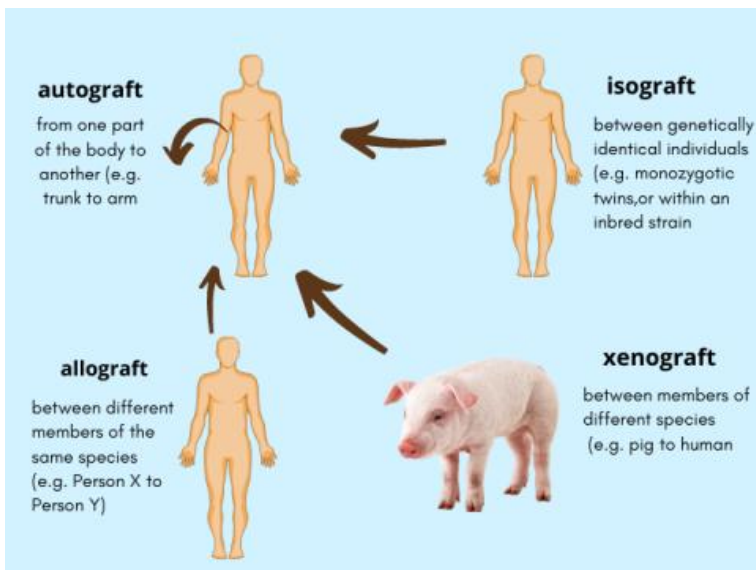
3. Allograft (Allotransplantasi)

Allograft merupakan transplantasi antara dua individu berbeda dalam spesies yang sama dan merupakan jenis transplantasi yang paling sering dilakukan pada manusia. Contohnya meliputi transplantasi ginjal, hati, jantung, paru, kornea, dan sumsum tulang. Karena adanya

perbedaan antigen histokompatibilitas, terutama HLA, allograft memiliki risiko tinggi mengalami penolakan imunologis sehingga memerlukan pemeriksaan HLA typing, crossmatch, deteksi donor-specific antibody (DSA), serta terapi immunosupresif jangka panjang. Lebih dari 90% transplantasi organ solid pada manusia termasuk kategori ini (Loupy & Lefaucheur, 2021).

4. Xenograft (Xenotransplantasi)

Xenograft adalah transplantasi antara donor dan resipien dari spesies yang berbeda, misalnya dari Pig ke manusia. Organ babi banyak diteliti karena memiliki ukuran anatomis dan fungsi fisiologis yang relatif mirip dengan manusia. Aplikasi xenograft meliputi katup jantung bioprostetik, kulit biologis, dan penelitian transplantasi organ. Namun, jenis ini memiliki tantangan imunologis yang tinggi akibat perbedaan antigen spesies, termasuk antigen α -Gal yang dapat memicu penolakan hiperakut melalui aktivasi antibodi alami dan sistem komplemen (Cooper et al., 2023).



Gambar 14.1 Jenis-Jenis Transplantasi Berdasarkan Hubungan Genetik Donor dan Resipien

C. Antigen Histokompatibilitas dan Sistem HLA

Keberhasilan transplantasi organ dan jaringan sangat dipengaruhi oleh kesesuaian antigen histokompatibilitas antara donor dan resipien. Antigen histokompatibilitas merupakan molekul permukaan sel yang membedakan sel tubuh sendiri (*self*) dengan sel asing (*non-self*). Pada manusia, sistem antigen histokompatibilitas utama dikenal sebagai Human Leukocyte Antigen, yang merupakan bagian dari *major histocompatibility complex* (MHC) dan berperan penting dalam presentasi antigen kepada limfosit T serta regulasi respons imun terhadap jaringan donor. Gen HLA terletak pada kromosom 6p21.3 dan memiliki tingkat polimorfisme yang sangat tinggi, sehingga kecocokan sempurna antara donor dan resipien relatif jarang ditemukan, kecuali pada saudara kandung atau kembar identik (Abbas et al., 2021; Robinson et al., 2020).

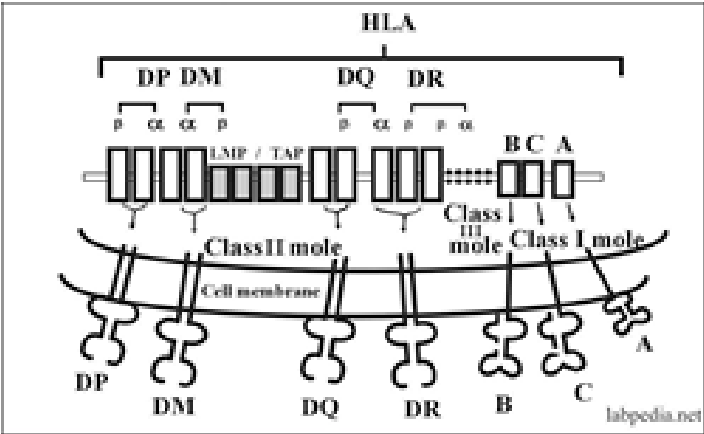
1. Histokompatibilitas

Histokompatibilitas adalah tingkat kesesuaian antigenik antara donor dan resipien yang menentukan diterima atau ditolaknya jaringan donor oleh sistem imun penerima. Semakin tinggi kesesuaian antigen, semakin rendah risiko penolakan graft. Konsep ini menjadi dasar pemeriksaan kompatibilitas sebelum transplantasi organ maupun transplantasi sel punca. Antigen histokompatibilitas dibagi menjadi *major histocompatibility antigens* yang berkaitan langsung dengan sistem HLA dan menjadi faktor utama kompatibilitas, serta *minor histocompatibility antigens* yang merupakan antigen non-HLA namun tetap dapat memicu respons imun, terutama pada penolakan kronik dan komplikasi *graft-versus-host disease* (GVHD) (Spierings, 2020).

2. Struktur dan Organisasi Sistem HLA

Sistem HLA terdiri atas kelompok gen yang mengkode glikoprotein membran dan dibagi menjadi tiga kelas utama. HLA kelas I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) diekspresikan pada hampir seluruh sel berinti dan berfungsi menyajikan antigen intraseluler kepada limfosit T sitotoksik (CD8⁺);

ketidakcocokan pada kelas ini dapat memicu destruksi langsung terhadap sel donor. HLA kelas II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) diekspresikan pada *antigen-presenting cells* (APC) dan menyajikan antigen ekstraseluler kepada limfosit T helper (CD4⁺), sehingga berperan dalam aktivasi sitokin, proliferasi limfosit B, dan pembentukan antibodi. Ketidakcocokan terutama pada HLA-DR berkaitan erat dengan peningkatan risiko penolakan akut. Sementara itu, **HLA kelas III** tidak berperan langsung dalam presentasi antigen, tetapi mengkode protein imunologis seperti komponen komplemen, TNF- α , dan *heat shock proteins* yang berkontribusi pada inflamasi dan kerusakan graft (Murphy and (Murphy & Weaver, 2022; Parham, 2021; Wiebe & Nickerson, 2021).



Gambar 14.2 Struktur HLA

3. Polimorfisme HLA

Polimorfisme Human Leukocyte Antigen memiliki implikasi klinis penting dalam transplantasi karena tingginya variasi genetik antarindividu menyebabkan peluang mendapatkan donor yang kompatibel menjadi lebih rendah. Perbedaan alel HLA dapat meningkatkan *alloreactivity*, yaitu respons imun resipien terhadap antigen donor, sehingga memperbesar risiko penolakan graft. Tingkat ketidakcocokan HLA juga berpengaruh terhadap *outcome* transplantasi, di

mana *mismatch* pada alel tertentu, terutama HLA-A, HLA-B, dan HLA-DR, berkorelasi dengan peningkatan risiko penolakan akut, penolakan kronik, serta penurunan *survival* graft jangka panjang, khususnya pada transplantasi ginjal.

4. Mekanisme Pengenalan HLA oleh Sistem Imun

Dalam proses transplantasi, sistem imun penerima dapat mengenali molekul HLA donor melalui tiga jalur utama, yaitu *direct recognition*, *indirect recognition*, dan *semi-direct recognition*. Pada *direct recognition*, limfosit T mengenali molekul HLA donor secara langsung yang dipresentasikan oleh *antigen-presenting cells* (APC) donor, sehingga jalur ini dominan pada fase awal transplantasi dan berperan pada penolakan akut. Pada *indirect recognition*, antigen HLA donor diproses terlebih dahulu oleh APC resipien sebelum dipresentasikan kepada limfosit T, sehingga lebih berperan dalam penolakan kronik. Sementara itu, *semi-direct recognition* terjadi ketika APC resipien memperoleh molekul HLA donor melalui transfer membran (*cross-dressing*) dan menyajikannya kembali kepada limfosit T, yang berkontribusi terhadap aktivasi imun yang persisten setelah transplantasi (Benichou et al., 2021).

D. Mekanisme Pengenalan Alloantigen

Salah satu proses imunologis utama dalam transplantasi adalah kemampuan sistem imun resipien mengenali antigen donor atau alloantigen. Alloantigen umumnya berupa molekul Human Leukocyte Antigen donor yang diekspresikan pada permukaan sel graft. Proses pengenalan ini melibatkan interaksi antara antigen-presenting cells (APC), molekul HLA, T-cell receptor (TCR), molekul ko-stimulator, dan sitokin yang memicu aktivasi respons imun seluler maupun humoral terhadap graft (Abbas et al., 2021; Halloran, 2021).

Secara imunologis, pengenalan alloantigen berlangsung melalui tiga jalur utama, yaitu:

1. Direct Allorecognition (Pengenalan Langsung)

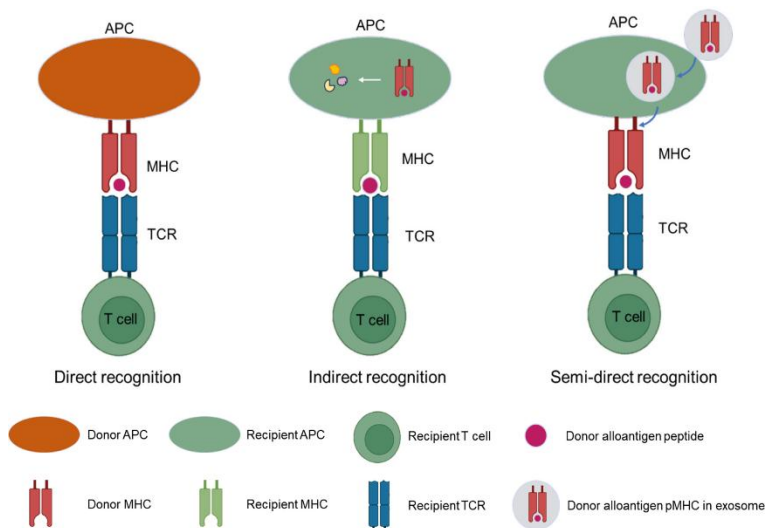
Direct allorecognition, limfosit T resipien mengenali molekul HLA donor secara langsung yang dipresentasikan oleh APC donor (*passenger leukocytes*), terutama sel dendritik. Jalur ini sangat imunogenik, dominan pada fase awal pascatransplantasi, dan berperan utama dalam terjadinya penolakan akut (Murphy & Weaver, 2022).

2. Indirect Allorecognition (Pengenalan Tidak Langsung)

Indirect allorecognition, antigen atau protein donor terlebih dahulu diproses oleh APC resipien, kemudian dipresentasikan melalui HLA kelas II kepada limfosit T helper (CD4⁺). Aktivasi jalur ini memicu produksi sitokin proinflamasi, aktivasi makrofag dan fibroblas, serta berkontribusi terhadap fibrosis graft dan penolakan kronik. Karena jumlah APC donor menurun seiring waktu, jalur ini menjadi dominan pada fase kronik (Loupy & Lefaucheur, 2021).

3. Semi-direct Allorecognition

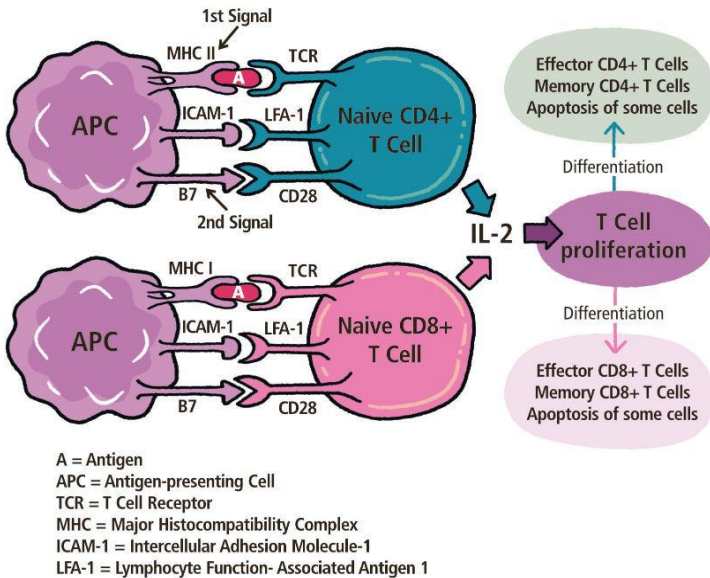
Semi-direct allorecognition merupakan mekanisme yang menghubungkan jalur *direct* dan *indirect*. Pada mekanisme ini, APC resipien memperoleh molekul HLA donor secara utuh melalui transfer membran (*cross-dressing*), *trogocytosis*, atau eksosom, kemudian menyajikannya kembali kepada limfosit T. Jalur ini memungkinkan aktivasi sistem imun tetap berlangsung meskipun APC donor telah berkurang, sehingga berkontribusi terhadap respons alloimun persisten dan kerusakan graft jangka Panjang (Benichou et al., 2021).



Gambar 14.3 Mekanisme Direct, Indirect, dan Semi-direct Allorecognition

Terlepas dari jalur pengenalan alloantigen yang terjadi, aktivasi limfosit T memerlukan tiga sinyal utama agar respons imun terhadap graft berlangsung optimal. Sinyal pertama adalah pengenalan antigen, yaitu interaksi antara *T-cell receptor* (TCR) dengan kompleks peptida-Human Leukocyte Antigen yang dipresentasikan oleh *antigen-presenting cells* (APC). Sinyal kedua berupa ko-stimulasi melalui interaksi molekul seperti CD28 dengan CD80/CD86 serta CD40 dengan CD40L yang memperkuat aktivasi sel T. Sinyal ketiga adalah stimulasi sitokin yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup limfosit T menjadi sel efektor yang berkontribusi pada respons imun terhadap graft (Abbas et al., 2021).

T CELL ACTIVATION



Gambar 14.4 Aktivasi Limfosit T

Setelah aktivasi, limfosit T akan berdiferensiasi menjadi beberapa subpopulasi efektor yang menentukan jenis dan intensitas respons imun terhadap graft. T helper 1 (Th1) menghasilkan IFN- γ dan IL-2 yang mengaktivasi makrofag dan berperan pada penolakan seluler. T helper 2 (Th2) menghasilkan IL-4, IL-5, dan IL-13 yang mendukung aktivasi limfosit B dan produksi antibodi, sedangkan T helper 17 (Th17) menghasilkan IL-17 yang berperan dalam inflamasi kronik dan kerusakan jaringan jangka panjang. Selain itu, cytotoxic T cells (CD8⁺) menghancurkan sel donor secara langsung melalui pelepasan perforin, granzyme, dan jalur Fas-Fas ligand, sedangkan follicular helper T cells (Tfh) mengaktivasi limfosit B untuk menghasilkan *donor-specific antibody* (DSA) (Sanchez-Fueyo & Whitehouse, 2020).

Selain respons seluler, pengenalan alloantigen juga mengaktivasi limfosit B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan DSA terhadap antigen Human Leukocyte Antigen donor. DSA dapat berikatan dengan sel endotel graft,

mengaktivasi sistem komplemen, menyebabkan cedera vaskular, mikroinflamasi, trombosis, serta penurunan perfusi yang berujung pada disfungsi graft. Oleh karena itu, *antibody-mediated rejection* (AMR) yang dimediasi oleh DSA merupakan salah satu penyebab utama kehilangan graft jangka panjang pada pasien transplantasi (Loupy & Lefaucheur, 2021).

E. Mekanisme Efektor Penolakan Jaringan

Setelah alloantigen dikenali dan sistem imun teraktivasi, tubuh resipien akan mengaktifkan berbagai mekanisme efektor untuk mengeliminasi jaringan donor yang dianggap asing. Proses ini melibatkan limfosit T, limfosit B, antibodi, sistem komplemen, sel fagosit, sel *natural killer* (NK), mediator inflamasi, serta endotel vaskular graft yang dapat menyebabkan inflamasi, kerusakan seluler, trombosis, fibrosis, hingga kegagalan graft permanen (Abbas et al., 2021). Secara klinis, penolakan transplantasi dibagi menjadi penolakan hiperakut, akut, dan kronik.

1. Penolakan Hiperakut (*Hyperacute Rejection*)

Penolakan hiperakut terjadi dalam hitungan menit hingga beberapa jam setelah transplantasi akibat adanya *preformed antibodies* terhadap antigen donor, terutama antigen ABO atau molekul Human Leukocyte Antigen donor. Antibodi IgG atau IgM yang telah terbentuk sebelumnya akan berikatan dengan endotel graft dan mengaktivasi sistem komplemen, sehingga menyebabkan kerusakan endotel, aktivasi koagulasi, trombosis mikrovaskular, iskemia, dan nekrosis jaringan. Secara klinis, graft tampak pucat, sianotik, edema, dan gagal berfungsi segera setelah transplantasi. Karena kerusakan bersifat cepat dan irreversibel, graft umumnya harus segera dieksplantasi (Loupy & Lefaucheur, 2021; Nankivell & Kuypers, 2020).

2. Penolakan akut (*acute rejection*)

Penolakan akut umumnya terjadi dalam beberapa hari hingga bulan setelah transplantasi dan merupakan bentuk penolakan yang paling sering ditemukan pada transplantasi

organ solid. Penolakan ini dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu *cell-mediated rejection* dan *antibody-mediated rejection* (AMR). Pada *cell-mediated rejection*, limfosit T CD4⁺ menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-2, IFN- γ , dan TNF- α yang mengaktivasi makrofag, sedangkan limfosit T CD8⁺ secara langsung menghancurkan sel donor melalui pelepasan perforin, granzyme, dan jalur Fas-Fas ligand. Proses ini menyebabkan infiltrasi sel inflamasi, edema interstisial, nekrosis parenkim, dan vaskulitis yang berujung pada penurunan fungsi graft (Murphy & Weaver, 2022).

Antibody-mediated rejection (AMR) terjadi akibat terbentuknya *donor-specific antibody* (DSA) yang menargetkan molekul Human Leukocyte Antigen donor pada sel endotel graft. Ikatan DSA dengan antigen donor mengaktivasi sistem komplemen dan menghasilkan fragmen seperti C4d dan C3d, yang menyebabkan cedera endotel, inflamasi mikrovaskular, aktivasi trombosit, dan gangguan perfusi jaringan graft. Secara klinis, diagnosis AMR didukung oleh ditemukannya DSA positif, deposisi C4d pada biopsi graft, serta peningkatan *donor-derived cell-free DNA*. Pemeriksaan DSA umumnya dilakukan dengan metode *Luminex assay* yang memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi antibodi anti-HLA spesifik donor (Loupy & Lefaucheur, 2021).

3. Penolakan kronik (*chronic rejection*)

Penolakan kronik merupakan penyebab utama kehilangan graft jangka panjang dan berkembang secara perlahan selama bulan hingga bertahun-tahun setelah transplantasi. Mekanisme ini melibatkan interaksi antara respons imun seluler, antibodi terhadap donor, inflamasi persisten, dan *vascular remodeling*. Cedera endotel kronik akibat paparan DSA dan aktivasi komplemen memicu aktivasi fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler, proliferasi sel otot polos vaskular, serta penebalan intima pembuluh darah. Proses ini menyebabkan iskemia kronik, fibrosis progresif, atrofi parenkim, dan penurunan fungsi graft secara

bertahap hingga terjadi kegagalan organ (Wiebe & Nickerson, 2021).

Sistem komplemen memiliki peran penting terutama pada penolakan hiperakut dan AMR. Aktivasi jalur klasik oleh ikatan antibodi terhadap antigen donor melibatkan komponen seperti C1q, C3, C4d, dan kompleks terminal C5b-9 (*membrane attack complex*), yang menyebabkan inflamasi vaskular, kerusakan endotel, peningkatan permeabilitas, dan lisis sel graft. Di antara komponen tersebut, C4d merupakan biomarker penting dalam diagnosis AMR karena deposisinya pada endotel graft menunjukkan aktivasi komplemen yang dimediasi antibodi terhadap donor (Loupy & Lefaucheur, 2021).

Selain limfosit T dan limfosit B, berbagai sel efektor lain juga berperan dalam penolakan graft. Sel *natural killer* (NK) berkontribusi melalui mekanisme *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) dan produksi IFN- γ yang memperkuat respons inflamasi. Makrofag menghasilkan mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan jaringan dan fibrosis, sedangkan neutrofil berperan pada fase inflamasi akut melalui pelepasan enzim proteolitik dan mediator inflamasi. Selain itu, sel dendritik mempertahankan stimulasi antigenik dengan terus mempresentasikan antigen donor kepada limfosit T, sehingga respons imun terhadap graft dapat berlangsung secara persisten (Valujskikh & Baldwin, 2020).

Manifestasi klinis penolakan transplantasi bervariasi sesuai organ yang ditransplantasikan. Pada transplantasi ginjal, penolakan umumnya ditandai dengan peningkatan kreatinin serum, oliguria, dan edema. Pada transplantasi hati, manifestasi yang sering ditemukan berupa peningkatan enzim hati (AST, ALT) dan ikterus. Pada transplantasi jantung, penolakan dapat menyebabkan penurunan curah jantung, gangguan kontraktilitas, dan aritmia, sedangkan pada transplantasi paru biasanya ditandai dengan

penurunan kapasitas respirasi dan gangguan fungsi paru progresif.

F. Peran Sel Imun dalam Penolakan Transplantasi

Sel imun yang berperan dalam penolakan transplantasi meliputi:

1. Limfosit T sebagai Mediator Utama Penolakan

Limfosit T merupakan mediator utama *cell-mediated rejection*. Aktivasi terjadi melalui pengenalan antigen donor oleh *T-cell receptor* (TCR) terhadap molekul Human Leukocyte Antigen donor, kemudian diikuti ekspansi klonal dan diferensiasi menjadi sel efektor (Murphy & Weaver, 2022).

- a. Limfosit T helper ($CD4^+$) berperan sebagai regulator utama respons imun terhadap graft dengan mengenali antigen donor melalui HLA kelas II pada *antigen-presenting cells* (APC). Setelah aktivasi, sel ini menghasilkan sitokin seperti IL-2, IFN- γ , TNF- α , dan IL-17 yang berperan dalam proliferasi limfosit, aktivasi makrofag, serta rekrutmen leukosit. Dalam transplantasi, $CD4^+$ berdiferensiasi menjadi Th1 yang berperan pada penolakan seluler akut, Th2 yang menstimulasi limfosit B dan produksi antibodi, serta Th17 yang berperan dalam inflamasi kronik, rekrutmen neutrofil, dan fibrosis graft. Peningkatan aktivitas Th17 berhubungan dengan penurunan *survival* graft jangka panjang (Sanchez-Fueyo & Whitehouse, 2020; Valujskikh & Baldwin, 2020).
- b. Limfosit T sitotoksik ($CD8^+$) merupakan sel efektor utama yang secara langsung menghancurkan sel donor melalui pengenalan antigen pada HLA kelas I. Mekanisme sitotoksiknya berlangsung melalui jalur perforin-granzyme yang menginduksi apoptosis sel target, serta jalur Fas-Fas ligand (Fas-FasL) yang mengaktivasi *caspase-mediated apoptosis*. Selain itu, sel $CD8^+$ juga menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ dan TNF- α yang memperkuat inflamasi dan memperberat kerusakan graft. Oleh karena itu, $CD8^+$ memiliki peran

sentral dalam penolakan seluler akut (Murphy & Weaver, 2022).

2. Limfosit B dalam Penolakan Humoral

Limfosit B berperan penting dalam *antibody-mediated rejection* (AMR) melalui pengenalan antigen donor بواسطة *B-cell receptor* (BCR) dan bantuan dari *follicular helper T cells* (Tfh). Setelah aktivasi, limfosit B mengalami proliferasi, *class switching*, dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan *donor-specific antibody* (DSA) terhadap molekul Human Leukocyte Antigen donor. DSA dapat mengaktivasi sistem komplemen, menyebabkan cedera endotel, trombosis mikrovaskular, inflamasi kronik, dan fibrosis graft. Oleh karena itu, limfosit B dan DSA memiliki peran sentral dalam patogenesis AMR dan keberlangsungan graft jangka Panjang (Loupy & Lefaucheur, 2021).

3. Sel Plasma

Sel plasma merupakan bentuk terminal diferensiasi limfosit B yang menghasilkan antibodi dalam jumlah besar, seperti IgG anti-HLA, IgM anti-endotel, dan antibodi terhadap antigen histokompatibilitas minor. Antibodi tersebut dapat mengaktivasi komplemen, menyebabkan cedera endotel, inflamasi mikrovaskular, trombosis, dan fibrosis graft. Sel plasma jangka panjang dapat bertahan selama bertahun-tahun dan terus memproduksi antibodi spesifik donor, sehingga berkontribusi pada penolakan kronik dan penurunan *survival* graft (Wiebe & Nickerson, 2021).

4. Sel Dendritik

Sel dendritik merupakan *antigen-presenting cells* (APC) profesional yang berperan sentral dalam inisiasi respons imun terhadap graft. Sel ini menangkap, memproses, dan mempresentasikan alloantigen kepada limfosit T melalui molekul HLA, serta menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-12, IL-6, dan TNF- α yang memperkuat aktivasi sel T. Dalam transplantasi, sel dendritik donor berperan pada

direct allorecognition, sedangkan sel dendritik resipien berperan pada *indirect allorecognition*, sehingga menjadi penghubung utama antara sistem imun innate dan adaptif dalam proses penolakan transplantasi (Benichou et al., 2021).

5. Makrofag

Makrofag merupakan sel efektor penting dalam penolakan graft pada fase akut maupun kronik. Setelah direkrut ke jaringan transplantasi, makrofag menghasilkan mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, *nitric oxide* (NO), dan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan jaringan dan memperkuat respons imun. Selain melakukan fagositosis, makrofag juga mengaktivasi fibroblas, merangsang deposisi matriks ekstraseluler, serta memicu fibrosis dan *tissue remodeling*. Aktivasi yang persisten berkontribusi terhadap *chronic allograft vasculopathy* dan penurunan fungsi graft jangka Panjang (Halloran, 2021).

6. Sel Natural Killer (NK)

Sel *natural killer* (NK) merupakan bagian dari sistem imun innate yang mampu menghancurkan sel target tanpa sensitisasi sebelumnya. Dalam transplantasi, sel NK berperan melalui mekanisme *missing-self recognition* terhadap penurunan ekspresi molekul Human Leukocyte Antigen kelas I pada sel donor, serta melalui *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) dengan mengenali *donor-specific antibody* (DSA) melalui reseptor Fc (CD16). Selain efek sitotoksik langsung, sel NK juga menghasilkan IFN- γ dan TNF- α yang meningkatkan inflamasi dan memperkuat respons imun adaptif. Oleh karena itu, sel NK berperan pada *antibody-mediated rejection* (AMR) maupun penolakan kronik (Yu et al., 2022).

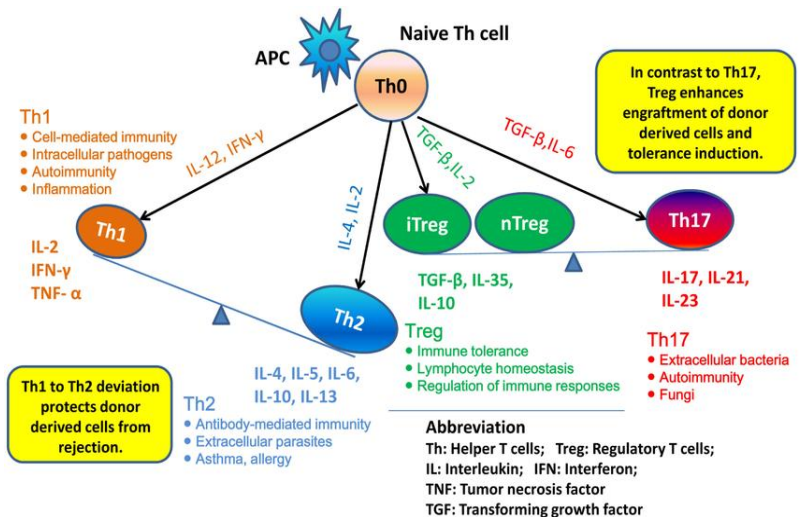
7. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel efektor awal dari sistem imun innate yang cepat direkrut ke jaringan graft saat inflamasi akut. Sel ini berperan melalui fagositosis, degranulasi dengan pelepasan enzim proteolitik seperti elastase dan

mieloperoksidase, serta produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, neutrofil juga membentuk *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) yang dapat memicu cedera endotel, aktivasi koagulasi, trombosis mikrovaskular, dan inflamasi vaskular pada graft.

8. Sel T Regulator (Treg)

Sel T regulator (*Treg*) merupakan subpopulasi limfosit T yang bersifat immunosupresif dan berperan dalam mempertahankan toleransi imun terhadap graft. Sel ini ditandai dengan ekspresi CD4⁺, CD25⁺, dan FoxP3⁺, serta menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF-β. Secara fungsional, Treg mampu menghambat proliferasi limfosit T efektor, menekan produksi sitokin proinflamasi, dan menurunkan aktivasi *antigen-presenting cells* (APC). Aktivitas Treg yang tinggi berkorelasi dengan penurunan kejadian penolakan dan peningkatan *survival* graft jangka panjang, sehingga menjadi target penting dalam pengembangan imunoterapi transplantasi modern (Sanchez-Fueyo & Whitehouse, 2020).



Gambar 14.5 Fungsi Treg pada Toleransi Graft

9. Sel Memori Imun

Sel memori imun merupakan tantangan penting dalam transplantasi, terutama pada pasien dengan riwayat paparan alloantigen sebelumnya seperti transfusi darah, kehamilan, atau transplantasi sebelumnya. Sel ini terdiri atas memory T cells dan memory B cells yang terbentuk setelah respons imun primer dan mampu bertahan dalam jangka panjang. Dibandingkan sel naïf, sel memori memiliki ambang aktivasi yang lebih rendah sehingga dapat merespons antigen donor secara lebih cepat dan lebih kuat. *Memory T cells* dapat segera berdiferensiasi menjadi sel efektor yang menghasilkan sitokin proinflamasi dan aktivitas sitotoksik, sedangkan *memory B cells* dapat cepat berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan *donor-specific antibody* (DSA). Keberadaan sel memori meningkatkan risiko *acute rejection*, *sensitization*, dan kehilangan graft, sehingga menjadi salah satu hambatan utama dalam mencapai toleransi imun jangka panjang serta target penting dalam monitoring dan terapi immunosupresif modern (Wiebe & Nickerson, 2021).

G. Pemeriksaan Laboratorium pada Transplantasi

Pemeriksaan laboratorium memiliki peran penting dalam seluruh tahapan transplantasi, mulai dari evaluasi pra-transplantasi, penilaian kompatibilitas imunologis, monitoring pascatransplantasi, deteksi penolakan graft, hingga pemantauan terapi immunosupresif (Scharenberg et al., 2023).

1. Pemeriksaan pra-transplantasi

Pemeriksaan pra-transplantasi bertujuan memastikan donor dan resipien memiliki kondisi biologis dan imunologis yang kompatibel. Pemeriksaan utama meliputi golongan darah ABO dan Rhesus (Rh), skrining penyakit infeksi seperti Hepatitis B, Hepatitis C, Human Immunodeficiency Virus Infection, dan lainnya menggunakan ELISA, PCR, atau *Nucleic Acid Testing* (NAT). Selain itu dilakukan evaluasi fungsi organ melalui pemeriksaan kreatinin, ureum, eGFR,

AST, ALT, bilirubin, troponin, CK-MB, BNP, serta parameter hematologi dan koagulasi (Loupy & Lefaucheur, 2021).

2. Pemeriksaan kompatibilitas imunologis

Pemeriksaan kompatibilitas imunologis bertujuan menilai kesesuaian donor dan resipien untuk menurunkan risiko penolakan graft. Pemeriksaan utama meliputi Human Leukocyte Antigen typing pada lokus HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ, dan HLA-DP menggunakan PCR-SSP, PCR-SSO, *Sequence-Based Typing* (SBT), hingga *Next Generation Sequencing* (NGS). Selain itu dilakukan crossmatch test melalui *Complement Dependent Cytotoxicity* (CDC) atau *flow cytometry*, serta pemeriksaan Panel Reactive Antibody (PRA) untuk menilai tingkat sensitisasi imunologis. Semakin tinggi nilai PRA, semakin tinggi risiko penolakan dan semakin sulit memperoleh donor yang kompatibel (Wiebe & Nickerson, 2021).

3. Monitoring pasca-transplantasi

Monitoring pascatransplantasi bertujuan mengevaluasi fungsi graft dan mendeteksi penolakan secara dini. Biomarker konvensional disesuaikan dengan organ yang ditransplantasikan, seperti kreatinin, ureum, dan *cystatin C* pada ginjal; AST, ALT, dan bilirubin pada hati; troponin dan BNP pada jantung; serta glukosa darah dan HbA1c pada pankreas. Selain itu, biomarker molekuler modern seperti *donor-derived cell-free DNA* (dd-cfDNA), *gene expression profiling*, serta kemokin urin CXCL9 dan CXCL10 memungkinkan deteksi cedera graft lebih dini dan sensitif (Konigsberg et al., 2024).

4. Pemeriksaan biomarker penolakan graft

Biopsi graft tetap menjadi *gold standard* dalam diagnosis penolakan transplantasi. Pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (H&E) untuk menilai infiltrasi limfosit, nekrosis, edema, vaskulitis, dan fibrosis. Pemeriksaan *immunohistochemistry* (IHC) menggunakan marker CD3, CD20, CD68, dan C4d untuk mengidentifikasi populasi sel imun dan deposisi

komplemen. Positivitas C4d pada endotel graft merupakan biomarker penting *antibody-mediated rejection* (AMR). Interpretasi hasil biopsi mengacu pada klasifikasi Banff Foundation sebagai standar internasional diagnosis penolakan graft.

5. Monitoring terapi immunosupresif

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) diperlukan karena obat immunosupresif memiliki indeks terapeutik yang sempit. Obat yang paling sering dimonitor meliputi Tacrolimus, Cyclosporine, dan Sirolimus. Pemeriksaan kadar obat dilakukan menggunakan HPLC, immunoassay, atau LC-MS/MS yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi. TDM membantu menyesuaikan dosis secara individual, mencegah toksisitas, menghindari under-immunosuppression, dan menurunkan risiko penolakan akut maupun kronik sehingga survival graft jangka panjang dapat dipertahankan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Benichou, G., Yamada, Y., Aoyama, A., & Madsen, J. C. (2021). The pathways of allorecognition and their relevance to transplantation. *Frontiers in Immunology*, 12, 654165. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.654165>
- Cooper, D. K. ., Ekser, B., & Tector, A. J. (2023). Progress in clinical xenotransplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 19(2), 89–102. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00648-0>
- Halloran, P. F. (2021). *Immunology of Kidney Transplantation*. Springer Nature.
- Konigsberg, E. C., Batal, I., Bunnapradist, S., & Bromberg, J. S. (2024). Emerging molecular biomarkers for transplant monitoring. *Transplantation Reviews*, 38(1), 100756. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100756>
- Loupy, A., & Lefaucheur, C. (2021). Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *The New England Journal of Medicine*, 385(14), 1283–1296. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2038246>
- Murphy, K., & Weaver, C. (2022). *Janeway's Immunobiology* (10th ed.). W.W. Norton & Garland Science.
- Nankivell, B. J., & Kuypers, D. R. J. (2020). Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet*, 396(10263), 1889–1902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31572-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31572-3)
- Parham, P. (2021). *The Immune System* (5th ed.). Garland Science.
- Robinson, J., Barker, D. J., Georgiou, X., Cooper, M. A., Flicek, P., & Marsh, S. G. E. (2020). IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D948–D955. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz950>

- Sanchez-Fueyo, A., & Whitehouse, G. (2020). Regulatory T cells in transplantation: mechanisms and therapeutic potential. *Nature Reviews Nephrology*, 16(8), 473–487. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0297-7>
- Scharenberg, A. M., Bromberg, J. S., Sigdel, T. K., & Sarwal, M. M. (2023). Advances in transplant diagnostics and immune monitoring. *Clinical Chemistry*, 69(7), 745–758.
- Spierings, E. (2020). Minor histocompatibility antigens in transplantation. *Frontiers in Immunology*, 11, 607276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607276>
- Tullius, S. G., & Rabb, H. (2020). Improving the supply and quality of deceased-donor organs for transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 16(8), 457–476. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0262-5>
- Valujskikh, A., & Baldwin, W. M. (2020). Cellular and molecular mechanisms of allograft rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(1), 1–8.
- Wiebe, C., & Nickerson, P. W. (2021). Posttransplant monitoring of de novo donor-specific HLA antibodies in clinical transplantation. *Current Transplantation Reports*, 8(2), 95–104.
- Yu, X., Harden, K., Gonzalez, L. C., & Valujskikh, A. (2022). Natural killer cells in transplantation immunity and tolerance. *Frontiers in Immunology*, 13, 842008. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842008>

BAB 15

DASAR – DASAR IMUNOGENETIKA

Zahra Frizki Asty, M.Biomed

A. Pendahuluan

Imunogenetika merupakan cabang ilmu yang mengkaji hubungan antara faktor genetik dan respons imun organisme. Bidang ini menelaah bagaimana variasi gen menentukan kemampuan sistem imun dalam mengenali patogen, mempertahankan toleransi terhadap antigen diri, serta berkontribusi terhadap kerentanan atau resistensi terhadap penyakit infeksi, autoimun, dan keganasan.

Dasar imunogenetika berlandaskan pada dua fondasi utama, yaitu kompleks histokompatibilitas mayor (MHC/Major Histocompatibility Complex) dan genetika reseptor limfosit yang mencakup imunoglobulin serta reseptor sel T (T cell receptor / TCR). Kedua sistem ini bekerja secara bersamaan untuk menghasilkan repertoar imun yang beragam dan spesifik. Pemahaman mendalam terhadap imunogenetika memiliki implikasi luas dalam praktik klinik, termasuk transplantasi organ, farmakogenomik, terapi berbasis imun, dan diagnosis penyakit autoimun (Robinson et al., 2020).

B. Dasar-Dasar Genetika yang Relevan dalam Imunologi

1. Polimorfisme Genetik

Polimorfisme genetik merujuk pada variasi sekuens DNA yang terdapat pada frekuensi $\geq 1\%$ dalam populasi. Bentuk polimorfisme yang paling umum adalah single nucleotide polymorphism (SNP), yaitu substitusi satu basa

nitrogen pada posisi tertentu dalam genom. Dalam imunologi, polimorfisme SNP pada gen yang mengkode reseptor imun bawaan, sitokin, dan molekul MHC menjadi penentu utama variabilitas respons imun antarindividu (Dunn-Walters et al., 2023).

Selain SNP, variasi jumlah salinan (copy number variation/CNV) dan insersi/delesi (indel) juga memberikan kontribusi terhadap keragaman imun. Gen seperti C4 yang terletak dalam regio MHC kelas III menunjukkan variasi CNV yang berkorelasi dengan kadar protein komplemen dalam serum dan risiko penyakit lupus eritematosus sistemik. Pemahaman tentang jenis-jenis polimorfisme ini menjadi landasan dalam menafsirkan data asosiasi genetik pada penyakit imun.

2. Rekombinasi Somatik dan Diversitas Genetik Imun

Sistem imun adaptif menghasilkan keragaman reseptor antigen melalui mekanisme unik yang tidak dijumpai pada gen lain, yaitu rekombinasi V(D)J. Proses ini melibatkan penyusunan ulang segmen gen variabel (V), diversitas (D), dan joining (J) secara acak pada lokus imunoglobulin dan TCR. Enzim RAG1 dan RAG2 (recombination activating genes) memediasi rekombinasi ini, sedangkan penambahan nukleotida N dan P pada sambungan menghasilkan variasi tambahan pada daerah complementarity-determining region 3 (CDR3) yang berkontak langsung dengan antigen (Schatz & Swanson, 2011; Majumder et al., 2022).

Mekanisme hipermutasi somatik yang terjadi pada sel B di pusat germinal lebih lanjut meningkatkan afinitas antibodi terhadap antigen spesifik. Proses ini diatur oleh enzim activation-induced cytidine deaminase (AID) yang menginduksi mutasi titik pada daerah variabel imunoglobulin. Secara keseluruhan, rekombinasi somatik dan hipermutasi somatik memungkinkan sistem imun menghasilkan repertoar reseptor yang secara teoretis mencapai $>10^{12}$ kombinasi berbeda untuk imunoglobulin.

C. Major Histocompatibility Complex (MHC) dan Sistem HLA

1. Organisasi Genetik MHC

MHC pada manusia dikenal sebagai human leukocyte antigen (HLA), berlokasi di kromosom 6p21.3 dan mencakup rentang sekitar 4 megabasa (Mb). Regio ini merupakan salah satu segmen paling polimorfik dalam genom manusia dan mengkode lebih dari 200 gen fungsional. Secara tradisional, MHC dibagi menjadi tiga kelas utama yang masing-masing memiliki fungsi dan distribusi seluler berbeda (Trowsdale & Knight, 2013; Dendrou et al., 2018).

Tabel 15.1 Klasifikasi, Lokus Gen, dan Fungsi Utama Molekul HLA

Kelas HLA	Lokus Gen	Produk Protein	Fungsi Utama
Kelas I	HLA-A, B, C	Rantai α + β 2-mikroglobulin	Presentasi peptida endogen ke sel T CD8+
Kelas II	HLA-DR, DQ, DP	Rantai α dan β (heterodimer)	Presentasi peptida eksogen ke sel T CD4+
Kelas III	C4, BF, C2, TNF	Protein komplemen & sitokin	Regulasi inflamasi dan aktivasi komplemen

Sumber: Diadaptasi dari Dendrou et al. (2018) dan Robinson et al. (2020).

2. Molekul HLA Kelas I

Molekul HLA kelas I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) diekspresikan di permukaan hampir semua sel berinti tubuh. Setiap molekul terdiri dari rantai α transmembran (dikode oleh gen MHC) yang berkaitan secara non-kovalen dengan β 2-mikroglobulin (dikode oleh gen di kromosom 15). Celah pengikatan peptida pada molekul kelas I terbentuk dari domain α 1 dan α 2, mengakomodasi peptida berukuran 8-10 asam amino yang berasal dari pemrosesan proteasomal protein sitosolik. Peptida-MHC kelas I ini dipresentasikan

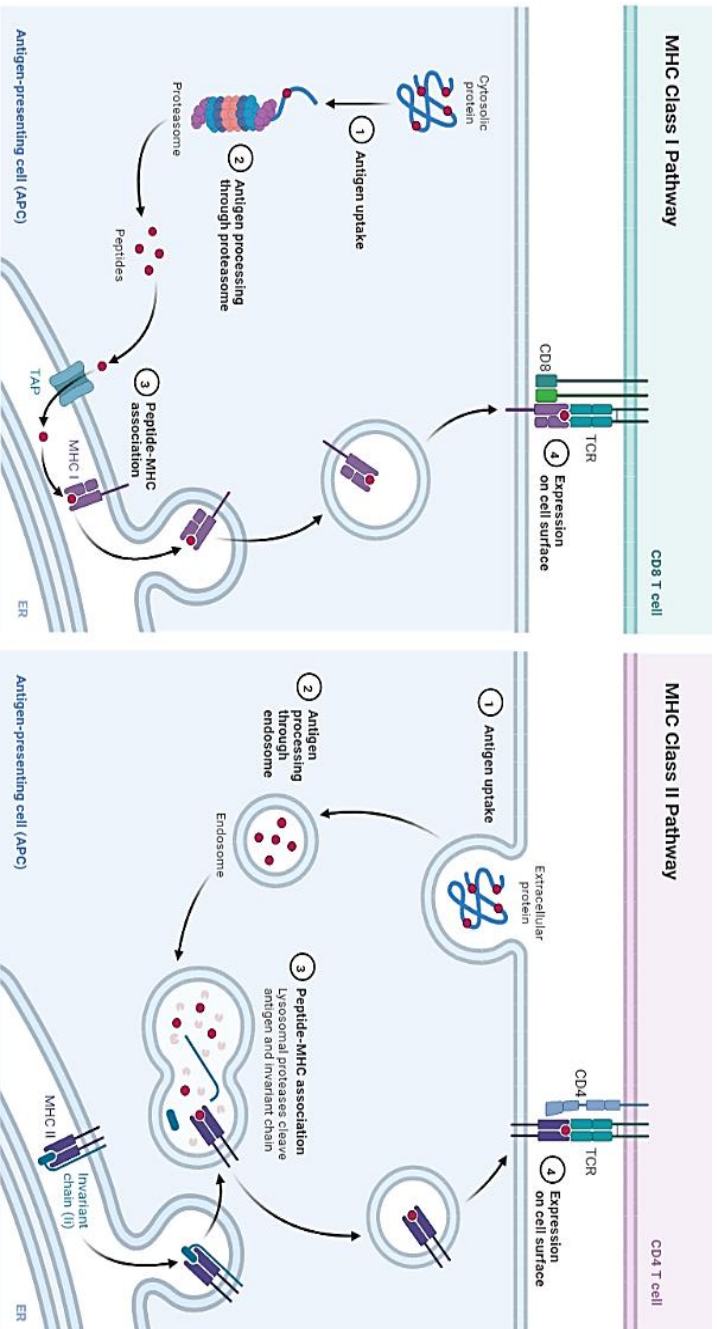
kepada sel T CD8+ sitotoksik untuk eliminasi sel yang terinfeksi atau bertransformasi ganas (Neefjes et al., 2011; Blum et al., 2023).

3. Molekul HLA Kelas II

Molekul HLA kelas II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) berbentuk heterodimer terdiri dari rantai α dan rantai β yang keduanya dikode dalam regio MHC. Ekspresinya terutama terbatas pada sel penyaji antigen profesional, meliputi sel dendritik, makrofag, sel B, dan sel epitel timus. Celah pengikatan peptida pada molekul kelas II mengakomodasi peptida berukuran 13–25 asam amino yang berasal dari degradasi lisosomal protein eksogen. Kompleks peptida-MHC kelas II ini dikenali oleh sel T CD4+ helper yang selanjutnya mengkoordinasikan respons imun adaptif (Blum et al., 2023; Stern et al., 2023).

4. Polimorfisme HLA dan Keseimbangan Linkage Disequilibrium

Polimorfisme HLA mencerminkan keanekaragaman alel yang luar biasa; basis data IMGT/HLA per tahun 2023 mencatat lebih dari 35.000 alel pada lokus kelas I dan kelas II. Tingginya polimorfisme ini terkonsentrasi pada exon yang mengkode celah pengikatan peptida, mencerminkan tekanan seleksi dari patogen sepanjang evolusi manusia. Haplotipe HLA (kombinasi alel pada satu kromosom) diwariskan secara blok karena adanya linkage disequilibrium (LD) yang kuat, sehingga kombinasi alel tertentu ditemukan dengan frekuensi lebih tinggi dari yang diharapkan secara acak. Kondisi ini relevan dalam konteks penentuan donor transplantasi dan studi asosiasi penyakit (Robinson et al., 2020; Matzaraki et al., 2022).



Gambar 15.1 Mekanisme presentasi antigen melalui jalur MHC kelas I dan kelas II.
(Mokobi, 2022)

D. Genetika Immunoglobulin dan Reseptor Sel T

1. Lokus dan Rekombinasi Gen Immunoglobulin

Gen immunoglobulin pada manusia tersebar di tiga lokus utama: lokus rantai berat (IGH) di kromosom 14q32, lokus rantai ringan kappa (IGK) di kromosom 2p11, dan lokus rantai ringan lambda (IGL) di kromosom 22q11. Setiap lokus mengandung sejumlah segmen gen V, D (hanya pada IGH), dan J yang akan direkombinasi secara somatik selama diferensiasi sel B di sumsum tulang. Jumlah segmen fungsional yang tersedia – sekitar 40 V, 25 D, dan 6 J untuk IGH – menghasilkan diversitas kombinatorial yang tinggi pada daerah CDR3 (Dunn-Walters et al., 2023; Watson et al., 2022).

Setelah antigen berikatan, sel B yang teraktivasi menjalani proses class switch recombination (CSR) yang mengubah kelas isotype antibodi dari IgM/IgD menjadi IgG, IgA, atau IgE tanpa mengubah spesifisitas antigen. CSR dimediasi oleh AID pada daerah switch yang terletak di hulu segmen gen constant. Proses ini diatur oleh sitokin seperti IL-4, IL-10, IL-21, dan TGF- β , yang menentukan isotype akhir antibodi dan fungsi efektor yang ditimbulkan.

2. Lokus dan Rekombinasi Gen TCR

Reseptor sel T tersusun dari dua rantai polipeptida yang dikode oleh empat lokus utama: TCR α (kromosom 14q11), TCR β (kromosom 7q34), TCR γ (kromosom 7p14), dan TCR δ (kromosom 14q11, terletak di dalam lokus TCR α). Sel T $\alpha\beta$ – yang menyusun mayoritas populasi sel T perifer – mengekspresikan TCR yang terbentuk dari rekombinasi V(D)J pada lokus TCR α dan TCR β . Berbeda dengan immunoglobulin, TCR tidak mengalami hipermutasi somatik sehingga afinitasnya terhadap kompleks peptida-MHC tetap stabil (Majumder et al., 2022; Glanville et al., 2017).

Seleksi timus memastikan bahwa hanya TCR yang mampu berinteraksi dengan MHC diri dengan afinitas sedang (seleksi positif) dan tidak bereaksi terhadap antigen diri dengan afinitas tinggi (seleksi negatif) yang lolos menjadi

sel T matur. Proses seleksi ini sangat bergantung pada repertoir HLA individu, sehingga perbedaan alel HLA dapat memengaruhi komposisi repertoir TCR secara substansial.

3. Diversitas Repertoir Imun dan Implikasi Klinisnya

Sequencing repertoir imun (immune repertoire sequencing/Rep-seq) berbasis NGS memungkinkan kuantifikasi komprehensif keragaman klonal sel B dan sel T. Pada kondisi sehat, repertoir imun memperlihatkan distribusi klonal yang polidispersi. Gangguan pada komposisi repertoir—seperti oligoklonalitas yang mencolok—dapat mengindikasikan infeksi aktif, keganasan limfoid, atau imunodefisiensi. Teknologi single-cell sequencing lebih lanjut memungkinkan pengaitan pasangan rantai alfa-beta TCR atau rantai berat-ringan imunoglobulin pada tingkat sel tunggal (Glanville et al., 2017; Dunn-Walters et al., 2023).

E. Polimorfisme Genetik dan Respons Imun

1. Asosiasi HLA dengan Penyakit

Polimorfisme HLA merupakan faktor risiko genetik terkuat yang diketahui untuk sejumlah penyakit autoimun dan inflamasi. Studi asosiasi skala besar secara konsisten menemukan keterkaitan yang bermakna antara alel HLA tertentu dan berbagai kondisi patologis. Mekanisme yang mendasari asosiasi ini umumnya berkaitan dengan kemampuan alel HLA untuk mempresentasikan peptida spesifik—baik antigen diri maupun peptida yang berasal dari patogen—kepada limfosit autoreaktif (Dendrou et al., 2018; Matzaraki et al., 2022).

Tabel 15.2 Asosiasi Alel HLA dengan Penyakit Pilihan dan Besaran Risiko Relatif

Alel HLA	Penyakit Terkait	Risiko Relatif (RR)	Mekanisme Dugaan
HLA-B*27	Ankylosing spondylitis	~90x	Presentasi peptida artritogenik ke CD8+
HLA-DQ2/DQ8	Penyakit celiac	~10–30x	Ikatan gluten termodifikasi pada celah peptida
HLA-DR4 (DRB1*04)	Rheumatoid arthritis	~4–6x	Shared epitope pada rantai β HLA-DR
HLA-DR3/DR4	Diabetes mellitus tipe 1	~3–5x	Autoreaktivitas terhadap antigen sel β pankreas
HLA-B*57:01	Hipersensitivitas abacavir	Hampir absolut	Ikatan obat pada celah peptida mengubah repertoir

Sumber: Diadaptasi dari Dendrou et al. (2018) dan Matzaraki et al. (2022).

2. Genetika Sitokin dan Jalur Imun Bawaan

Di luar MHC, variasi genetik pada gen yang mengkode sitokin dan reseptornya turut membentuk amplitudo dan kualitas respons imun. Polimorfisme promotor gen TNF- α (–308G>A), IL-6 (–174G>C), dan IL-10 (–1082G>A) telah dikaitkan dengan kadar sitokin serum dan kerentanan terhadap sepsis, penyakit inflamasi usus, serta infeksi HIV. Reseptor pengenalan pola seperti TLR4 (polimorfisme

Asp299Gly) dan NOD2 (mutasi Arg702Trp, Gly908Arg, Leu1007fsinsC) memperlihatkan asosiasi dengan kerentanan terhadap gram-negatif dan penyakit Crohn, masing-masing (Netea et al., 2019; Zheng et al., 2021).

Variasi pada gen jalur interferon tipe I, khususnya IRF5, STAT4, dan IFIH1, memainkan peran penting dalam patogenesis lupus eritematosus sistemik dan sindrom Sjögren. Keterkaitan ini menunjukkan kontribusi respons antivirus bawaan dalam pemicu autoimun dan menawarkan target terapeutik baru bagi inhibitor jalur JAK-STAT.

3. Immunodefisiensi Primer dengan Dasar Genetik

Lebih dari 450 kesalahan bawaan imunitas (inborn errors of immunity/IEI) telah diidentifikasi, masing-masing diakibatkan oleh mutasi pada gen yang mengkode komponen sistem imun. Mutasi pada gen BTK menyebabkan agamaglobulinemia terkait-X dengan defisiensi sel B yang parah, sementara defisiensi adenosin deaminase (ADA) menghasilkan severe combined immunodeficiency (SCID) yang memengaruhi baik sel T maupun sel B. Kemajuan NGS panel gen IEI telah mempercepat diagnosis definitif dan panduan terapi gen pada kondisi ini (Bousfiha et al., 2022; Tangye et al., 2022).

F. Immunogenetika dalam Konteks Penyakit

1. Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun timbul akibat kegagalan mekanisme toleransi imun terhadap antigen diri, yang sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik. Kontribusi HLA pada penyakit autoimun bersifat poligenik, di mana suatu individu dapat membawa kombinasi alel berisiko tinggi maupun alel protektif secara bersamaan. Konsep shared epitope pada rheumatoid arthritis—urutan asam amino terkonservasi pada posisi 70–74 rantai β HLA-DR—merupakan salah satu mekanisme molekuler paling didokumentasikan yang menghubungkan polimorfisme

HLA dengan patogenesis autoimun (Trowsdale & Knight, 2013; Dendrou et al., 2018).

Selain HLA, studi GWAS pada penyakit autoimun telah mengidentifikasi loci non-MHC yang relevan, termasuk gen PTPN22 (protein tirosin fosfatase, regulator aktivasi sel T dan B), CTLA4, dan TNFAIP3. Varian fungsional pada gen ini mengganggu titik pemeriksaan toleransi imun, sehingga meningkatkan probabilitas escaping self-tolerance pada individu yang membawa alel risiko.

2. Infeksi dan Resistensi Genetik

Variasi genetik imun menentukan hasil klinis infeksi secara bermakna. Delesi homozigot pada gen CCR5 (CCR5 Δ 32) – reseptor kemokin yang digunakan HIV sebagai ko-reseptor masuk – menganugerahkan resistensi hampir absolut terhadap infeksi HIV-1. Polimorfisme HLA-B*57:01 dan B*27:05 dikaitkan dengan progres lambat AIDS dan viral load rendah, kemungkinan karena kapasitas superior alel ini dalam mempresentasikan peptida HIV kepada sel T CD8+ sitotoksik (Neefjes et al., 2011; Netea et al., 2019).

Pada infeksi SARS-CoV-2, studi genetik skala besar mengidentifikasi varian pada gen TLR7 dan TYK2 sebagai faktor risiko COVID-19 berat, mengkonfirmasi peran jalur imun bawaan dalam menentukan keparahan penyakit. Temuan ini membuka pendekatan baru dalam stratifikasi risiko berbasis genetik dan pengembangan terapi terarah.

G. Aplikasi Klinis Immunogenetika

1. Tipifikasi HLA dalam Transplantasi

Kecocokan alel HLA antara donor dan resipien merupakan faktor determinan utama keberhasilan transplantasi organ padat dan sel punca hematopoietik. Teknik tipifikasi HLA resolusi tinggi berbasis NGS kini menggantikan metode serologi konvensional, memungkinkan penentuan alel pada tingkat empat digit atau lebih tinggi untuk semua lokus HLA utama. Ketidakcocokan HLA berkontribusi pada pembentukan donor-specific

antibodies (DSA) yang memicu rejeksi yang diperantarai antibodi (antibody-mediated rejection/AMR), sehingga minimalisasi mismatch pada lokus HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, dan -DP menjadi tujuan alokasi organ (Robinson et al., 2020; Stern et al., 2023).

Tabel 15.3 Aplikasi Klinis Imunogenetika Berdasarkan Bidang dan Teknologi

Bidang Aplikasi	Metode/Teknologi	Manfaat Klinis
Transplantasi organ	HLA typing NGS; crossmatch serologis & seluler	Menurunkan risiko rejeksi akut dan kronik
Farmakogenomik	Genotipasi HLA-B*57:01, HLA-B*15:02	Pencegahan reaksi obat merugikan (Stevens-Johnson)
Imunoterapi kanker	Prediksi neoantigen berbasis HLA (MHC binding)	Seleksi target vaksin peptida dan CAR-T
Penyakit autoimun	GWAS + HLA fine-mapping	Stratifikasi risiko dan diagnosis dini
Infertilitas & kehamilan	Kompatibilitas HLA pasangan; NK KIR/HLA-C	Panduan terapi pada keguguran berulang

Sumber: Diadaptasi dari Robinson et al. (2020), Blum et al. (2023), dan Bousfiha et al. (2022).

2. Farmakogenomik Berbasis HLA

Sejumlah reaksi obat merugikan yang serius diketahui dimediasi oleh interaksi antara obat, peptida, dan molekul HLA spesifik. Genotipasi HLA-B*57:01 sebelum pemberian abacavir (antiretroviral) kini menjadi standar perawatan karena secara definitif mencegah hipersensitivitas sistemik yang mengancam jiwa. Demikian pula, genotipasi HLA-B*15:02 sebelum pemberian karbamazepin pada populasi

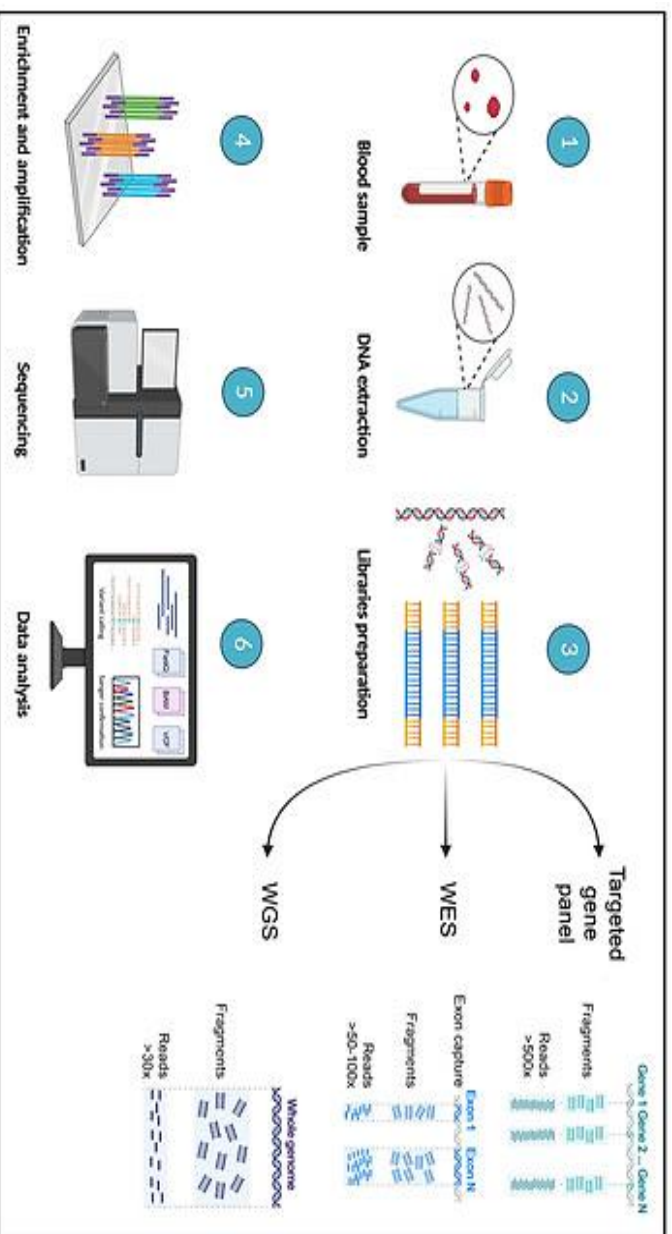
Asia Tenggara mencegah sindrom Stevens-Johnson. Farmakogenomik berbasis HLA merupakan contoh konkret penerapan kedokteran presisi yang berdampak langsung pada keselamatan pasien (Matzaraki et al., 2022; Blum et al., 2023).

3. Immunogenetika dalam Onkologi

Pemahaman imunogenetika memberikan landasan bagi pengembangan imunoterapi kanker. Profil HLA tumor menentukan kapasitas presentasi neoantigen – peptida mutan yang berasal dari mutasi somatik sel kanker – kepada sel T sitotoksik. Kehilangan heterozigositas HLA (loss of heterozygosity/LOH) pada tumor merupakan mekanisme immune escape yang diketahui berkorelasi dengan resistensi terhadap immune checkpoint inhibitor. Lebih lanjut, pasangan KIR/HLA-C pada sel NK memengaruhi alloreaktivitas dalam transplantasi sel punca haploidentik dan efektivitas terapi cell-based (Glanville et al., 2017; Zheng et al., 2021).

4. Diagnosis Imunodefisiensi Primer

Panel NGS gen IEI yang mencakup 300–500 gen imun kini menjadi alat diagnostik lini pertama untuk bayi dengan infeksi berulang berat atau gambaran imunodefisiensi yang tidak terklasifikasi secara klinis. Whole exome sequencing (WES) dan whole genome sequencing (WGS) memberikan hasil diagnostik pada sekitar 25–40% kasus IEI yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Diagnosis genetik yang akurat memandu keputusan transplantasi sel punca, terapi gen, dan konseling genetik keluarga (Bousfiha et al., 2022; Tangye et al., 2022).



Gambar 15.2 Alur diagnostik berbasis imunogenetika.
(Brancato et al., 2025)

DAFTAR PUSTAKA

- Blum, J. S., Wearsch, P. A., & Cresswell, P. (2023). Pathways of antigen processing and the generation of MHC-peptide complexes.. *Annual Review of Immunology*, 41, 443–470. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101621-045843>
- Bousfiha, A., Moundir, A., Tangye, S. G., Haerynck, F., Satterthwaite, A. B., Rosen, F. S., et al. (2022). The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity.. *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), 1508–1520. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
- Brancato, D., Treccarichi, S., Bruno, F., Coniglio, E., Vinci, M., Saccone, S., Cali, F., Federico, C. (2025). NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to Disease-Specific Applications, 26(19). <https://doi.org/10.3390/ijms26199597>
- Dendrou, C. A., Petersen, J., Rossjohn, J., & Fugger, L. (2018). HLA variation and disease.. *Nature Reviews Immunology*, 18(5), 325–339. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
- Dunn-Walters, D., Townsend, C., Sinclair, E., & Stewart, A. (2023). Immunoglobulin gene loci and repertoire sequencing: Current status and future perspectives.. *Immunological Reviews*, 317(1), 71–95. <https://doi.org/10.1111/imr.13196>
- Glanville, J., Huang, H., Nau, A., Hatton, O., Wagar, L. E., Rubelt, F., et al. (2017). Identifying specificity groups in the T cell receptor repertoire.. *Nature*, 547(7661), 94–98. <https://doi.org/10.1038/nature22976>
- Majumder, P., Bhattacharya, A., & Choudhuri, T. (2022). TCR diversity and T-cell receptor gene rearrangement in health and disease.. *Frontiers in Immunology*, 13, 904872. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.904872>

- Matzaraki, V., Kumar, V., Wijmenga, C., & Zhernakova, A. (2022). The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases.. *Genome Biology*, 18(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1207-1>
- Mokobi, F. (2022). MHC Class I, Class II, Antigen Processing, And Presentation. *Microbe Notes*. <https://microbenotes.com/mhc-antigen-processing-presentation/>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., et al. (2019). Defining trained immunity and its role in health and disease.. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0285-6>
- Robinson, J., Barker, D. J., Georgiou, X., Cooper, M. A., Flicek, P., & Marsh, S. G. E. (2020). IPD-IMGT/HLA database.. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D948–D955. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz950>
- Stern, L. J., Brown, J. H., Jardetzky, T. S., Gorga, J. C., Urban, R. G., Strominger, J. L., & Wiley, D. C. (2023). Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide.. *Nature*, 368, 215–221. <https://doi.org/10.1038/368215a0>
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., et al. (2022). Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.. *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), 1473–1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- Watson, C. T., Glanville, J., & Marasco, W. A. (2022). The individual and population genetics of antibody immunity.. *Trends in Immunology*, 38(7), 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.04.003>

Zheng, M., Karki, R., Williams, E. P., Yang, D., Fitzpatrick, E., Vogel, P., et al. (2021). TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines.. *Nature Immunology*, 22(7), 829–838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>

BAB 16

IMUNODIAGNOSTIK DAN TEKNIK LABORATORIUM IMUNOLOGI

dr. Ima Arum Lestarini, MSi.Med., Sp.PK

A. Pendahuluan

Imunodiagnostik merupakan salah satu cabang penting dalam ilmu laboratorium klinik yang memanfaatkan mekanisme sistem imun untuk membantu proses diagnosis penyakit. Pemeriksaan imunodiagnostik didasarkan pada reaksi spesifik antara antigen dan antibodi yang dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan agen infeksi, antibodi tubuh, hormon, protein tertentu, maupun biomarker penyakit lainnya (Andayani *et al.*, 2023). Perkembangan imunodiagnostik telah membawa perubahan besar dalam dunia kedokteran modern karena mampu meningkatkan akurasi diagnosis secara lebih cepat, sensitif, dan spesifik dibandingkan metode konvensional.

Dalam praktik klinik, teknik imunologi laboratorium memiliki peranan penting dalam diagnosis penyakit infeksi, penyakit autoimun, alergi, gangguan imunodefisiensi, hingga keganasan. Pemeriksaan imunologi juga digunakan untuk skrining populasi, evaluasi respons terapi, pemantauan perjalanan penyakit, serta surveilans epidemiologi (Naully *et al.*, 2022). Pada era modern, perkembangan teknologi telah memungkinkan pemeriksaan imunologi dilakukan menggunakan metode otomatisasi dan Point of Care Testing (POCT), sehingga hasil pemeriksaan dapat diperoleh lebih cepat dan efisien.

Konsep dasar imunodiagnostik berawal dari kemampuan sistem imun mengenali antigen asing. Ketika antigen masuk ke dalam tubuh, sistem imun akan memberikan respons berupa pembentukan antibodi spesifik oleh limfosit B. Interaksi antara antigen dan antibodi tersebut menjadi dasar berbagai teknik pemeriksaan imunologi laboratorium (Charisma *et al.*, 2020). Reaksi imunologis ini bersifat spesifik sehingga mampu membantu identifikasi suatu penyakit secara lebih akurat.

Berbagai teknik imunodiagnostik telah berkembang pesat, mulai dari metode sederhana seperti aglutinasi hingga teknik modern seperti ELISA, immunofluorescence assay, western blot, flow cytometry, chemiluminescence immunoassay, dan immunochromatography test (ICT). Selain itu, perkembangan nanoteknologi juga mulai diterapkan dalam bidang imunodiagnostik untuk meningkatkan sensitivitas pemeriksaan (Abbas K Abbul, 2011).

Pemeriksaan imunologi saat ini tidak hanya menggunakan serum atau plasma sebagai spesimen utama, tetapi juga mulai memanfaatkan urine, saliva, air mata, dan cairan tubuh lainnya sebagai alternatif sampel non-invasif. Penggunaan sampel alternatif ini bertujuan meningkatkan kenyamanan pasien sekaligus memperluas akses pemeriksaan laboratorium.

Meskipun memiliki banyak keunggulan, pemeriksaan imunodiagnostik juga memiliki keterbatasan. Sensitivitas dan spesifisitas setiap metode dapat berbeda tergantung jenis pemeriksaan, kualitas spesimen, waktu pengambilan sampel, serta kondisi klinis pasien. Oleh karena itu, interpretasi hasil pemeriksaan harus dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan kondisi klinis dan pemeriksaan penunjang lainnya (Stevens CD and Miller LE, 2017).

Bab ini membahas secara komprehensif mengenai konsep dasar imunodiagnostik, prinsip reaksi antigen-antibodi, teknik laboratorium imunologi, aplikasi klinis pada berbagai penyakit, kontrol mutu laboratorium, hingga perkembangan teknologi imunodiagnostik modern. Pembahasan ini diharapkan dapat

membantu mahasiswa kedokteran dan ilmu kesehatan memahami pentingnya pemeriksaan imunologi dalam praktik klinik modern.

B. Konsep Dasar Immunodiagnostik

1. Pengertian Immunodiagnostik

Imunodiagnostik adalah metode diagnostik yang memanfaatkan reaksi spesifik antara antigen dan antibodi untuk mendeteksi molekul tertentu dalam tubuh manusia. Teknik ini digunakan untuk identifikasi penyakit infeksi, gangguan autoimun, alergi, imunodefisiensi, dan berbagai kondisi patologis lainnya (Turgeon, 2018).

Dalam bidang laboratorium klinik, pemeriksaan imunodiagnostik digunakan untuk mendeteksi:

- a. Antigen mikroorganisme
- b. Antibodi spesifik
- c. Hormon
- d. Protein plasma
- e. Penanda tumor
- f. Sitokin
- g. Biomarker inflamasi

Prinsip utama imunodiagnostik adalah spesifisitas interaksi antigen dan antibodi. Antibodi hanya akan berikatan dengan antigen tertentu sehingga memungkinkan identifikasi target secara akurat

2. Sistem Imun sebagai Dasar Immunodiagnostik

Sistem imun terdiri atas dua komponen utama, yaitu imunitas innate dan imunitas adaptif.

Imunitas Innate

Imunitas innate merupakan sistem pertahanan bawaan yang bekerja secara cepat namun tidak spesifik. Komponen imunitas innate meliputi:

- a. Kulit dan mukosa
- b. Neutrofil
- c. Makrofag

- d. Sel natural killer
- e. Sistem komplemen

Imunitas Adaptif

Imunitas adaptif bekerja secara spesifik terhadap antigen tertentu dan memiliki memori imunologis. Sistem ini melibatkan:

- a. Limfosit B
- b. Limfosit T
- c. Antibodi

Limfosit B berperan dalam pembentukan antibodi, sedangkan limfosit T berfungsi dalam respons imun seluler.

Imunoglobulin

Antibodi atau imunoglobulin dibagi menjadi beberapa kelas utama:

- a. IgG merupakan antibodi terbanyak dalam serum dan berperan dalam imunitas jangka panjang. IgG dapat melewati plasenta dan memberikan imunitas pasif pada janin.
- b. IgM merupakan antibodi pertama yang muncul saat infeksi akut. Deteksi IgM sering digunakan untuk menandai infeksi primer.
- c. IgA ditemukan pada sekret mukosa seperti saliva, air mata, dan ASI.
- d. IgE berperan dalam reaksi alergi dan infeksi parasit.
- e. IgD berfungsi sebagai reseptor antigen pada limfosit B.

Pemahaman mengenai dinamika imunoglobulin sangat penting dalam interpretasi hasil pemeriksaan imunologi.

C. Prinsip Reaksi Antigen-Antibodi

Reaksi antigen-antibodi merupakan dasar utama pemeriksaan imunodiagnostik. Antigen adalah molekul asing yang mampu merangsang respons imun, sedangkan antibodi adalah protein spesifik yang dibentuk tubuh untuk melawan antigen tersebut.

1. Karakteristik Reaksi Antigen-Antibodi

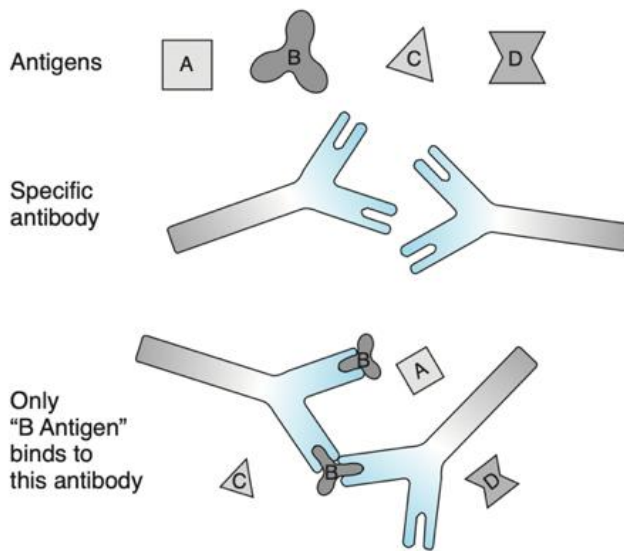
Spesifisitas

Antibodi hanya akan berikatan dengan antigen tertentu.

Reversibilitas

Ikatan antigen-antibodi bersifat reversibel dan dipengaruhi berbagai faktor fisik.

Afinitas dan Aviditas



Gambar 16.1 Reaksi antigen-antibodi bersifat spesifik sesuai antigen yang menstimulasi produksi antibodinya.

Dikutip dari (Whitlock A Sheryl, 2010)

2. Faktor yang Mempengaruhi Reaksi

- Konsentrasi antigen
- Konsentrasi antibodi
- pH
- Suhu
- Waktu inkubasi
- Elektrolit

3. Bentuk Reaksi Antigen-Antibodi

Interaksi antigen-antibodi terbagi menjadi dua tingkat yaitu:

Interaksi Primer

Pengikatan Ag-Ab pada tingkat molekuler yang tidak menimbulkan efek fisik yang kasat mata. Interaksi ini memerlukan indikator atau label (isotop, enzim, fluoresen) untuk divisualisasikan dan sesuai untuk pengukuran analit dengan kadar sangat rendah.

Interaksi Sekunder

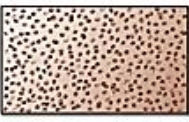
Reaksi Ag-Ab yang menghasilkan efek fisik yang dapat diamati langsung, baik secara langsung maupun dengan bantuan komplemen. Prinsip dasarnya berupa reaksi presipitasi atau aglutinasi. Bila partikel antigen terikat lateks atau eritrosit, maka akan terjadi fenomena aglutinasi.

Presipitasi

Terjadi pada antigen larut yang membentuk endapan setelah berikatan dengan antibodi.

Aglutinasi

Terjadi penggumpalan partikel akibat reaksi antigen-antibodi.

READING AGGLUTINATION				
GRADE	DESCRIPTION		APPEARANCE	
	Cells	Supernate	Macroscopic*	Microscopic†
0	No agglutinates	Dark, turbid, homogeneous		
w+	Many tiny agglutinates Many free cells May not be visible without microscope	Dark, turbid		
1+	Many small agglutinates Many free cells	Turbid		
2+	Many medium-sized agglutinates Moderate number of free cells	Clear		
3+	Several large agglutinates Few free cells	Clear		
4+	One large, solid agglutinate No free cells	Clear		
*For any one grade, readings can be on a scale from weak + to strong + (a.g., grade 2 can be stored as 2+w, 2+, or 2+s, depending on the number and size of agglutinates). †Microscopic readings are generally performed to differentiate pseudoagglutination (rouleaux) from true agglutination, to detect mixed-field reactions, and to confirm a negative reaction.				

Gambar 16.2 Reaksi aglutinasi pada sel darah merah.

Dikutip dari (Turgeon, 2018)

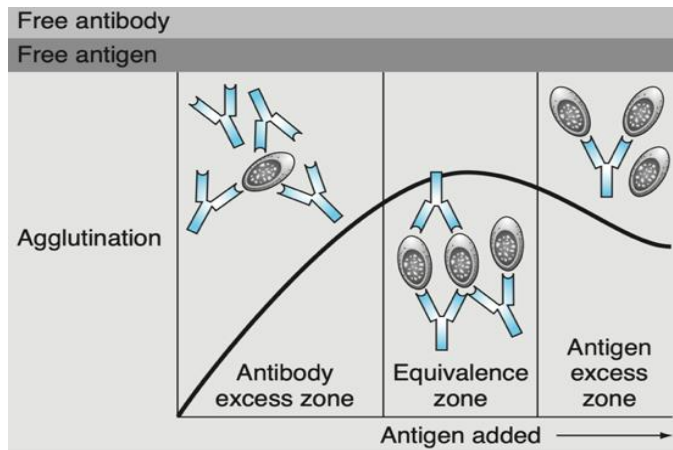
4. Zona Ekuivalen (Prozone dan Postzone Effect)

Pembentukan presipitat optimal terjadi apabila konsentrasi antigen dan antibodi berada dalam keseimbangan, dikenal sebagai **zona ekuivalen (ZE)**:

- Prozone effect:** Konsentrasi antibodi berlebih sehingga kompleks Ag-Ab yang terbentuk tetap larut, hasil tes tampak negatif palsu

- b. **Postzone effect:** Konsentrasi antigen berlebih akibatnya kompleks Ag-Ab yang terbentuk larut kembali, hasil juga negatif palsu

Pemahaman tentang zona ekivalen sangat penting dalam standarisasi reagen dan interpretasi hasil pemeriksaan imunoserologi.



Gambar 16.3 Antigen antibodi akan membentuk aglutinasi dan presipitasi saat konsentrasinya antigen dan antibodi seimbang.

Dari (Whitlock A Sheryl, 2010)

D. Teknik Laboratorium Immunodiagnostik

1. Berdasarkan Interaksi Sekunder (Non-Label)

Teknik Presipitasi

Teknik presipitasi digunakan untuk mengukur konsentrasi tinggi antigen atau antibodi yang terlarut. Antigen larut bereaksi dengan antibodi membentuk kompleks yang tidak larut (presipitat) dalam kondisi zona ekivalen. Teknik-teknik utama presipitasi meliputi:

- a. **Immunodiffusion (Ouchterlony double diffusion):**
Antigen dan antibodi masing-masing ditempatkan di sumur terpisah dalam gel agar dan dibiarkan berdifusi; terbentuknya garis presipitasi menunjukkan adanya

reaksi Ag-Ab spesifik. Digunakan untuk identifikasi antigen atau antibodi yang tidak diketahui

- b. **Radial Immunodiffusion (RID) / Mancini:** Antibodi dicampur dalam gel agar, antigen sampel ditempatkan di sumur pusat; diameter cincin presipitasi yang terbentuk berbanding lurus dengan konsentrasi antigen. Digunakan untuk kuantifikasi imunoglobulin, komplemen, dan protein serum lainnya
- c. **Imunoelektroforesis:** Kombinasi elektroforesis dengan difusi imun untuk memisahkan dan mengidentifikasi campuran protein kompleks, banyak digunakan dalam diagnosis gammopati monoklonal
- d. **Rocket Immunolectrophoresis (Laurell):** Antigen berdifusi dalam medan listrik melalui gel yang mengandung antibodi, membentuk pola presipitasi berbentuk roket yang tingginya sebanding dengan konsentrasi antigen

Teknik Aglutinasi

Aglutinasi terjadi ketika antibodi mengikat antigen partikulat (sel, bakteri, atau partikel pembawa) sehingga membentuk gumpalan (agglutinate) yang kasat mata. Reaksi berlangsung dalam dua tahap: pertama, pengikatan antibodi pada antigen; kedua, pembentukan kisi (*lattice*) antar-partikel antigen melalui ikatan silang antibodi. Aglutinasi lebih mudah terjadi dengan **IgM** karena strukturnya pentamer yang memiliki 10 situs pengikatan antigen.

Jenis-jenis teknik aglutinasi:

Teknik	Prinsip	Contoh Aplikasi Klinis
Aglutinasi Langsung	Ab bereaksi langsung dengan Ag partikulat	Uji Widal (Salmonella), penggolongan darah ABO

Teknik	Prinsip	Contoh Aplikasi Klinis
Aglutinasi Lateks	Ag atau Ab dilabel ke partikel lateks	Uji kehamilan, RF (Rheumatoid Factor), CRP
Hemaglutinasi Tidak Langsung (IHA)	Eritrosit dicoating Ag; Ab dalam serum menyebabkan aglutinasi	Deteksi antibodi terhadap berbagai patogen
Uji Coombs (Antiglobulin Test)	Antibodi anti-IgG manusia digunakan untuk mendeteksi Ab yang sudah terikat pada eritrosit	Tes golongan darah, AIHA, penyakit hemolitik neonatus ^[^3]
Fiksasi Aglutinasi Kompetitif	Penghambatan aglutinasi oleh Ag bebas dalam sampel	Uji inhibisi hemaglutinasi (HI) untuk virus

Uji Fiksasi Komplemen

Uji fiksasi komplemen mendeteksi antigen atau antibodi secara tidak langsung melalui konsumsi komplemen oleh kompleks Ag-Ab. Sistem indikator menggunakan eritrosit domba yang dicoating antibodi spesifik.

- a. **Hasil positif** (Ag atau Ab ada dalam sampel): Komplemen dikonsumsi oleh kompleks Ag-Ab sampel, indikator eritrosit TIDAK lisis (hemolisin tidak dapat bekerja)
- b. **Hasil negatif**: Komplemen bebas, indikator eritrosit LISIS

Flokulasi (Flocculation)

Flokulasi merupakan bentuk presipitasi khusus di mana antigen bukan protein murni tetapi berupa kompleks lipid-protein (kardiolipin). Contoh utamanya adalah **Uji VDRL** (*Venereal Disease Research Laboratory*) dan **RPR** (*Rapid Plasma Reagin*) untuk skrining sifilis. Antigen yang digunakan terdiri dari kardiolipin, lesitin, dan kolesterol yang tersuspensikan; reagin (antibodi nontreponemal) dalam

serum pasien menyebabkan terbentuknya flokulan yang tampak secara mikroskopik.

2. Berdasarkan Interaksi Primer (Teknik Immunoassay berlabel)

Radioimmunoassay (RIA)

RIA adalah immunoassay pertama yang dikembangkan, diperkenalkan oleh Berson dan Yalow (1959) untuk mengukur kadar insulin. Prinsipnya berdasarkan **kompetisi** antara antigen berlabel radioaktif dengan antigen tidak berlabel dalam sampel pasien untuk berikatan dengan sejumlah terbatas antibodi spesifik:

$$\frac{B}{F} = f([Ag \text{ tidak berlabel}])$$

Di sini B (*bound*) adalah fraksi antigen berlabel yang terikat antibodi, F (*free*) adalah fraksi bebas, dan perbandingan B/F berbanding terbalik dengan konsentrasi antigen tidak berlabel dalam sampel. Semakin tinggi konsentrasi antigen dalam sampel, semakin sedikit antigen berlabel yang terikat.

Kelebihan RIA:

- a. Sensitivitas sangat tinggi (deteksi hingga ng/mL – pg/mL)
- b. Spesifisitas tinggi
- c. Dapat mengukur hampir semua jenis molekul biologis.

Keterbatasan RIA:

- a. Menggunakan bahan radioaktif memerlukan fasilitas khusus dan izin
- b. Waktu paruh radiolabel terbatas
- c. Risiko paparan radiasi bagi petugas laboratorium.

Saat ini RIA sudah banyak digantikan oleh ELISA dan CLIA/ECLIA, namun masih digunakan untuk analisis tertentu seperti pengukuran kadar tiroglobulin (TGB) pada kanker tiroid.

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ELISA adalah teknik imunoassay paling luas digunakan di laboratorium klinik modern. Dikembangkan oleh Engvall dan Perlmann (1971), ELISA menggunakan **enzim** sebagai penanda (menggantikan radioisotop), yang bereaksi dengan substrat untuk menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur secara spektrofotometri. Pembacaan hasil menggunakan ELISA Reader pada panjang gelombang spesifik (biasanya 405, 450, atau 620 nm) menghasilkan nilai **OD (Optical Density)** yang berkorelasi dengan konsentrasi analit.

Jenis-jenis ELISA:

Jenis ELISA	Prinsip Kerja	Aplikasi Utama	Kelebihan
Direct ELISA	Antibodi primer berlabel langsung mendeteksi antigen yang dicoating di plate	Deteksi antigen murni	Prosedur cepat, minimalisir reaksi silang
Indirect ELISA	Antibodi primer (tidak berlabel)+ antibodi sekunder berlabel mendeteksi antigen	Deteksi antibodi dalam serum (serologis)	Sinyal amplifikasi kuat, serbaguna
Sandwich ELISA	Antigen diapit <i>capture antibody</i> (fase padat) dan <i>detection</i>	Deteksi antigen (hormon, sitokin, protein)	Sensitivitas & spesifisitas paling tinggi

Jenis ELISA	Prinsip Kerja	Aplikasi Utama	Kelebihan
	<i>antibody</i> berlabel	penanda) dengan spesifisitas tinggi	
Competitive ELISA	Antigen sampel bersaing dengan antigen berlabel untuk berikatan dengan antibodi terbatas	Analit kecil (hapten, obat, steroid)	Cocok untuk molekul kecil dengan satu epitop

Enzim yang umum digunakan: **Horseradish Peroxidase (HRP)** dengan substrat TMB atau OPD, dan **Alkaline Phosphatase (AP)** dengan substrat PNPP.

Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) dan ECLIA

CLIA menggantikan label enzim dengan senyawa kimia yang memancarkan cahaya (chemiluminescent) saat teroksidasi, seperti akridinium ester, luminal, dan isoluminol. Metode ini menawarkan sensitivitas yang lebih tinggi dari ELISA kolorimetri karena deteksi cahaya lebih sensitif daripada absorbansi.

ECLIA (*Electrochemiluminescence Immunoassay*)

Menggunakan label **rutenium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)** yang dipasangkan pada antibodi; stimulasi listrik pada elektroda menginduksi emisi cahaya yang diukur oleh fotodetektor. Keunggulan ECLIA.

- Sensitivitas sangat tinggi – mendeteksi analit pada konsentrasi sangat rendah
- Dynamic range* luas (5–7 dekade log)

- c. *Background noise* minimal karena hanya label dekat elektroda yang teraktivasi.
- d. Cepat, terautomatisasi, dan reproducible.

Imunofluoresensi (IF)

Imunofluoresensi menggunakan antibodi yang terkonjugasi dengan **fluorofor** (pewarna fluoresen seperti FITC, Rhodamine, PE, DAPI) untuk memvisualisasikan antigen dalam sel atau jaringan. Teknik ini memberikan informasi lokalisasi seluler dan subseluler yang tidak tersedia dari metode ELISA konvensional.

- a. **IF Langsung (DIF):** Antibodi primer berlabel fluorofor langsung berikatan dengan antigen target. Lebih cepat dan spesifik, namun kurang sensitif.
- b. **IF Tidak Langsung (IIF):** Antibodi primer (tidak berlabel) dikenali oleh antibodi sekunder berlabel fluorofor. Memberikan amplifikasi sinyal yang lebih kuat. Digunakan secara luas dalam diagnosis penyakit autoimun (ANA, ANCA), serta deteksi berbagai patogen.

Deteksi dilakukan menggunakan **mikroskop fluoresensi** atau **confocal laser scanning microscopy** yang memungkinkan rekonstruksi gambar 3D spesimen dan analisis kolokalisasi protein.

3. Teknik Konfirmasi dan Analisis Lanjut Western Blot (Immunoblotting)

Western blot digunakan untuk mengidentifikasi protein spesifik dari campuran protein kompleks dengan kombinasi elektroforesis dan deteksi imunologis. Prosedur berlangsung dalam tiga tahap utama yaitu:

- a. **Elektroforesis SDS-PAGE:** Protein didenaturasi dan dipisahkan berdasarkan berat molekul dalam gel poliakrilamid dengan detergen sodium dodecyl sulfate (SDS)
- b. **Transfer (Blotting):** Protein dari gel dipindahkan ke membran nitroselulosa atau PVDF menggunakan medan listrik

- c. **Deteksi imunologis:** Membran diinkubasi dengan antibodi primer spesifik → antibodi sekunder berlabel, visualisasi sinyal (kolorimetri, chemiluminescence, atau fluoresensi)

Western blot memiliki spesifisitas yang sangat tinggi karena memadukan informasi berat molekul protein dengan reaksi antigen-antibodi. Teknik ini merupakan **uji konfirmasi baku** untuk diagnosis HIV (konfirmasi setelah skrining ELISA), serta digunakan dalam immunophenotyping protein dan penelitian proteomik.

Flow Cytometry dan Immunophenotyping

Flow cytometry menganalisis karakteristik fisik dan kimia sel secara individual dalam aliran cairan (satu sel pada satu waktu) menggunakan berkas laser. Dalam konteks imunodiagnostik, teknik ini menggabungkan pewarnaan antibodi berlabel fluorofor dengan analisis kuantitatif populasi sel (*immunophenotyping*). Parameter yang diukur meliputi:

- a. **FSC** (*Forward Scatter*): berkorelasi dengan ukuran sel
- b. **SSC** (*Side Scatter*): berkorelasi dengan granularitas/kompleksitas internal sel
- c. **Sinyal fluoresen** dari antibodi berlabel yang spesifik terhadap penanda permukaan sel (CD markers)

Aplikasi klinis utama flow cytometry:

- a. **Diagnosis keganasan hematologi:**
Immunophenotyping sel leukemia/limfoma berdasarkan ekspresi antigen permukaan (CD19, CD20, CD3, CD4, CD8, dll.)
- b. **Monitoring pasien HIV:** Hitung absolut sel T CD4+ untuk penilaian imunitas dan keputusan terapi ARV
- c. **Evaluasi imunodefisiensi primer:**
Kuantifikasi subpopulasi limfosit
- d. **Deteksi minimal residual disease (MRD)** pasca-kemoterapi.

4. Aplikasi Kinis Immunodiagnostik

Diagnosis Penyakit Infeksi

Imunodiagnostik menjadi andalan dalam diagnosis berbagai penyakit infeksi di laboratorium klinik.

Penyakit	Analit yang Diperiksa	Metode
HIV/AIDS	Anti-HIV IgG/IgM (skrining), Antigen p24	ELISA, ECLIA, RDT, Western Blot (konfirmasi)
Hepatitis B	HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBc	ELISA, CLIA, RDT
Hepatitis C	Anti-HCV	ELISA, ECLIA
Sifilis	RPR/VDRL (non-treponemal), TPHA (treponemal)	Flokulasi, Aglutinasi
Dengue	NS1 Antigen, IgM/IgG Anti-Dengue	RDT, ELISA
Malaria	HRP2, pLDH (<i>Plasmodium</i>)	RDT Immunochromatography
COVID-19	Antigen SARS-CoV-2, IgM/IgG	RDT, ELISA
Tuberkulosis	IGRA (Interferon-gamma Release Assay)	ELISA (QuantiFERON)
Tifoid	Antibodi anti-O/anti-H <i>S. typhi</i>	Widal (aglutinasi)

Diagnosis Penyakit Autoimun

Pemeriksaan imunologis merupakan komponen esensial dalam diagnosis dan pemantauan penyakit autoimun:[^40]

a. Lupus Eritematosus Sistemik (LES):

ANA (Antinuclear Antibody) dengan imunofluoresensi indirek, anti-dsDNA, anti-Sm

b. Arthritis Reumatoid (AR): Rheumatoid Factor (RF), Anti-CCP

c. Vaskulitis: ANCA (c-ANCA, p-ANCA)

- d. **Sindrom Sjögren:** Anti-Ro (SSA), Anti-La (SSB)
- e. **Miastenia Gravis:** Anti-AChR (Acetylcholine Receptor)
- f. **Penyakit Tiroid Autoimun:** Anti-TPO, Anti-TG, Anti-TSH-receptor.

Onkologi dan Hematologi

Imunodiagnostik memiliki peran vital dalam bidang kanker dan penyakit darah:

- a. **Tumor marker:** AFP (karsinoma hepatoselular), PSA (kanker prostat), CEA (kolorektal), CA-125 (ovarium), CA 19-9 (pankreas) – diukur dengan CLIA/ECLIA
- b. **Immunophenotyping leukemia dan limfoma:** Flow cytometry dengan panel antibodi CD markers untuk klasifikasi dan pengobatan tepat sasaran
- c. **Minimal Residual Disease (MRD):** Pemantauan respons kemoterapi menggunakan flow cytometry bersensitivitas tinggi

Pemeriksaan Hormonal dan Metabolik

Hormon dalam konsentrasi sangat rendah di sirkulasi darah hanya dapat diukur secara akurat dengan metode immunoassay

- a. **Fungsi tiroid:** TSH, fT3, fT4 (ECLIA/CLIA)
- b. **Kehamilan dan reproduksi:** hCG, LH, FSH, estradiol, progesteron
- c. **Metabolisme glukosa:** Insulin, C-peptida (RIA/ECLIA)
- d. **Pertumbuhan:** GH (Growth Hormone), IGF-1
- e. **Adrenal:** Kortisol, ACTH, aldosteron

Status Nutrisi: Anemia Defisiensi Besi

Imunodiagnostik berperan penting dalam diagnosis anemia defisiensi besi (ADB) melalui pemeriksaan

- a. **Feritin serum:** Diukur dengan metode immunoturbidimetri atau ELISA. Kadar feritin <12–15 µg/L pada wanita dan <30 µg/L pada pria mengindikasikan defisiensi besi absolut. Perlu diperhatikan bahwa feritin bersifat *acute phase protein*

sehingga dapat meningkat pada kondisi inflamasi dan infeksi

- b. **Serum Transferrin Receptor (sTfR):** Meningkat pada defisiensi besi; tidak dipengaruhi oleh inflamasi, lebih spesifik untuk deplesi besi fungsional
- c. **Saturasi transferrin:** Persentase ikatan besi pada transferrin, dihitung dari besi serum dibagi TIBC; menurun pada ADB^[43]
- d. **Hepcidin:** Hormon regulator metabolisme besi; rendah pada ADB murni

5. Penjaminan Mutu Laboratorium Imunodiagnostik Standar ISO 15189

Laboratorium medis yang melakukan pemeriksaan imunodiagnostik wajib memenuhi persyaratan **ISO 15189**, standar internasional yang menetapkan persyaratan sistem manajemen mutu khusus untuk laboratorium klinis. Edisi terbaru, **ISO 15189:2022**, telah resmi diterbitkan pada Desember 2022 menggantikan ISO 15189:2012, dengan struktur 8 klausul utama yang selaras dengan ISO/IEC 17025:2017:

1. Ruang Lingkup
2. Acuan Normatif
3. Istilah dan Definisi
4. Persyaratan Umum (ketidakberpihakan dan kerahasiaan)
5. Persyaratan Struktural dan Tata Kelola
6. Persyaratan Sumber Daya (personil, fasilitas, peralatan, reagen)
7. Persyaratan Proses (pra-pemeriksaan, pemeriksaan, pasca-pemeriksaan)
8. Persyaratan Sistem Manajemen

Inovasi utama ISO 15189:2022 adalah adopsi **pendekatan berbasis risiko** (*risk-based thinking*) yang proaktif dan penekanan pada *patient-centered care*.

Kontrol Kualitas Internal dan Eksternal

Program penjaminan mutu laboratorium imunodiagnostik mencakup:

- a. **Kontrol kualitas internal (IQC):** Pemeriksaan serum kontrol (positif dan negatif) bersama setiap sesi kerja; penerapan aturan Westgard untuk deteksi kesalahan acak dan sistematis
- b. **Uji profisiensi/External Quality Assessment (EQA):** Partisipasi dalam program pemantapan mutu eksternal (PME) yang diselenggarakan oleh lembaga nasional (PNPME-K, BNSP) atau internasional
- c. **Kalibrasi dan verifikasi alat:** Kalibrasi berkala terhadap standar referensi yang tertelusur
- d. **Validasi metode:** Penetapan akurasi, presisi, batas deteksi, batas kuantifikasi, dan linearitas sebelum metode diimplementasikan secara klinis.

Fase Pemeriksaan dalam Laboratorium

Kesalahan laboratorium dapat terjadi pada tiga fase:

- a. **Fase pra-analitik:** Identifikasi pasien, persiapan pasien, pengambilan sampel, penyimpanan, dan transportasi – merupakan sumber kesalahan terbesar ($\geq 70\%$)
- b. **Fase analitik:** Pelaksanaan pemeriksaan, kalibrasi, kontrol kualitas
- c. **Fase pasca-analitik:** Verifikasi hasil, pelaporan, interpretasi, dan komunikasi kepada klinisi

6. Kesimpulan

Imunodiagnostik telah berkembang dari teknik sederhana presipitasi dan aglutinasi menjadi platform teknologi canggih yang mencakup ELISA, ECLIA, flow cytometry, lateral flow immunoassay, dan biosensor multipleks. Perkembangan ini didorong oleh dua tonggak revolusioner: penemuan RIA oleh Berson dan Yalow (1959) dan pengembangan antibodi monoklonal oleh Köhler dan Milstein (1975), yang bersama-sama meletakkan fondasi imunodiagnostik modern.

Setiap teknik imunodiagnostik memiliki kelebihan, keterbatasan, dan aplikasi klinis spesifik, sehingga pemilihan metode yang tepat bergantung pada tujuan pemeriksaan, sensitivitas yang dibutuhkan, ketersediaan fasilitas, dan pertimbangan biaya. Parameter uji diagnostik (sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN) menjadi alat penting untuk menilai kinerja dan memilih metode yang sesuai konteks klinis.

Ke depan, konvergensi antara imunodiagnostik dengan teknologi microfluidics, biosensor nano, dan kecerdasan buatan akan semakin mengubah paradigma diagnostik dan membawa pemeriksaan berkualitas tinggi lebih dekat ke titik pelayanan pasien dan memungkinkan diagnosis yang lebih cepat, murah, dan akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas K Abbul. (2011), *Basic Immunology. Functions and Disorder of the Immune System*, Saunders.
- Andayani, I.G.A.S., Rizki, M., Sriasih, M. and Tauhida, I.N. (2023), "Performa Rapid Diagnostik Tes Hepatitis B Dengan ELISA Sebagai Gold Standar", *Bioscientist Jurnal Ilmiah Biologi*, Vol. 11 No. 2, p. 1263, doi: 10.33394/bioscientist.v11i2.9035.
- Charisma, A.M., Farida, E.A. and Anwari, F. (2020), "Diagnosis Dengue Melalui Deteksi Antibodi Imunoglobulin G Spesifik Dalam Sampel Urine Dengan Teknik ELISA", *Aspirator - Journal of Vector-Borne Disease Studies*, Vol. 12 No. 1, pp. 11-18, doi: 10.22435/asp.v12i1.2366.
- Naully, P.G., Nursidika, P., Kania, P.P. and Rachmawati, F. (2022), "Upaya Pencegahan Penyebaran Covid-19 Di Lingkungan Stikes Jenderal Achmad Yani Cimahi Dengan Pemeriksaan Antibodi SARS-COV-2", *Aksiologi Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, Vol. 6 No. 3, p. 422, doi: 10.30651/aks.v6i3.6781.
- Stevens CD and Miller LE. (2017), *Clinical Immunology and Serology A Laboratory Perspective*, Philadelphia.
- Turgeon, M.L. (2018), *Immunology and Serology in Laboratory Medicine Sixth Edition*.
- Whitlock A Sheryl. (2010), *Immunoematology for Medical Laboratoy Technician*.

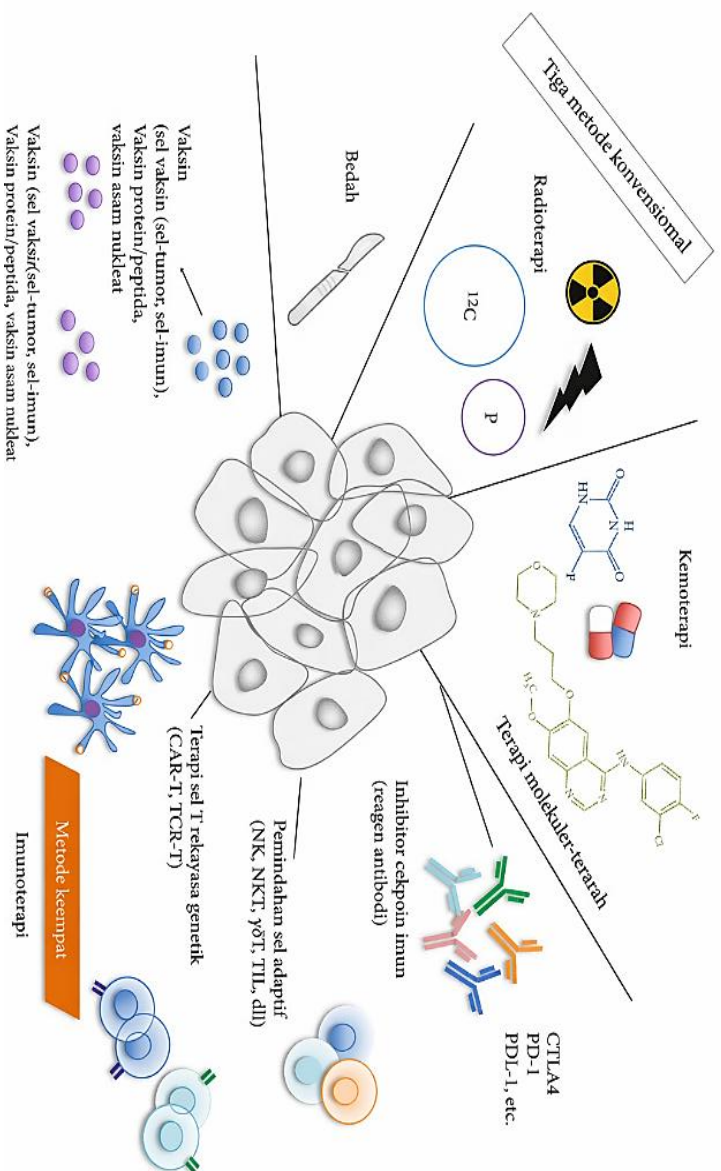
BAB 17 | IMUNOTERAPI & APLIKASI KLINIS

Siti Nurkasanah, S.Si., M.Biomed

A. Pendahuluan

Imunoterapi merupakan metode pengobatan yang memanfaatkan kemampuan alami sistem imun tubuh untuk mengenali, melawan, dan menghancurkan sel-sel abnormal, terutama sel kanker (Igarashi & Sasada, 2020). Hingga saat ini, imunoterapi telah berkembang menjadi salah satu modalitas utama terapi kanker bersama pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (**Gambar 17.1**) (Igarashi & Sasada, 2020). Berbeda dengan terapi konvensional yang cenderung menyerang seluruh sel yang berproliferasi, imunoterapi mendorong peningkatan kemampuan sistem imun agar dapat mengenali sel kanker sebagai benda asing dan menghancurkannya secara lebih spesifik serta terarah.

Salah satu keunggulan imunoterapi adalah memiliki tingkat spesifisitas yang lebih baik terhadap sel tumor yang spesifik sehingga kerusakan pada jaringan normal dapat diminimalkan. Selain itu, aktivasi sistem imun juga dapat membentuk memori imunologis jangka panjang yang membantu tubuh mengenali kembali sel kanker apabila terjadi kekambuhan. Risiko efek samping sistemik pada beberapa jenis imunoterapi juga cenderung lebih rendah dibandingkan dengan kemoterapi konvensional. Oleh karena itu, imunoterapi dinilai sebagai salah satu strategi yang sangat potensial dalam pengembangan terapi kanker saat ini (Carter, Bhosale & Yang, 2018).



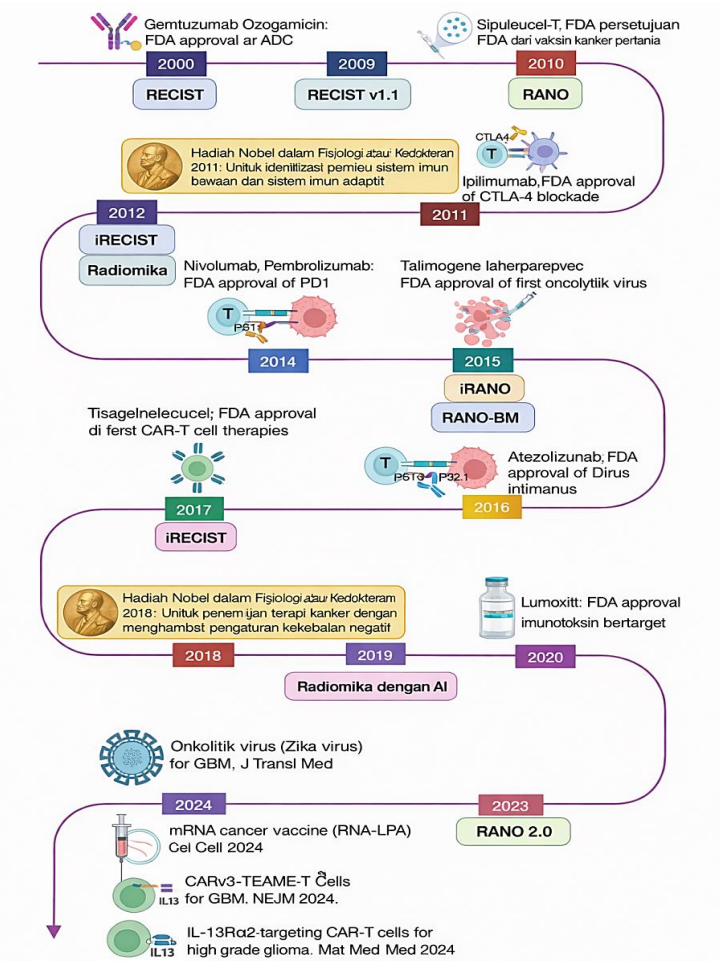
Gambar 17.1 Perbandingan modalitas terapi kanker konvensional dan imunoterapi
(Igarashi & Sasada, 2020)

Penelitian terkait imunoterapi telah dilakukan sejak abad ke-19 oleh William Coley dengan memanfaatkan toksin bakteri untuk memicu respons imun terhadap tumor (Igarashi & Sasada, 2020). Seiring kemajuan ilmu imunologi dan bioteknologi, berbagai inovasi imunoterapi terus berkembang. Perjalanan perkembangan imunoterapi kanker dari tahun 2000 hingga 2024 menunjukkan perubahan besar dalam strategi penatalaksanaan kanker sekaligus metode evaluasi respons terapinya (**Gambar 17.2**) (Liu et al., 2024b).

Pada awal tahun 2000-an, terapi kanker masih berfokus pada pendekatan konvensional dengan standar penilaian *RECIST* dan *RECIST v1.1* sebagai acuan evaluasi tumor. Era imunoterapi ditandai dengan persetujuan FDA terhadap *Sipuleucel-T* pada tahun 2010 sebagai vaksin kanker pertama, disusul *Ipilimumab* pada tahun 2011 yang menjadi inhibitor CTLA-4 dalam praktik klinis. Selanjutnya, terapi berbasis penghambatan jalur PD-1 seperti *Nivolumab* dan *Pembrolizumab*, serta penggunaan virus onkolitik *Talimogene laherparepvec* pada tahun 2015, semakin memperkuat pergeseran paradigma pengobatan kanker dari terapi sitotoksik konvensional menuju pendekatan imunologis yang lebih spesifik dan tepat sasaran. Bersamaan dengan perkembangan tersebut, sistem evaluasi respons terapi juga mengalami modifikasi melalui munculnya *iRECIST*, *iRANO*, dan *RANO-BM* yang dirancang untuk menilai pola respons imunoterapi yang sering kali berbeda dari terapi antikanker konvensional (Liu et al., 2024b).

Pada fase berikutnya, kemajuan imunoterapi bergerak menuju pendekatan yang lebih presisi melalui pemanfaatan rekayasa sel dan teknologi molekuler modern. Persetujuan *Tisagenlecleucel* pada tahun 2017 sebagai terapi CAR-T pertama menandai dimulainya era terapi sel hasil rekayasa genetik dalam onkologi. Setelah itu, inovasi terus berkembang melalui integrasi radiomik berbasis kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*), pengembangan vaksin kanker berbasis mRNA, penggunaan virus Zika sebagai virus onkolitik untuk glioblastoma, hingga terapi CAR-T yang menargetkan IL-13R α 2 pada glioma derajat

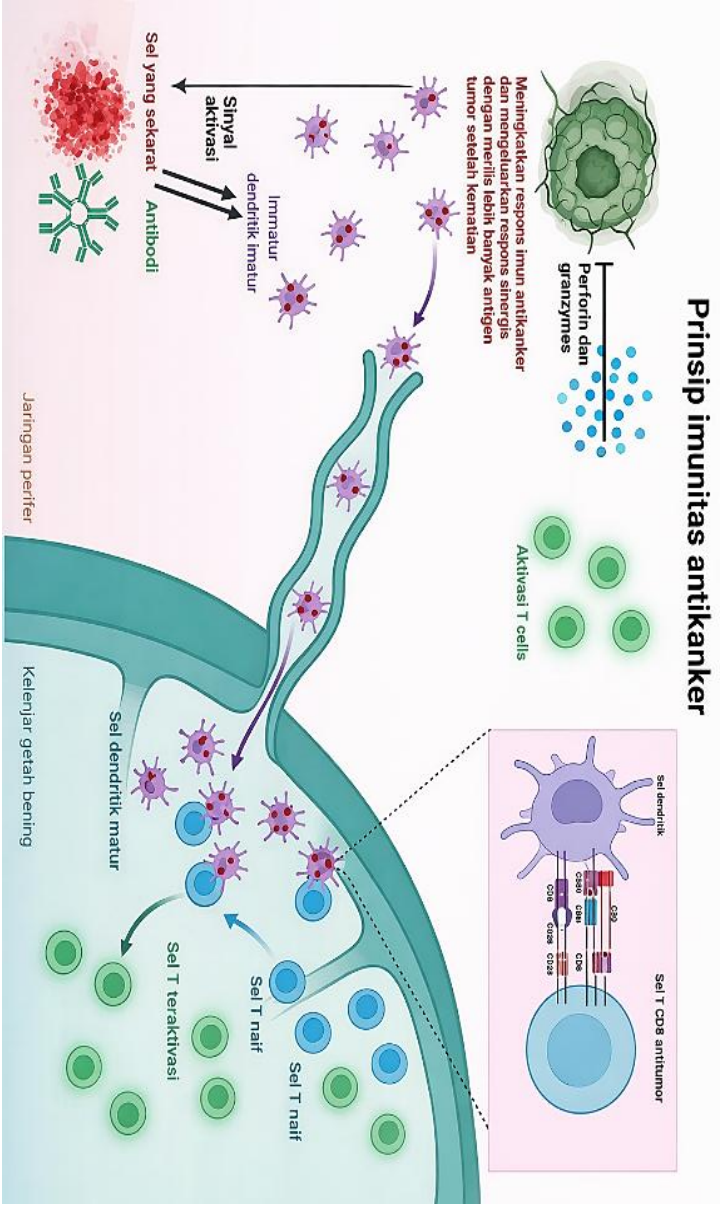
tinggi. Keseluruhan perkembangan tersebut mencerminkan semakin mendalamnya pemahaman mengenai interaksi kompleks antara sel tumor dan sistem imun, sehingga menghasilkan strategi terapi kanker yang lebih personal, adaptif, dan efektif dalam praktik kedokteran modern. Oleh karena itu, penerapan imunoterapi juga mulai dikembangkan untuk berbagai penyakit selain kanker, seperti penyakit autoimun dan gangguan inflamasi kronis (Liu et al., 2024b).



Gambar 17.2 Perkembangan strategi imunoterapi kanker dari tahun 2000–2024 (Liu et al., 2024b)

B. Dasar Immunologi dalam Immunoterapi

Sistem imun memiliki kemampuan alami untuk mengenali dan menghancurkan sel abnormal melalui mekanisme yang disebut *immune surveillance* (Igarashi & Sasada, 2020; Zhang et al., 2025). Melalui proses ini, sistem imun terus memantau jaringan tubuh untuk mendeteksi perubahan pada sel, termasuk perubahan molekuler yang menjadi ciri khas sel kanker. Sel tumor umumnya mengekspresikan antigen tertentu yang dikenal sebagai *tumor-associated antigens* (TAAs), sehingga dapat dikenali sebagai *non-self* oleh sistem imun (Zhang et al., 2025).



Gambar 17.3 Prinsip dasar imunitas antitumor
(Zhang, et al., 2025)

Saat sel tumor mengalami kerusakan, nekrosis, atau apoptosis, antigen tumor akan dilepaskan ke lingkungan sekitarnya (**Gambar 17.3**) (Zhang et al., 2025). Antigen tersebut kemudian ditangkap oleh sel penyaji antigen, terutama sel dendritik (*dendritic cells*/DCs). Setelah mengalami maturasi, sel dendritik bermigrasi ke organ limfoid sekunder, seperti kelenjar limfa, untuk mempresentasikan antigen tumor kepada sel T naïf melalui molekul kompleks histokompatibilitas mayor (MHC). Aktivasi sel T terjadi melalui pengenalan antigen oleh *T-cell receptor* (TCR) dan diperkuat oleh sinyal kostimulatorik, seperti interaksi CD80/CD86 dengan CD28. Sel T yang telah teraktivasi selanjutnya mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel efektor, terutama *cytotoxic T lymphocytes* (CTLs) atau sel T CD8+, yang berfungsi menghancurkan sel kanker secara langsung (Zhang et al., 2025).

CTLs membunuh sel tumor melalui berbagai mekanisme sitotoksik, salah satunya dengan melepaskan perforin dan granzim yang memicu kematian sel secara terprogram (apoptosis) pada sel kanker. Selain itu, CTLs juga menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti *interferon-gamma* (IFN- γ), yang berperan dalam memperkuat respons imun antitumor serta meningkatkan aktivitas sel imun lainnya. Proses penghancuran sel kanker ini akan melepaskan antigen tambahan yang kemudian dapat dikenali oleh sistem imun, sehingga membentuk respons imun adaptif (Zhang et al., 2025).

Meskipun sistem imun memiliki kemampuan alami untuk mengeliminasi sel abnormal, sel kanker dapat mengembangkan berbagai mekanisme untuk menghindari pengawasan imun (*immune evasion*). Sel kanker diketahui mampu menurunkan ekspresi antigen maupun molekul MHC sehingga sel imun menjadi tidak sensitif. Selain itu, kanker juga membentuk lingkungan mikro atau *tumor microenvironment* (TME) yang bersifat immunosupresif melalui produksi berbagai mediator inhibitorik serta perekrutan sel imun regulator. Kondisi tersebut menyebabkan aktivitas sel efektor antitumor melemah sehingga

sel kanker dapat tetap bertahan dan berkembang (Zhang et al., 2025).

Keadaan imunologis di sekitar tumor turut memengaruhi keberhasilan respons imun terhadap sel kanker. TME sering kali ditandai oleh hipoksia, peningkatan metabolisme laktat, serta dominasi sel imun supresor yang dapat menghambat fungsi sel T sitotoksik. Akibatnya, meskipun respons imun awal dapat terbentuk, efektivitas penghancuran sel tumor menjadi terbatas. Oleh karena itu, berbagai strategi imunoterapi modern dikembangkan untuk memulihkan fungsi sistem imun dan memperkuat setiap tahapan dalam *cancer-immunity cycle* (Zhang et al., 2025).

C. Mekanisme Kerja Imunoterapi

Secara umum, imunoterapi bekerja melalui beberapa mekanisme utama, seperti meningkatkan pengenalan sel tumor oleh sistem imun, memperkuat aktivitas sel efektor antitumor, menghambat sinyal imunoinhibitor, serta memperbaiki kondisi imunologis di sekitar tumor. Pendekatan ini memungkinkan sistem imun mengenali sel kanker secara lebih efektif dan meningkatkan kemampuan untuk menghancurkan sel tumor. Lebih lanjut, beberapa jenis imunoterapi juga mampu mengubah lingkungan mikro tumor yang semula bersifat immunosupresif menjadi lebih mendukung aktivitas imun antitumor (Igarashi & Sasada, 2020).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, imunoterapi dapat dibedakan menjadi imunoterapi aktif dan imunoterapi pasif (Carter, Bhosale & Yang, 2018):

1. Imunoterapi Aktif

Imunoterapi aktif merupakan pendekatan terapi yang bertujuan merangsang sistem imun tubuh agar mampu membentuk respons antitumor secara alami. Pada terapi ini, sistem imun didorong untuk mengenali antigen tumor dan mengaktifkan berbagai sel efektor, terutama sel T sitotoksik, sehingga penghancuran sel kanker dapat berlangsung lebih optimal. Beberapa bentuk imunoterapi aktif yang saat ini

banyak dikembangkan meliputi vaksin kanker dan *oncolytic virus*.

2. Imunoterapi Pasif

Berbeda dengan imunoterapi aktif, imunoterapi pasif tidak berfokus pada stimulasi secara langsung pada sistem imun pasien. Imunoterapi pasif memperkuat mekanisme pemberian komponen imun yang telah diproduksi atau dimodifikasi sebelumnya untuk membantu eliminasi sel kanker. Bentuk imunoterapi pasif yang banyak digunakan saat ini meliputi antibodi monoklonal dan *adoptive cell transfer* (ACT).

D. Jenis-Jenis Imunoterapi

1. Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) merupakan salah satu bentuk imunoterapi yang dikembangkan untuk mengembalikan kemampuan sistem imun dalam mengenali dan menyerang sel kanker. Pada kondisi fisiologis, molekul *immune checkpoint* berfungsi menjaga keseimbangan respons imun agar tidak menimbulkan kerusakan berlebihan pada jaringan normal. Akan tetapi, sel kanker mampu memanfaatkan mekanisme tersebut untuk menghindari pengawasan imun. Oleh karena itu, terapi ICIs bekerja dengan memblokir sinyal inhibitor pada sel imun sehingga aktivitas antitumor, terutama fungsi sel T, dapat kembali meningkat (Naimi et al., 2022).

sebagai regulator negatif pada tahap awal aktivasi sel T melalui kompetisi dengan CD28 terhadap ligan CD80/CD86 (Igarashi & Sasada, 2020; Lotze, Olejniczak & Skokos, 2024). Hambatan terhadap molekul ini dapat meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel T sehingga respons imun antitumor menjadi lebih kuat. *Ipilimumab* merupakan inhibitor CTLA-4 pertama yang memperoleh persetujuan FDA untuk terapi melanoma metastatik. Saat ini, pengembangan checkpoint inhibitor generasi baru juga terus berlangsung, termasuk inhibitor pada molekul TIM-3, TIGIT, LAG-3, dan IDO1. Kombinasi beberapa ICIs diketahui dapat memberikan efek sinergis pada beberapa jenis kanker, meskipun terapi ini tetap memiliki keterbatasan seperti *immune-related adverse events* (irAEs), resistensi terapi, dan variasi respons antarpasien (Zhang et al., 2025; Tang et al., 2023).

2. *Cancer Vaccine*

Vaksin kanker merupakan salah satu bentuk imunoterapi aktif yang dirancang untuk membantu sistem imun mengenali antigen spesifik pada sel tumor. Tujuan utama pendekatan ini adalah membentuk respons imun adaptif yang lebih terarah terhadap sel kanker sehingga proses eliminasi tumor dapat berlangsung lebih efektif. Berbagai platform vaksin telah dikembangkan, termasuk vaksin berbasis peptida, vaksin berbasis DNA, vaksin berbasis sel dendritik, dan vaksin berbasis mRNA (Igarashi & Sasada, 2020).

Pendekatan vaksin peptida menggunakan fragmen antigen tertentu yang diasosiasikan dengan sel tumor, sedangkan vaksin DNA memanfaatkan materi genetik yang mengode antigen tumor agar dapat diproduksi secara *in vivo*. Sementara itu, vaksin berbasis sel dendritik dilakukan dengan memaparkan sel dendritik terhadap antigen tumor spesifik dan kemudian dikembalikan ke tubuh pasien. *Sipuleucel-T* menjadi salah satu contoh vaksin berbasis sel

dendritik yang telah digunakan dalam terapi kanker prostat (Igarashi & Sasada, 2020).

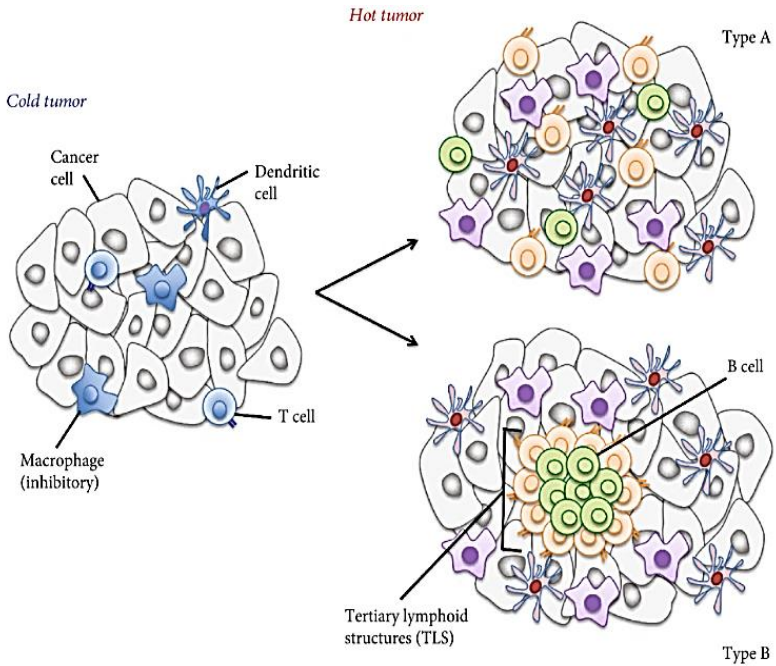
Perkembangan teknologi mRNA turut mempercepat inovasi vaksin kanker modern. Platform ini dinilai lebih fleksibel karena memungkinkan produksi antigen tumor secara cepat dan spesifik sesuai karakteristik molekuler pasien. Oleh sebab itu, vaksin berbasis mRNA memiliki potensi besar dalam pengembangan terapi kanker yang lebih personal dan terarah (Igarashi & Sasada, 2020).

3. *Oncolytic Virus Therapy*

Oncolytic virus therapy (OVT) merupakan pendekatan imunoterapi yang memanfaatkan virus hasil rekayasa genetik untuk menginfeksi dan menghancurkan sel tumor secara selektif (Igarashi & Sasada, 2020). Virus tersebut dirancang agar mampu bereplikasi di dalam sel kanker tanpa menimbulkan kerusakan bermakna pada jaringan normal. Replikasi virus di dalam sel tumor akan menyebabkan lisis sel kanker dan pelepasan antigen tumor yang kemudian memicu aktivasi respons imun antitumor. Dengan demikian, terapi ini tidak hanya bekerja melalui penghancuran langsung sel kanker, tetapi juga melalui stimulasi sistem imun (Zhang et al., 2025).

Selain menyebabkan efek sitolitik pada sel tumor, terapi ini juga mampu meningkatkan imunogenisitas tumor melalui pelepasan berbagai sinyal inflamasi, termasuk *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Molekul-molekul tersebut berperan dalam aktivasi sel dendritik dan peningkatan presentasi antigen tumor kepada sel T. Terapi ini juga mampu mengubah TME menjadi lebih imunogenik serta meningkatkan infiltrasi sel imun ke jaringan tumor. Berbagai strategi rekayasa virus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas terapi, seperti modifikasi gen E1A/E1B, penyisipan transgen GM-CSF, dan peningkatan kemampuan virus dalam mengenali reseptor spesifik tumor (Ylösmäki & Cerullo, 2020).

Beberapa virus penyebab onkolisis yang telah dikembangkan antara lain talimogene laherparepvec (T-VEC), Oncorine, dan Reolysin. T-VEC merupakan terapi *oncolytic virus* pertama yang memperoleh persetujuan FDA untuk melanoma metastatik. Saat ini, terapi *oncolytic virus* juga mulai banyak dikombinasikan dengan ICIs karena mampu meningkatkan respons anti-PD-1 serta mengubah *cold tumor* menjadi *hot tumor* yang lebih responsif terhadap imunoterapi (**Gambar 17.5**) (Igarashi & Sasada, 2020).



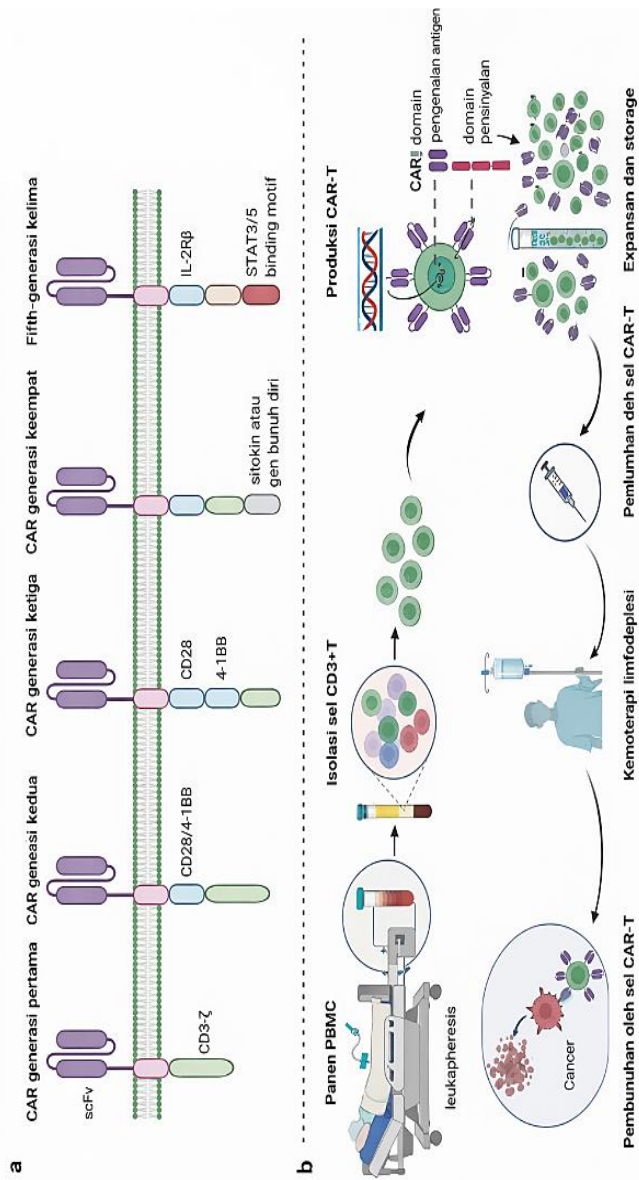
Gambar 17.5 Perbedaan infiltrasi sel imun pada *cold tumor* dan *hot tumor*
(Igarashi & Sasada, 2020)

4. Adoptive Cell Therapy dan CAR-T Cell

Adoptive cell therapy (ACT) merupakan pendekatan imunoterapi yang dilakukan melalui transfer sel imun yang bertujuan meningkatkan respon antitumor sistem imun pasien (Zhang et al., 2025). Pada pendekatan ini, sel imun diambil dari pasien, kemudian diperbanyak atau

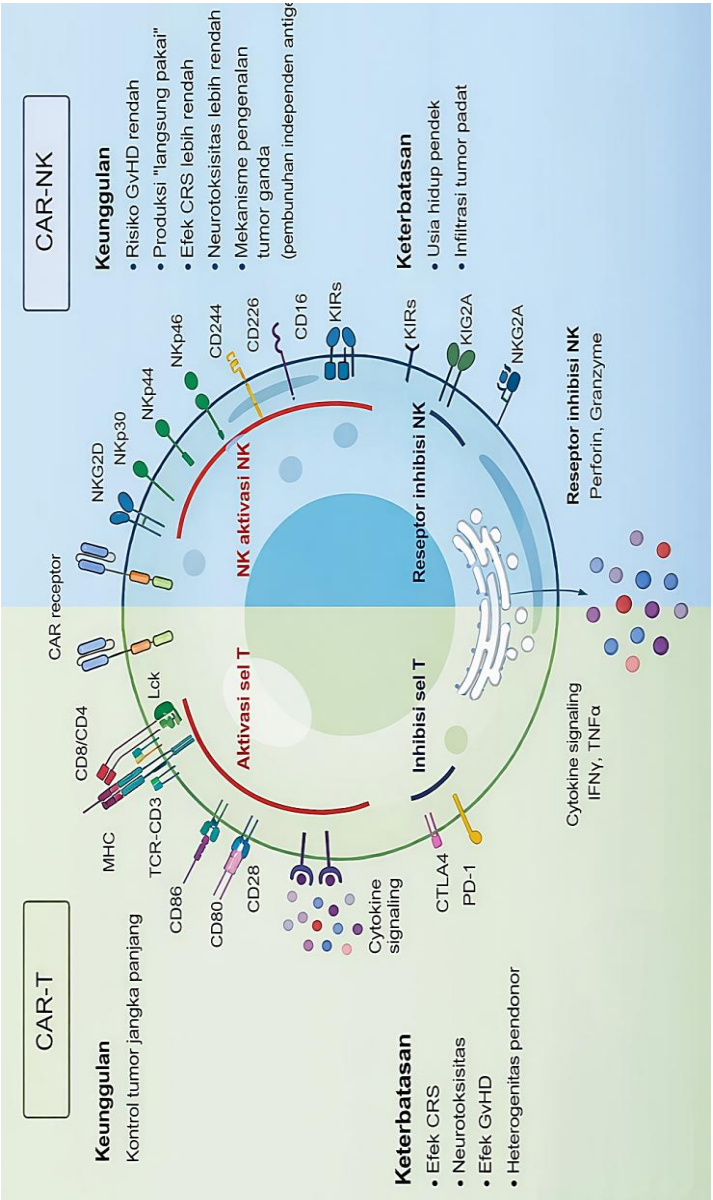
dimodifikasi di luar tubuh sebelum dikembalikan ke pasien. Beberapa bentuk ACT yang telah dikembangkan meliputi *tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy*, TCR-T, dan *chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy* (Tang et al., 2023).

Terapi CAR-T merupakan salah satu terapi berbasis sel yang berkembang sangat pesat dalam beberapa tahun terakhir. Pada terapi ini, sel T direkayasa secara genetik agar mengekspresikan *chimeric antigen receptor (CAR)*, yaitu reseptor buatan yang mampu mengenali antigen spesifik pada permukaan sel tumor. Struktur CAR terdiri atas beberapa komponen, seperti *single-chain variable fragment (scFv)*, *domain hinge*, *domain transmembran*, CD3 ζ , dan domain kostimulatorik (**Gambar 17.6a**). Setelah dimodifikasi, sel T diperbanyak dan dikembalikan ke tubuh pasien untuk menghancurkan sel kanker melalui mekanisme sitotoksik yang lebih spesifik (**Gambar 17.6b**) (Tang et al., 2023).



Gambar 17.6 Perkembangan generasi *chimeric antigen receptor* (CAR) (a), dan tahapan produksi terapi sel CAR-T dalam imunoterapi kanker (b) (Tang et al., 2023)

Prosedur terapi CAR-T meliputi isolasi sel T pasien, rekayasa genetik menggunakan *viral vector*, ekspansi sel, dan reinfusi ke pasien. Hingga saat ini, target antigen yang paling banyak digunakan adalah CD19 dan BCMA, terutama pada leukemia, limfoma, dan *multiple myeloma*. FDA telah menyetujui beberapa produk CAR-T dengan tingkat *overall response rate* yang tinggi pada keganasan hematologi. Namun, penerapan CAR-T pada tumor padat masih menghadapi tantangan berupa rendahnya infiltrasi sel imun, antigen escape, serta kondisi mikroekosistem tumor yang bersifat imunosupresif. Selain CAR-T, terapi berbasis CAR-NK juga mulai banyak dikembangkan karena memiliki risiko *graft-versus-host disease* (GVHD) yang lebih rendah dan berpotensi digunakan sebagai terapi *off-the-shelf* (**Gambar 17.7**) (Peng et al., 2024).



Gambar 17.7 Perbandingan mekanisme, keunggulan, dan keterbatasan terapi CAR-T dan CAR-NK dalam imunoterapi (Peng et al., 2024)

E. Aplikasi Klinis Imunoterapi

1. Imunoterapi pada Kanker Solid

Dalam beberapa dekade terakhir, imunoterapi mengalami perkembangan pesat dan menjadi salah satu strategi penting dalam tata laksana berbagai kanker solid. Beberapa pendekatan yang telah diteliti, seperti *immune checkpoint inhibitors* (ICIs), vaksin kanker, *oncolytic virus*, serta terapi berbasis sel, menunjukkan kemampuan meningkatkan respons terapi dan memperpanjang angka harapan hidup pasien pada sejumlah keganasan (Zheng et al., 2024). Beberapa kanker yang diketahui memberikan respons baik terhadap imunoterapi meliputi melanoma, *non-small cell lung cancer* (NSCLC), *renal cell carcinoma*, kanker kandung kemih, serta kanker kepala dan leher. Bahkan, terapi berbasis anti-PD-1, anti-PD-L1, dan anti-CTLA-4 kini telah menjadi bagian dari standar pengobatan pada beberapa jenis kanker tersebut (Liu et al., 2024b).

Keberhasilan imunoterapi pada kanker solid juga semakin meningkat melalui kombinasi dengan modalitas terapi lain, seperti kemoterapi dan radioterapi. Kombinasi ini memberikan efek sinergis karena kemoterapi maupun radioterapi dapat memicu *immunogenic cell death* dan meningkatkan pelepasan antigen tumor, sehingga respons imun antitumor menjadi lebih optimal. Selain itu, terapi kombinasi juga mampu meningkatkan infiltrasi sel imun ke jaringan tumor serta mengubah TME yang sebelumnya bersifat imunosupresif menjadi lebih imunogenik. Pendekatan kombinasi tersebut kini banyak diterapkan untuk meningkatkan efektivitas terapi sekaligus membantu mengatasi resistensi terhadap imunoterapi tunggal (Liu et al., 2024b).

2. Imunoterapi pada Tumor Otak

Penerapan imunoterapi pada tumor otak memiliki tantangan yang lebih kompleks dibandingkan dengan kanker lainnya. Salah satu hambatan utama adalah keberadaan *blood-brain barrier* (BBB) yang membatasi masuknya obat

maupun sel imun ke dalam jaringan otak (Liu et al., 2024b). Di samping itu, sistem saraf pusat memiliki karakteristik imunologis tersendiri sehingga respons imun terhadap tumor otak cenderung lebih terbatas. Meskipun demikian, berbagai pendekatan imunoterapi terus dikembangkan, termasuk penggunaan ICIs, virus onkolitik, vaksin kanker, dan terapi berbasis CAR-T (Xu et al., 2020).

Virus onkolitik menjadi salah satu strategi yang cukup menjanjikan karena mampu menginfeksi dan melisis sel tumor sekaligus merangsang aktivasi sistem imun lokal di jaringan otak. Selain itu, pengembangan vaksin kanker dan terapi CAR-T juga diarahkan untuk meningkatkan pengenalan antigen spesifik pada sel tumor otak (Xu et al., 2020). Namun, evaluasi keberhasilan terapi masih menjadi tantangan, terutama dalam membedakan *true progression* dan *pseudoprogession* pada pemeriksaan pencitraan pasca imunoterapi. Oleh karena itu, teknik advanced imaging seperti *MR perfusion imaging* serta pendekatan berbasis *artificial intelligence* mulai banyak dimanfaatkan untuk membantu penilaian respons terapi secara lebih akurat (Liu et al., 2024b).

3. Imunoterapi pada Penyakit Autoimun

Selain dalam bidang onkologi, perkembangan imunoterapi juga telah dimanfaatkan pada berbagai penyakit autoimun. Pendekatan ini terutama dikembangkan untuk penyakit yang melibatkan sel B dan pembentukan autoantibodi, seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), dermatomiositis, dan myasthenia gravis. Salah satu strategi yang paling banyak diteliti adalah terapi berbasis CAR-T yang dirancang untuk mengeliminasi populasi sel imun autoreaktif penyebab penyakit (Zhang et al., 2025).

Beberapa pendekatan yang sedang dikembangkan meliputi anti-CD19 CAR-T, anti-BCMA CAR-T, *chimeric XHA autoantigen receptor* (CAAR)-T, serta *regulatory CAR-T cells*. Berbeda dengan penggunaan CAR-T pada kanker yang bertujuan menghancurkan sel tumor, terapi pada penyakit

autoimun difokuskan untuk menekan respons imun yang abnormal dan memulihkan toleransi imun. Hasil awal berbagai penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini mampu menghasilkan remisi jangka panjang serta menurunkan populasi sel autoreaktif secara bermakna. Temuan tersebut membuka peluang baru bagi pengembangan imunoterapi sebagai terapi yang lebih spesifik dan terarah pada penyakit autoimun di masa depan (Zhang et al., 2025; Cheever et al., 2024).

F. Toll-Like Receptors (TLRs) dalam Imunoterapi

Toll-like receptors (TLRs) merupakan bagian dari *pattern recognition receptors* (PRRs) yang berperan penting dalam mengaktifkan sistem imun bawaan (*innate immunity*) maupun respons imun adaptif. Reseptor ini mampu mengenali berbagai molekul yang berasal dari patogen atau sinyal kerusakan sel, kemudian memicu aktivasi jalur inflamasi dan respons imun. Dalam bidang imunoterapi kanker, aktivasi TLR diketahui dapat meningkatkan maturasi sel dendritik serta memperkuat aktivasi sel T, sehingga respons imun antitumor menjadi lebih efektif. Karena perannya tersebut, TLR kini menjadi salah satu target yang mulai banyak diteliti dalam pengembangan strategi imunoterapi modern (Chakraborty et al., 2023).

Pemanfaatan agonis TLR dapat meningkatkan kemampuan sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel tumor. Aktivasi TLR dapat memperkuat presentasi antigen tumor, merangsang produksi sitokin proinflamasi, dan meningkatkan aktivitas sel T sitotoksik. Selain digunakan untuk merangsang respons antitumor secara langsung, agonis TLR juga sering dimanfaatkan sebagai adjuvan pada vaksin kanker untuk meningkatkan imunogenisitas antigen tumor. Pendekatan ini bahkan mulai dikombinasikan dengan kemoterapi maupun radioterapi karena dinilai mampu meningkatkan pelepasan antigen tumor serta memperkuat respons imun terhadap terapi konvensional (Chakraborty et al., 2023).

Beberapa agonis TLR yang banyak dikembangkan dalam imunoterapi kanker meliputi Poly(I:C) sebagai agonis TLR3, *monophosphoryl lipid A* (MPL) sebagai agonis TLR4, serta CpG *oligodeoxynucleotides* sebagai agonis TLR9. Berbagai penelitian praklinis dan klinis menunjukkan bahwa agen-agen tersebut mampu meningkatkan aktivasi sel imun dan memperkuat respons antitumor. Dengan kemampuannya untuk memodulasi sistem imun, agonis TLR dapat meningkatkan prospek dan strategi kombinasi imunoterapi kanker di masa depan (Chakraborty et al., 2023).

G. Efek Samping dan Tantangan Imunoterapi

Meskipun imunoterapi telah membawa kemajuan besar dalam terapi kanker, pendekatan terapi ini masih memiliki beberapa efek samping dan tantangan klinis yang perlu diperhatikan. Aktivasi sistem imun yang terlalu kuat dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan normal dan memicu berbagai komplikasi imunologis. Selain itu, respons terhadap imunoterapi tidak selalu optimal pada setiap pasien karena adanya mekanisme resistensi yang berkembang baik pada sel tumor maupun tme. Oleh karena itu, pemahaman mengenai efek samping serta faktor-faktor yang memengaruhi resistensi terhadap terapi menjadi aspek penting dalam penerapan imunoterapi di praktik klinis.

1. Immune-Related Adverse Events (irAEs)

Salah satu komplikasi yang paling sering ditemukan pada penggunaan ICIs adalah *immune-related adverse events* (irAEs). Kondisi ini terjadi akibat aktivasi sistem imun yang berlebihan sehingga respons imun tidak hanya menyerang sel kanker, tetapi juga jaringan sehat tubuh. Manifestasi irAEs dapat melibatkan berbagai organ, termasuk kulit, saluran gastrointestinal, paru, hati, dan sistem endokrin. Beberapa efek samping yang umum dijumpai antara lain dermatitis, kolitis, pneumonitis, hepatitis, serta gangguan endokrin seperti hipofisitis dan tiroiditis. Tingkat keparahan irAEs sangat bervariasi, mulai dari gejala ringan hingga kondisi

berat yang memerlukan penghentian terapi dan pemberian obat immunosupresif (Zhang et al., 2025; Tang et al., 2023).

2. *Cytokine Release Syndrome (CRS)*

Cytokine release syndrome (CRS) merupakan salah satu komplikasi serius yang sering dikaitkan dengan terapi berbasis sel, terutama terapi CAR-T. Kondisi ini disebabkan oleh pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar, seperti interleukin-6 (IL-6) dan interferon-gamma (IFN- γ), setelah proses aktivasi sel imun. Peningkatan sitokin tersebut dapat memicu respons inflamasi sistemik yang berat. Manifestasi klinis CRS meliputi demam tinggi, hipotensi, gangguan respirasi, neurotoksisitas, hingga kegagalan multiorgan pada kasus berat. Penatalaksanaan CRS umumnya dilakukan melalui terapi suportif dan pemberian agen anti-IL-6, seperti tocilizumab, terutama pada pasien dengan derajat sedang hingga berat (Tang et al., 2023).

Selain efek samping, tantangan penting lain dalam imunoterapi adalah munculnya resistensi terhadap terapi yang telah diberikan. Resistensi dapat bersifat primer, yaitu ketika pasien tidak menunjukkan respons sejak awal terapi, maupun sekunder yang muncul setelah sebelumnya didapatkan respons klinis. Berbagai mekanisme diketahui berperan dalam proses ini, di antaranya adalah hilangnya antigen tumor sehingga sel imun tidak lagi mampu mengenali sel kanker secara efektif. Penurunan ekspresi HLA atau molekul MHC pada permukaan sel tumor juga dapat menghambat proses presentasi antigen kepada sel T dan menurunkan efektivitas respons imun (Liu et al., 2023).

Mekanisme lain yang turut berkontribusi terhadap resistensi imunoterapi meliputi peningkatan ekspresi *immune checkpoint* alternatif, mutasi pada jalur IFN- γ , serta kondisi TME yang bersifat immunosupresif. Lingkungan mikro tumor yang kaya akan *regulatory T cells* (Tregs), MDSCs, dan berbagai sitokin immunoinhibitor dapat menekan aktivitas sel T antitumor, sehingga efektivitas imunoterapi menurun. Oleh karena itu, berbagai strategi kombinasi terapi terus

dikembangkan untuk mengatasi resistensi dan meningkatkan keberhasilan imunoterapi pada berbagai jenis kanker.

H. Kesimpulan

Imunoterapi telah menjadi salah satu terobosan penting dalam pengobatan modern melalui pemanfaatan sistem imun untuk mengenali dan menghancurkan sel abnormal, terutama sel kanker. Berbagai pendekatan seperti *immune checkpoint inhibitors*, vaksin kanker, *oncolytic virus therapy*, dan terapi berbasis sel menunjukkan efektivitas yang semakin baik serta membuka peluang terapi yang lebih spesifik dan personal. Meskipun masih menghadapi tantangan berupa resistensi terapi dan efek samping imunologis, perkembangan imunologi, bioteknologi, dan terapi molekuler terus mendorong peningkatan efektivitas serta keamanan imunoterapi, sehingga terapi ini diperkirakan akan menjadi salah satu pilar utama pengobatan presisi di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Carter, B.W., Bhosale, P.R. & Yang, W.T. (2018) Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer*. 124 (14), 2906–2922. doi:10.1002/cncr.31349.
- Chakraborty, S., Ye, J., Wang, H., Sun, M., Zhang, Y., Sang, X. & Zhuang, Z. (2023) Application of toll-like receptors (TLRs) and their agonists in cancer vaccines and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 14, 1227833. doi:10.3389/fimmu.2023.1227833.
- Cheever, A., Kang, C.C., O'Neill, K.L. & Weber, K.S. (2024) Application of novel CAR technologies to improve treatment of autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*. 15. doi:10.3389/fimmu.2024.1465191.
- He, X. & Xu, C. (2020) Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Research*. 30 (8), 660–669. doi:10.1038/s41422-020-0343-4.
- Igarashi, Y. & Sasada, T. (2020) Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy. *Journal of Immunology Research*. 2020, 1–13. doi:10.1155/2020/5825401.
- Liu, D.H., Mou, F.F., An, M. & Xia, P. (2023) Human leukocyte antigen and tumor immunotherapy. *International Journal of Oncology*. 62 (68). doi:10.3892/ijo.2023.5516.
- Liu, H., Gou, X., Tan, Y., Fan, Q. & Chen, J. (2024a) Immunotherapy and delivery systems for melanoma. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 20 (1), 2394252. doi:10.1080/21645515.2024.2394252.
- Liu, X., Chen, H., Tan, G., Zhong, L., Jiang, H., Smith, S.M. & Wang, H.Z. (2024b) A comprehensive neuroimaging review of the primary and metastatic brain tumors treated with immunotherapy: current status, and the application of advanced imaging approaches and artificial intelligence.

Frontiers in Immunology. 15, 1496627.
doi:10.3389/fimmu.2024.1496627.

- Lotze, M.T., Olejniczak, S.H. & Skokos, D. (2024) CD28 co-stimulation: novel insights and applications in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 24 (12), 878–895. doi:10.1038/s41577-024-01061-1.
- Naimi, A., Mohammed, R.N., Raji, A., Chupradit, S., Yumashev, A.V., Suksatan, W., Shalaby, M.N., Thangavelu, L., Kamrava, S., Shomali, N., Sohrabi, A.D., Adili, A., Noroozi-Aghideh, A. & Razeghian, E. (2022) Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Communication and Signaling*. 20 (1). doi:10.1186/s12964-022-00854-y.
- Peng, L., Sferruzza, G., Yang, L., Zhou, L. & Chen, S. (2024) CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cellular and Molecular Immunology*. 21 (10), 1089–1108. doi:10.1038/s41423-024-01207-0.
- Tang, L., Huang, Z., Mei, H. & Hu, Y. (2023) Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 8 (1). doi:10.1038/s41392-023-01521-5.
- Xu, S., Tang, L., Li, X., Fan, F. & Liu, Z. (2020) Immunotherapy for glioma: Current management and future application. *Cancer Letters*. 476, 1–12. doi:10.1016/j.canlet.2020.02.002.
- Ylösmäki, E. & Cerullo, V. (2020) Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Current Opinion in Biotechnology*. 65, 25–36. doi:10.1016/j.copbio.2019.11.016.
- Zhang, M., Liu, C., Tu, J., Tang, M., Ashrafizadeh, M., Nabavi, N., Sethi, G., Zhao, P. & Liu, S. (2025) Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Molecular Cancer*. 24 (1). doi:10.1186/s12943-025-02305-x.

Zheng, R., Liu, X., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, Y., Guo, S., Jin, X., Zhang, J., Guan, Y. & Liu, Y. (2024) Frontiers and future of immunotherapy for pancreatic cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Frontiers in Immunology*.15. doi:10.3389/fimmu.2024.1383978.

BAB 18

PERKEMBANGAN DAN TANTANGAN IMUNOLOGI MEDIS MODERN

Saadah Siregar, S.Si.,M.Kes

A. Pendahuluan

Imunologi medis merupakan cabang ilmu kedokteran dan ilmu biomedis yang mempelajari struktur, fungsi, serta mekanisme kerja sistem imun dalam mempertahankan tubuh terhadap berbagai ancaman biologis. Sistem imun berperan sebagai sistem pertahanan utama yang melindungi tubuh dari invasi mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit, serta mengawasi keberadaan sel-sel abnormal yang berpotensi berkembang menjadi keganasan. Selain berfungsi sebagai mekanisme pertahanan, sistem imun juga berperan penting dalam menjaga homeostasis tubuh melalui pengaturan respons inflamasi, perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan, serta eliminasi sel-sel yang telah mengalami penuaan atau apoptosis (Abbas et al., 2024; Murphy & Weaver, 2022).

Perkembangan ilmu imunologi medis telah mengubah pemahaman manusia mengenai berbagai proses biologis dan penyakit. Pada awalnya, sistem imun dipandang hanya sebagai mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Namun, berbagai penelitian modern menunjukkan bahwa sistem imun memiliki keterlibatan yang jauh lebih luas dalam hampir seluruh aspek fisiologi dan patologi manusia. Sistem imun diketahui berperan dalam perkembangan penyakit autoimun, alergi, kanker, penyakit metabolik, penyakit kardiovaskular, gangguan neurologis, hingga proses penuaan. Oleh karena itu, imunologi kini menjadi salah satu disiplin ilmu yang paling dinamis dan

berkembang pesat dalam dunia kedokteran modern (Chaplin, 2010; Delves et al., 2023).

Kemajuan imunologi medis tidak dapat dipisahkan dari perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang terjadi dalam beberapa dekade terakhir. Revolusi dalam bidang biologi molekuler, genetika, genomik, proteomik, metabolomik, serta bioinformatika telah memberikan kontribusi besar terhadap pemahaman mekanisme sistem imun pada tingkat molekuler dan seluler. Berbagai teknologi canggih seperti Polymerase Chain Reaction (PCR), Real-Time Quantitative PCR (RT-qPCR), Flow Cytometry, Next Generation Sequencing (NGS), Single Cell Sequencing, Multiplex Cytokine Analysis, dan Artificial Intelligence (AI) telah memungkinkan para peneliti untuk mempelajari sistem imun secara lebih mendalam dan komprehensif dibandingkan sebelumnya (Riley & June, 2020; Shalek & Benson, 2017).

Pemahaman mengenai sistem imun telah berkembang dari konsep sederhana mengenai antibodi dan fagositosis menjadi suatu jaringan interaksi biologis yang sangat kompleks. Saat ini diketahui bahwa respons imun melibatkan koordinasi berbagai jenis sel, termasuk *neutrofil*, *makrofag*, *sel dendritik*, *sel natural killer (NK)*, *limfosit B*, *limfosit T*, serta berbagai mediator molekuler seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Interaksi yang sangat dinamis antara komponen-komponen tersebut menentukan keberhasilan tubuh dalam mengendalikan infeksi maupun mempertahankan keseimbangan fisiologis (Murphy & Weaver, 2022; Abbas et al., 2024).

Dalam bidang penyakit infeksi, imunologi medis telah memberikan kontribusi yang sangat besar terhadap pemahaman mekanisme patogenesis penyakit. Penelitian mengenai interaksi antara patogen dan sistem imun telah membantu menjelaskan bagaimana mikroorganisme mampu menginvasi tubuh, menghindari respons imun, dan menyebabkan penyakit. Sebaliknya, penelitian tersebut juga mengungkap berbagai mekanisme pertahanan tubuh yang dapat dimanfaatkan untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan.

Pengetahuan ini menjadi dasar dalam pengembangan vaksin, terapi imunomodulator, serta berbagai pendekatan terapeutik modern lainnya (Janeway et al., 2022; Abbas et al., 2024).

Salah satu pencapaian terbesar imunologi medis adalah keberhasilan pengembangan vaksin. Sejak ditemukannya vaksin cacar oleh Edward Jenner pada akhir abad ke-18, ilmu imunologi telah menjadi fondasi utama dalam pengembangan berbagai program imunisasi yang berhasil menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit infeksi di seluruh dunia. Kemajuan terbaru dalam teknologi vaksin, termasuk vaksin berbasis DNA, RNA messenger (mRNA), dan vektor virus, menunjukkan bagaimana pemahaman mendalam mengenai sistem imun dapat diterjemahkan menjadi inovasi yang memberikan dampak besar terhadap kesehatan masyarakat global (Plotkin et al., 2018; Krammer, 2020).

Selain penyakit infeksi, imunologi medis juga memainkan peran sentral dalam memahami berbagai penyakit kronis noninfeksi. Penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, dan diabetes melitus tipe 1, merupakan contoh kondisi yang terjadi akibat gangguan regulasi sistem imun. Pada penyakit-penyakit tersebut, sistem imun gagal mengenali jaringan tubuh sendiri sebagai komponen yang harus dilindungi sehingga menimbulkan kerusakan organ dan jaringan. Penelitian imunologi terus berupaya mengidentifikasi faktor-faktor genetik, lingkungan, dan molekuler yang berkontribusi terhadap terjadinya penyakit autoimun guna mengembangkan terapi yang lebih efektif dan spesifik (Rose & Mackay, 2019; Davidson & Diamond, 2001).

Dalam bidang onkologi, perkembangan imunologi telah menghasilkan paradigma baru dalam pengobatan kanker melalui pendekatan imunoterapi. Berbeda dengan kemoterapi konvensional yang secara langsung menargetkan sel kanker, imunoterapi memanfaatkan kemampuan alami sistem imun untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel ganas. Penemuan berbagai target molekuler seperti Programmed Cell Death

Protein-1 (PD-1), Programmed Death Ligand-1 (PD-L1), dan Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4) telah menghasilkan terapi inovatif yang mampu meningkatkan angka harapan hidup pada berbagai jenis kanker (Pardoll, 2012; Ribas & Wolchok, 2018).

Peran sistem imun juga semakin diakui dalam penyakit metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 dan obesitas. Penelitian terkini menunjukkan bahwa inflamasi kronis derajat rendah merupakan salah satu faktor penting yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan berbagai komplikasi metabolik. Temuan ini membuka peluang bagi pengembangan terapi berbasis imunologi untuk mengendalikan penyakit metabolik yang selama ini menjadi beban kesehatan global (Donath & Shoelson, 2011; Hotamisligil, 2017).

Perkembangan imunologi medis semakin dipercepat oleh kemajuan teknologi omics yang memungkinkan analisis berbagai molekul biologis secara simultan. Integrasi data genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik telah melahirkan konsep precision medicine atau pengobatan presisi. Pendekatan ini bertujuan memberikan terapi yang disesuaikan dengan karakteristik biologis masing-masing individu sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan. Dalam konteks imunologi, pendekatan tersebut dikenal sebagai precision immunology (Collins & Varmus, 2015; Davis & Tato, 2021).

Meskipun perkembangan imunologi medis telah menghasilkan berbagai terobosan penting, masih terdapat sejumlah tantangan yang harus dihadapi. Munculnya penyakit infeksi baru, meningkatnya resistensi antimikroba, perubahan pola penyakit akibat urbanisasi dan perubahan iklim, serta meningkatnya prevalensi penyakit kronis menjadi tantangan utama bagi para peneliti dan praktisi kesehatan. Selain itu, kompleksitas sistem imun itu sendiri masih menyisakan banyak pertanyaan yang belum sepenuhnya terjawab, terutama mengenai mekanisme regulasi imun, interaksi mikrobiota dengan sistem imun, serta faktor-faktor yang memengaruhi

variasi respons imun antar individu (WHO, 2024; Belkaid & Harrison, 2017).

Pandemi COVID-19 memberikan pelajaran berharga mengenai pentingnya imunologi medis dalam menghadapi ancaman kesehatan global. Dalam waktu yang relatif singkat, penelitian imunologi berhasil mengidentifikasi mekanisme respons imun terhadap SARS-CoV-2 dan mengembangkan vaksin yang efektif untuk mengendalikan penyebaran penyakit. Keberhasilan tersebut menunjukkan bahwa kemajuan imunologi memiliki peran strategis dalam meningkatkan kesiapsiagaan terhadap berbagai ancaman kesehatan di masa depan (Sette & Crotty, 2021; Krammer, 2020).

Dengan demikian, imunologi medis tidak hanya menjadi dasar ilmiah dalam memahami mekanisme pertahanan tubuh, tetapi juga menjadi fondasi bagi pengembangan berbagai inovasi dalam bidang diagnosis, terapi, dan pencegahan penyakit. Seiring dengan terus berkembangnya teknologi dan meningkatnya kebutuhan pelayanan kesehatan yang lebih personal dan efektif, imunologi medis diperkirakan akan tetap menjadi salah satu bidang ilmu yang paling penting dan berpengaruh dalam perkembangan kedokteran abad ke-21 (Abbas et al., 2024; Murphy & Weaver, 2022).

B. Sejarah Perkembangan Imunologi Medis

Perkembangan imunologi medis berawal dari pengamatan bahwa individu yang pernah terinfeksi suatu penyakit tertentu cenderung memiliki perlindungan terhadap infeksi yang sama di kemudian hari. Konsep ini telah dikenal sejak zaman kuno, namun baru memperoleh dasar ilmiah pada tahun 1796 ketika Edward Jenner berhasil mengembangkan vaksin cacar menggunakan virus cowpox, yang menjadi tonggak lahirnya imunisasi modern (Murphy & Weaver, 2022).

Pada abad ke-19, Louis Pasteur melanjutkan perkembangan imunologi melalui pembuatan vaksin rabies dan antraks, sekaligus memperkuat teori bahwa mikroorganisme yang dilemahkan dapat digunakan untuk membentuk

kekebalan tubuh. Selanjutnya, Emil von Behring dan Shibasaburo Kitasato menemukan antitoksin terhadap difteri dan tetanus, yang menjadi dasar pengembangan terapi serum dan imunologi humoral (Abbas et al., 2024).

Memasuki abad ke-20, Frank Macfarlane Burnet memperkenalkan teori seleksi klonal yang menjelaskan kemampuan limfosit mengenali antigen secara spesifik. Pada periode ini juga ditemukan peran limfosit T dan limfosit B sebagai komponen utama sistem imun adaptif, sehingga memperluas pemahaman mengenai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi (Delves et al., 2023).

Kemajuan pesat terjadi pada era biologi molekuler melalui penemuan sitokin, reseptor imun, Major Histocompatibility Complex (MHC), serta teknologi antibodi monoklonal oleh Georges Köhler dan César Milstein pada tahun 1975. Penemuan-penemuan tersebut menjadi fondasi bagi pengembangan metode diagnostik dan terapi berbasis imunologi yang digunakan hingga saat ini (Janeway et al., 2022).

Saat ini, imunologi medis telah memasuki era precision medicine, yaitu pendekatan yang memanfaatkan informasi genetik, molekuler, dan imunologis untuk memberikan diagnosis serta terapi yang lebih spesifik dan efektif bagi setiap individu. Pendekatan ini diharapkan mampu meningkatkan keberhasilan pengobatan sekaligus mengurangi efek samping terapi (Collins & Varmus, 2015).

1. Kemajuan Pemahaman Sistem Imun

Sistem imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi. Komponen utama imunitas innate meliputi kulit, membran mukosa, fagosit, sistem komplemen, dan sel natural killer. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa imunitas innate memiliki kemampuan adaptasi yang dikenal sebagai trained immunity. Konsep ini mengubah pandangan klasik bahwa memori imun hanya dimiliki oleh sistem imun adaptif.

Imunitas Adaptif

Imunitas adaptif terdiri dari respons humoral yang diperantarai limfosit B dan respons seluler yang diperantarai limfosit T. Perkembangan penelitian menunjukkan bahwa terdapat berbagai subpopulasi limfosit T seperti: Th1 , Th2 , Th17 , Treg , Tfh Masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam mengatur respons imun dan inflamasi.

Sitokin dan Kemokin

Sitokin merupakan molekul sinyal yang mengatur komunikasi antar sel imun. Penelitian imunologi modern banyak berfokus pada sitokin seperti: IL-2 , IL-4 , IL-6 , IL-10, IL-17 , TNF- α , IFN- γ Perubahan ekspresi sitokin sering digunakan sebagai biomarker penyakit dan target terapi.

2. Revolusi Teknologi dalam Imunologi Medis

Kemajuan teknologi telah mempercepat perkembangan imunologi medis.

Flow Cytometry

Flow cytometry memungkinkan analisis berbagai populasi sel imun secara simultan dengan sensitivitas tinggi. Teknologi ini digunakan untuk diagnosis leukemia, limfoma, HIV/AIDS, dan berbagai gangguan imun lainnya.

RT-qPCR

Real-Time Quantitative PCR memungkinkan kuantifikasi ekspresi gen sitokin dan biomarker imunologi secara akurat. Pada penelitian TB dan TB-DM, RT-qPCR banyak digunakan untuk mengukur ekspresi: TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-17, yang berhubungan dengan progresivitas penyakit.

Next Generation Sequencing (NGS)

NGS memungkinkan analisis genom dan transkriptom secara komprehensif. Teknologi ini membantu mengidentifikasi variasi genetik yang memengaruhi respons imun seseorang terhadap infeksi maupun terapi.

3. Perkembangan Vaksin Modern

Vaksin merupakan salah satu keberhasilan terbesar dalam imunologi medis. Perkembangan vaksin meliputi:

- a. Vaksin Konvensional: Live attenuated vaccine, Inactivated vaccine.
- b. Vaksin Generasi Baru: Recombinant vaccine, DNA vaccine, RNA vaccine, Viral vector vaccine

Keberhasilan vaksin mRNA pada pandemi COVID-19 membuktikan bahwa platform vaksin baru mampu dikembangkan dalam waktu yang relatif singkat. Selain itu, penelitian juga berfokus pada pengembangan vaksin tuberkulosis generasi baru yang diharapkan memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan vaksin BCG.

Imunologi Penyakit Infeksi

Penyakit infeksi masih menjadi tantangan utama kesehatan global.

a. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Respons imun terhadap TB didominasi oleh: Aktivasi makrofag, Produksi IFN- γ , TNF- α , Aktivasi limfosit T CD4+. Ketidakseimbangan sitokin dapat menyebabkan progresivitas penyakit dan kerusakan jaringan paru.

b. TB-DM

Diabetes Melitus Tipe II menyebabkan gangguan fungsi imun sehingga meningkatkan risiko terjadinya TB. Pasien TB-DM umumnya menunjukkan: Penurunan IFN- γ , Penurunan IL-2 Peningkatan IL-10, Peningkatan TNF- α , Kondisi tersebut menyebabkan kontrol infeksi menjadi kurang optimal.

Imunologi Kanker dan Imunoterapi

Konsep immunosurveillance menjelaskan bahwa sistem imun secara alami mampu mengenali dan mengeliminasi sel kanker. Namun, sel kanker dapat mengembangkan berbagai mekanisme untuk menghindari sistem imun.

Perkembangan imunoterapi meliputi:

- a. Antibodi monoklonal digunakan untuk menargetkan antigen spesifik pada sel kanker.
- b. Checkpoint inhibitor seperti anti-PD-1 dan anti-CTLA-4 mampu meningkatkan aktivitas sel T terhadap sel kanker.

CAR-T Cell Therapy

CAR-T Cell Therapy merupakan pendekatan inovatif yang memodifikasi limfosit T pasien agar mampu mengenali sel kanker secara spesifik.

Penyakit Autoimun dan Tantangan Imunologi

Penyakit autoimun terjadi ketika sistem imun kehilangan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri. Contohnya: Lupus Eritematosus Sistemik, Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis, Diabetes Melitus Tipe I. Peningkatan prevalensi penyakit autoimun menjadi tantangan besar karena mekanisme patogenesisnya sangat kompleks dan melibatkan faktor genetik serta lingkungan.

Biomarker Imunologi dan Precision Medicine

Biomarker imunologi memainkan peran penting dalam diagnosis dan prognosis penyakit. Biomarker yang banyak digunakan antara lain:

Biomarker	Fungsi
IL-2	Aktivasi limfosit T
IL-10	Regulasi antiinflamasi
IL-17	Inflamasi kronis
TNF- α	Inflamasi proinflamasi
IFN- γ	Aktivasi makrofag
CRP	Penanda inflamasi sistemik

Pemanfaatan biomarker memungkinkan pengobatan yang lebih personal dan tepat sasaran. Tantangan Global dalam Imunologi Medis Penyakit Emerging dan Re-emerging Munculnya COVID-19 menunjukkan bahwa ancaman penyakit infeksi baru akan terus terjadi. Resistensi Antimikroba WHO memperkirakan resistensi antimikroba

akan menjadi salah satu penyebab utama kematian global dalam beberapa dekade mendatang. Perubahan Iklim
Perubahan iklim memengaruhi distribusi vektor penyakit dan meningkatkan risiko munculnya penyakit infeksi baru. Penuaan Populasi Peningkatan jumlah populasi lanjut usia menyebabkan meningkatnya kasus immunosenescence yang memengaruhi efektivitas vaksin dan respons imun.

4. Artificial Intelligence dalam Imunologi

AI mulai digunakan untuk: Analisis data genomic, Prediksi struktur protein, Identifikasi biomarker, Pengembangan vaksin, Prediksi respons terapi Integrasi AI dengan data multi-omics diperkirakan akan menjadi fondasi imunologi presisi pada masa depan. **Arah Masa Depan Imunologi Medis** Beberapa bidang yang diperkirakan berkembang pesat meliputi: Precision Immunology, Personalized Vaccine, Cell-Based Therapy, Gene Editing Therapy, Multi-Omics Integration. Digital Immunology, Artificial Intelligence-Based Diagnostics, Pengembangan biomarker untuk TB dan TB-DM, Imunoterapi penyakit infeksi kronis, Vaksin universal untuk penyakit menular.

C. Kesimpulan

Perkembangan imunologi medis telah membawa perubahan besar dalam dunia kesehatan melalui kemajuan diagnostik, vaksinologi, imunoterapi, dan identifikasi biomarker penyakit. Pemahaman yang semakin mendalam mengenai sistem imun membuka peluang untuk pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi yang lebih efektif. Namun demikian, tantangan seperti penyakit infeksi baru, resistensi antimikroba, penyakit autoimun, kanker, serta kompleksitas interaksi imun pada penyakit kronis masih memerlukan penelitian berkelanjutan. Dengan dukungan teknologi molekuler, bioinformatika, dan kecerdasan buatan, imunologi medis diperkirakan akan menjadi salah satu bidang ilmu yang paling berpengaruh dalam pengembangan layanan kesehatan modern pada masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2024). *Cellular and Molecular Immunology* (11th ed.). Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2024). *Cellular and Molecular Immunology* (11th ed.). Elsevier.
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576.
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S3–S23.
- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795.
- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795.
- Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 340–350.
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2023). *Roitt's Essential Immunology* (14th ed.). Wiley-Blackwell.
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2023). *Roitt's Essential Immunology* (14th ed.). Wiley-Blackwell.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107.
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185.
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2022). *Janeway's Immunobiology* (10th ed.). Garland Science.
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516–527.
- Murphy, K., & Weaver, C. (2022). *Janeway's Immunobiology* (10th ed.). Garland Science.

- Murphy, K., & Weaver, C. (2022). *Janeway's Immunobiology* (10th ed.). Garland Science.
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252–264.
- Plotkin, S., Orenstein, W., Offit, P., & Edwards, K. (2018). *Plotkin's Vaccines* (7th ed.). Elsevier.
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350–1355.
- Rose, N. R., & Mackay, I. R. (2019). *The Autoimmune Diseases* (6th ed.). Academic Press.
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2. *Cell*, 184(4), 861–880.
- Shalek, A. K., & Benson, M. (2017). Single-cell analyses to tailor treatments. *Science Translational Medicine*, 9(408), eaal3299.
- WHO. (2024). *Global Health Observatory Report*. World Health Organization.

TENTANG PENULIS



Dr. Wike Herawaty, drg, M.Kes adalah akademisi dan praktisi di bidang kedokteran gigi dan kesehatan masyarakat dengan latar belakang pendidikan yang kuat dan multidisipliner, meliputi bidang kedokteran gigi, kependidikan, kesehatan masyarakat, biomedik, serta kepemimpinan nasional. Saat ini beliau mengajar

di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Menyelesaikan pendidikan menengah di SMA Negeri V Surabaya dan lulus pada tahun 1982. Pendidikan Sarjana Kedokteran Gigi (S1) ditempuh di Universitas Airlangga Surabaya dan lulus pada tahun 1988. Untuk memperkuat kompetensi pedagogik, melanjutkan pendidikan D4 Kependidikan di IKIP Surabaya dan lulus pada tahun 1995.

Komitmen terhadap pengembangan kesehatan masyarakat diwujudkan melalui pendidikan Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat (S2 IKM) di Universitas Airlangga Surabaya yang diselesaikan pada tahun 2002. Selanjutnya, meraih gelar Doktor (S3) dalam bidang Ilmu Kedokteran (Biomedik) di Universitas Brawijaya Malang pada tahun 2014.

Selain pendidikan formal, juga mengikuti pendidikan dan pelatihan strategis, antara lain:

1. MANGGALA BP 7 Angkatan XXX Tahun 1998
2. Program Pendidikan Singkat Angkatan (PPSA XX) Lembaga Ketahanan Nasional Republik Indonesia (LEMHANNAS RI) Tahun 2015
3. Pelatihan Sistem Penjaminan Mutu Internal (SPMI) dan Auditor Mutu Internal (AMI) di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta Tahun 2017

Dengan perpaduan kompetensi akademik, manajerial, dan kepemimpinan, Dr. drg. Wike Herawaty, M.Kes memiliki dedikasi tinggi dalam pengembangan pendidikan tinggi, penjaminan mutu, penelitian biomedik, serta peningkatan derajat kesehatan

masyarakat melalui pendekatan promotif dan preventif berbasis bukti ilmiah.

Email : wikeherawaty@uwks.ac.id



apt, Besse Hardianti, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D, lahir di Kab Wajo, pada 21 Februari 1978. Ia tercatat sebagai lulusan 1 dan Apoteker di Universitas Hasanuddin kemudian melanjutkan Pendidikan S2 di Universitas Toyama, Institute Natural Medicine bidang Pathogenic Biochemistry, dengan Beasiswa dari Pemerintah Indonesia yaitu BLN(Beasiswa Luar Negeri) selanjutnya. Berhasil merampungkan S3 melalui program by research dengan Beasiswa yang diberikan oleh (Japan Society of the Promoting of Science) JSPS program ROMPAKU di bidang Biologi Cancer dan Imunologi. Wanita yang kerap disapa Besse ini adalah bukanlah orang baru di dunia akademik. Besse bergabung sebagai salah seorang Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar(STIFA) sejak 2009 dan pada saat menulis buku ini Besse Menjabat sebagai salah seorang Wakil Rektor Bidang Research, Inovasi dan Kolaborasi Universitas Almarisah Madani Makassar, yang telah berubah status dari STIFA Makassar. Penulis memiliki alamat email:bessehardianti@univeral.ac.id



dr. Muniroh, Sp.PK lahir di Jakarta, pada 26 Maret 1977. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung untuk program sarjana kedokteran dan profesi dokter, kemudian melanjutkan pendidikan spesialis di Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saat ini beliau sedang melanjutkan pendidikan Program Doktor (S3) di Pascasarjana UIN Syarif Hidayatullah dengan konsentrasi Agama dan Kedokteran. Muniroh merupakan anggota PDS Patologi Klinik Cabang Banten dan IDI Cabang Jakarta. Saat ini beliau bekerja sebagai dokter penanggungjawab laboratorium RS Sari Asih

Cipondoh, RS Islam Sari Asih Ar Rahmah, dan dosen Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Email: dr.muniroh@gmail.com dan dr.muniroh@uinjkt.ac.id.



Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK., Subsp.K.V.(K) merupakan staf pengajar bagian Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti sejak tahun 1995. Pendidikan dokter ditempuh di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dan lulus sebagai dokter umum pada tahun 1991, melanjutkan studi Spesialis Patologi Klinik (Sp.PK) di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan lulus Sp.PK pada Agustus 2000. Jenjang pendidikan doctoral ditempuh di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan lulus doktor pada tahun 2012. Saat ini aktif sebagai pengelola jurnal di FK Trisakti dan juga aktif di Kolegium Kesehatan Indonesia. Email : pusparini@trisakti.ac.id



Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun lahir di Sukarami, pada 5 Pebruari 1997. Ia tercatat sebagai lulusan DIII Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Bengkulu, DIV Analis Kesehatan Stikes Perintis Padang, S2 Immunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga. Wanita yang kerap disapa Wiwit ini adalah anak dari pasangan Suwanto (ayah) dan Yeti Sukiasmi (ibu). Bekerja di Prodi Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Bengkulu.

Alamat Email:

wiwitsulistyasmi@gmail.com

Alamat Email Institusi:

wiwitsulistyasmi@poltekkesbengkulu.ac.id

Profil Google Scholar:

<https://scholar.google.com/citations?user=YjG75H4AAAAJ&hl=id>



Menik Kasiyati, S.ST, M.Imun lahir di Bantul tahun 1981. Penulis menyelesaikan pendidikan D4 pada Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Depkes Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Sekolah Pasca Sarjana Universitas Airlangga. Penulis menekuni bidang menulis dan melakukan penelitian dibidang imunologi dan Virologi



Annissa Delfira, M.Biomed. merupakan seorang akademisi dan peneliti kelahiran tahun 1999 yang berdomisili di Jambi. Penulis aktif menulis buku di bidang biomedik dengan fokus penelitian pada imunologi, mikrobiologi, dan parasitologi. Sejak kecil, penulis memiliki hobi membaca dan menulis yang terus berkembang hingga menjadi

bagian penting dalam perjalanan akademik.

Dalam proses berkarya penulis mendapatkan dukungan dan dorongan dari **suami tercinta** untuk terus belajar dan berkarya. Penulis percaya bahwa ilmu pengetahuan akan terus hidup ketika dibagikan, dan setiap halaman yang dibaca merupakan langkah kecil menuju wawasan yang lebih luas.



drg. Nova Veronica Manurung, lahir di Medan, pada 11 November 1995. Penulis menamatkan pendidikan S1 Profesi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Prima Indonesia pada tahun 2019. Wanita yang kerap disapa Nova ini adalah putri kedua dari pasangan J. Manurung (ayah) dan R. Sinaga (ibu). Penulis yang juga berprofesi

sebagai dokter gigi militer saat ini bertugas di Rumah Sakit Angkatan Darat (RSAD) Mataram, Nusa Tenggara Barat. Penulis juga membuka praktek mandiri "Dental Care drg Nova". Email : novamanurung938@gmail.com



Jekmal Malau, S.Si., M.Si adalah seorang dosen dan peneliti di Fakultas Ilmu Kesehatan program studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang. Saat ini beliau sedang menempuh pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran, Program Doktor Ilmu Biomedik Universitas Indonesia. Beliau juga Konsultan Ahli di INBIO Indonesia.

Sebelum memilih sebagai pengajar, beliau adalah seorang praktisi profesional dengan pengalaman kerja kurang lebih 6 tahun, sebagai *Field Application Scientist*, PT Enigma Saintia Solusindo dan PT Sciencewerke sebagai *Application Scientist Supervisor*. Beberapa training baik didalam dan luar negeri telah diikutinya seperti, *ThermoFisher Scientific USA*, *Bio-Rad laboratoris USA*, *Seegene Korea*, *Abbott Molecular Singapore*, *MGI-BGI China*, *LGC China* dan masih banyak yang lain. Hingga saat ini, Beliau telah menulis 38 buku referensi baik sebagai author maupun menjadi editor. Fokus penelitian yang diminati beliau adalah terkait kajian Bioteknologi Farmasi, Biologi Molekuler dan Farmakogenomik.



dr. Elita Donanti, M.Biomed lahir di Yogyakarta pada tanggal 20 Mei 1973. Gelar S1 diperoleh dari Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro pada tahun 2008 dan gelar S2 diperoleh dari Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia tahun 2008. Saat ini bekerja sebagai staf pengajar di Bagian Mikroparasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI sejak tahun 2002.

Email: elita.donanti@yarsi.ac.id



Dr. dr. Ennesta Asri, Sp.DVE, Subsp.OBK lahir di Jakarta, pada 31 Oktober 1974. Tercatat sebagai lulusan Doktoral Biomedik Universitas Andalas. Wanita yang kerap disapa Een ini adalah anak dari pasangan alm. dr. Asri,Sp.PD (ayah) dan Asmanidar (ibu). Keseharian bekerja sebagai dosen di Fakultas kedokteran Universitas Andalas dan dokter spesialis Dermatologi Venereologi dan Estetika di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang. Email: ennestaasri@med.unand.ac.id



dr. Nana Liana, Sp.PA lahir di Padang, tanggal 11 April 1985. Ia tercatat sebagai lulusan Spesialis Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Wanita yang kerap disapa Nana ini adalah istri dari Eri Mardinal, SE. Saat ini Nana bertugas di RSI Siti Rahmah Padang dan Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang, Sumatera Barat.



dr. Nofri Rahmadika, M.Sc lahir di Lima Puluh Kota, Sumatera Barat. Wanita yang disapa Ika ini tercatat sebagai lulusan Kedokteran Universitas Andalas tahun 2012. Kemudian Ika melanjutkan pendidikan masternya di Inggris - *London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM)*, jurusan *Immunology of Infectious Diseases (IID)*. Ika yang juga awardee dari LPDP ini merupakan staff muda Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang saat ini sedang menjalani Pendidikan Spesialis Mikrobiologi Klinik di FK- Universitas Indonesia.



Dian Hastari Ningrum, S.Tr.Kes., M.K.M lahir di Balige, 19 Mei 2001. Penulis menyelesaikan Pendidikan Diploma IV (D4) Teknologi Laboratorium Medik di Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam pada tahun 2023 dan Magister Kesehatan Masyarakat di institusi yang sama pada tahun 2026. Saat ini, penulis sedang melanjutkan pendidikan Magister Ilmu Laboratorium Klinis di Universitas Muhammadiyah Semarang (UNIMUS). Penulis aktif dalam bidang imunologi dan telah menulis beberapa buku dan karya ilmiah di bidang imunologi sebagai bentuk kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan pendidikan kesehatan.
Email : dianhastari1951@gmail.com



Zahra Frizki Asty, M.Biomed lahir di Padang Luar, pada 14 September 1993. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Jambi pada Program Sarjana Pendidikan Biologi dan Universitas Andalas pada Program Magister Ilmu Biomedik dengan peminatan Imunologi. Penulis aktif sebagai dosen di Universitas Jambi. Penulis berharap karya ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi mahasiswa, tenaga pendidik, maupun praktisi kesehatan dalam memahami dasar-dasar imunogenetika secara komprehensif. Email : zahrafrizkiasty@unja.ac.id



dr. Ima Arum Lestarini, MSi.Med., Sp.PK lahir di Pemalang, Jawa Tengah, pada 09 September 1974. Tercatat sebagai lulusan Dokter, Spesialis Patologi Klinik dan Magister Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP), dan saat ini tengah menempuh program Doktorat di Universitas Negeri Semarang (UNNES). Penulis adalah dosen aktif di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram sejak tahun 2003 sampai sekarang.



Siti Nurkasanah, S.Si., M.Biomed lahir di kota Malang, Jawa Timur. Pendidikan formal jenjang sarjana ditempuh penulis di program studi Biologi dengan peminatan biologi molekuler, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Brawijaya. Pada tahun 2014, penulis mengikuti pertukaran pelajar untuk riset ke Universitas Teknologi Malaysia (UTM), Johor Bahru. Setelah lulus jenjang sarjana tahun 2015, penulis menjadi asisten penelitian di laboratorium biologi molekuler UB mengenai pengembangan kolagen dan kultur jaringan kanker selama 1 tahun. Pada tahun 2016 penulis meneruskan pendidikan formal jenjang magister di program studi ilmu-biomedik dengan peminatan onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia (FKUI) dengan beasiswa LPDP. Setelah lulus pada tahun 2018, penulis menjadi asisten pada penelitian dokter di Laboratorium Patologi dan Anatomi, Rumah Sakit Kanker Pusat Dharmas, Jakarta selama 3 bulan. Untuk saat ini, penulis merupakan staff dosen di Fakultas Kedokteran, Universitas Riau. Selain itu, penulis juga memiliki minat yang besar pada bidang penulisan artikel ilmiah dan saat ini penulis juga menekuni profesi sebagai reviewer jurnal di asistensi KLINIKJURNAL

E-mail: siti.nurkasanah1992@lecturer.unri.ac.id

Scholar ID: [p-D_prEAAAAJ](#)



Saadah Siregar, S.Si., M.Kes lahir di Padangsidempuan, 20 Mei 1989. Jenjang Pendidikan S1 ditempuh di Sekolah Tinggi Analis Kesehatan Bandung (STABA) dengan ilmu kimia Konsentrasi Analis Kesehatan. Pendidikan S2 di Universitas Padjadjaran Bandung (UNPAD) di Ilmu Kedokteran Dasar dengan Konsentrasi Mikrobiologi dan Parasitologi dan sedang Menempus S3 di University Teknologi Mara Malaysia (UiTM). Saat ini dipercaya sebagai Ketua Program Studi TLM Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam. No Kontak yang dapat dihubungi (081214463001)