

BUKU AJAR
ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
IMUNOLOGI INFLAMASI



Dr. dr. Ago Harlim, MARS, Sp.KK.

Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia
2018

Judul Buku:

**Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Imunologi Inflamasi**

Penulis: Dr. dr. Ago Harlim, MARS, Sp.KK

Katalog Dalam Terbitan

vi, 52 halaman

21 cm x 29,7 cm

Edisi 1: 2018

ISBN : 978-623-6789-04-9

Copyright @2018

Penerbit : FK UKI

Jl. Mayjen Sutoyo No. 2 Cawang

Jakarta 13630

Telp. (021) 2936 2032 / 33

Fax. (021) 2936 2038

Email: fk@uki.ac.id

All rights reserved. Reproduction, printing and publishing of part or all of the contents in this book in any form is prohibited without the permission of the author and publisher

KATA PENGANTAR

Salam damai sejahtera untuk kita semua. Assalammu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh, Om Swastiastu Namu Buddhaya, salam kebajikan sekali lagi untuk kita semua.

Puji syukur kehadirat Tuhan atas limpahan dan rahmatnya sehingga Buku Ajar Ilmu Kesehatan mengenai Imunologi Inflamasi ini dapat diselesaikan. Buku ini dibuat dengan harapan agar mahasiswa dapat lebih mudah memahami dan mempelajari tentang penyakit yang berhubungan dengan inflamasi tubuh.

Imunologi inflamasi merupakan dasar ilmu penyakit yang dipelajari pada bidang ilmu penyakit kulit dan kelamin. Semua penyakit yang menyerang tubuh pada dasarnya diakibatkan karena menurunnya daya tahan tubuh, imun yang kuat akan terhindar dari suatu penyakit apapun. Bagian penyakit kulit merupakan bagian yang banyak memperdalam imunologi, karena penyakit kulit banyak yang mempunyai gejala peradangan inflamasi dengan kelainan imun seperti penyakit psoriasis, dermatitis atopik, numularis, kontak ataupun dermatitis lainnya. Kulit merupakan organ terluar dan terluas ditubuh, karena masuknya bakteri dan parasit ataupun benda asing lainnya maka akan terjadi peradangan atau inflamasi.

Buku ini mengajarkan kita bagaimana cara mempelajari ilmu imunologi yang mendasari penyakit akibat peradangan inflamasi. Sehingga sel-sel kulit yang inflamasi atau rusak dapat kita perbaiki. Oleh karena itu untuk memperdalam ilmu penyakit kulit, maka dokter ataupun calon dokter harus mempunyai dasar ilmu immunologis yang cukup terutama tentang inflamasi agar dapat menjelaskan patofisiologi dari penyakit - penyakit kulit tersebut dan pada akhirnya mengobati dengan benar.

Wassalam,

Dr. dr Ago Harlim, MARS, SpKK

DAFTAR ISI

Kata pengantar	iii
Daftar Isi	v
Pendahuluan	1
BAB 1 Pembaruan Jaringan, Regenerasi Dan Perbaikan	3
BAB 2 Inflamasi	5
2.1 Inflamasi Lokal dan Sistemik	6
2.2 Inflamasi Akut.....	8
2.3 Inflamasi Kronik	8
2.4 Granuloma	16
2.5 Toleransi Immunologi.....	30
Daftar Pustaka	49

PENDAHULUAN

Hampir semua penyakit berhubungan dengan imunologi. Tubuh dengan daya tahan yang kuat atau imun yang kuat maka kita akan mudah terhindar suatu penyakit. Bagian penyakit kulit merupakan bagian yang banyak memperdalam imunologi karena penyakit kulit banyak yang mempunyai gejala inflamasi dengan kelainan imun seperti penyakit psoriasis, dermatitis atopik, numularis, kontak ataupun dermatitis lainnya. Penyakit akibat erupsi obat juga merupakan reaksi imunologi sehingga kita perlu memahami dasar ilmu tersebut agar dapat mengatasinya.

Kulit yang rusak akibat masuknya bakteri, virus, parasit, benda asing ataupun trauma akan memicu suatu reaksi inflamasi. Inflamasi sendiri sebenarnya adalah proteksi tubuh untuk menahan serangan yang ada serta pemicu untuk melakukan perbaikan kerusakan jaringan yang ada. Inflamasi yang terus menerus atau kronis maka akan menyebabkan granuloma seperti banyak penyakit kulit yang terlihat secara klinis bentuk benjolan atau nodus. Lepra, sipillis sebagai penyakit akibat bakteri bisa terjadi granuloma karena peradangan atau inflamasi yang terus menerus. Penyakit yang gatal dan digaruk terus menerus maka terjadi inflamasi yang kronis maka akan terlihat kulit tebal dan akhirnya menjadi granuloma.

Beberapa sejawat bahkan mengatakan bahwa bagian kulit adalah bagian yang paling banyak menggunakan steroid untuk mengobati penyakitnya, dikarenakan penyakit kulit umumnya berwujud inflamasi dan gatal dengan dasar kelainan imunologis. Oleh karena itu utk memperdalam ilmu penyakit kulit, maka dokter ataupun calon dokter harus mempunyai dasar ilmu imunologis yang cukup terutama tentang inflamasi agar dapat menjelaskan patofisiologi dari penyakit penyakit kulit tersebut dan pada akhirnya mengobati dengan benar.

Pada buku ini juga sudah dibahas tentang ilmu toleransi imun seperti sel T reg dan enzim IDO, yang dulu hanya dikenal sebagai keseimbangan limfosit sel Th 1 dan Th2 sekarang sudah ada sub tipe sel Th lainnya sebagai penyeimbang atau toleransi sehingga pembaca lebih dapat memahami mengapa respons imun setiap individu bisa berbeda beda

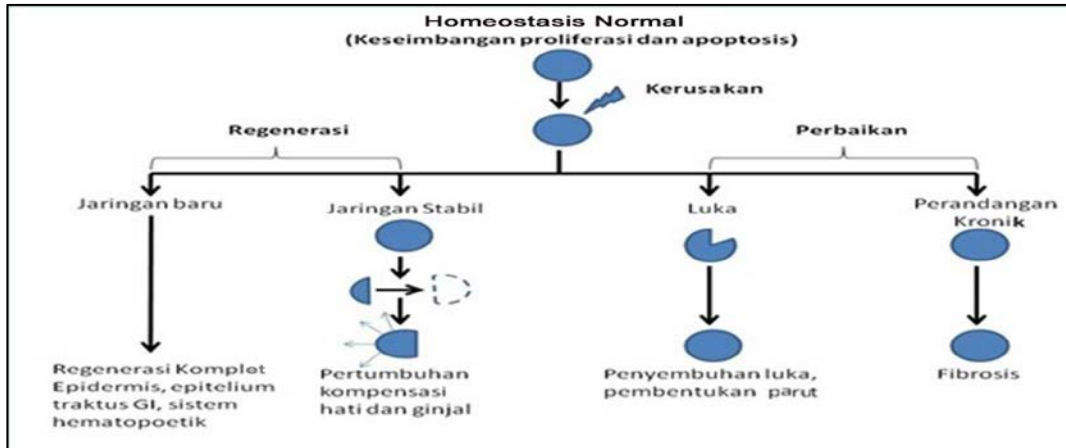
BAB 1

PEMBARUAN JARINGAN, REGENERASI DAN PERBAIKAN

Pada jaringan normal, proses penyembuhan dapat terjadi dalam bentuk regenerasi atau perbaikan setelah ada kerusakan jaringan dan hal tersebut penting untuk pertahanan organisme. Pada mamalia, hampir keseluruhan organ dan kompleks jaringan jarang sekali mengalami regenerasi setelah terjadi kerusakan. Jaringan yang memiliki kapasitas proliferasi yang sangat tinggi adalah sistem hematopoetik, epitel kulit, dan gastrointestinal. Mereka secara terus-menerus mampu memperbaharui diri dan dapat melakukan regenerasi setelah terjadi suatu kerusakan, selama sel punca jaringan ini tidak dirusak.¹

Perbaikan terdiri atas campuran antara regenerasi dan pembentukan jaringan parut yang disebabkan oleh deposit kolagen. Kontribusi antara regenerasi dan pembentukan jaringan parut bergantung kepada kemampuan jaringan itu sendiri untuk melakukan regenerasi dan lamanya terpajan dengan kerusakan. Penyembuhan luka kulit superfisial terjadi melalui regenerasi pada permukaan sel epitel. Pembentukan jaringan parut merupakan suatu proses penyembuhan predominan yang terjadi ketika matriks ekstraselular (MES) dirusak oleh ruda paksa. Peradangan kronik yang bersamaan dengan kerusakan persisten juga akan menstimulasi pembentukan jaringan parut karena adanya

produksi lokal *growth factor* dan sitokin yang merangsang fibroblas berproliferasi dan menyintesis kolagen. Hal tersebut dapat juga terjadi pada kerusakan akibat suntikan silikon. Fibrosis digunakan untuk mendeskripsikan deposit kolagen yang berkepanjangan yang terbentuk pada situasi tersebut.¹

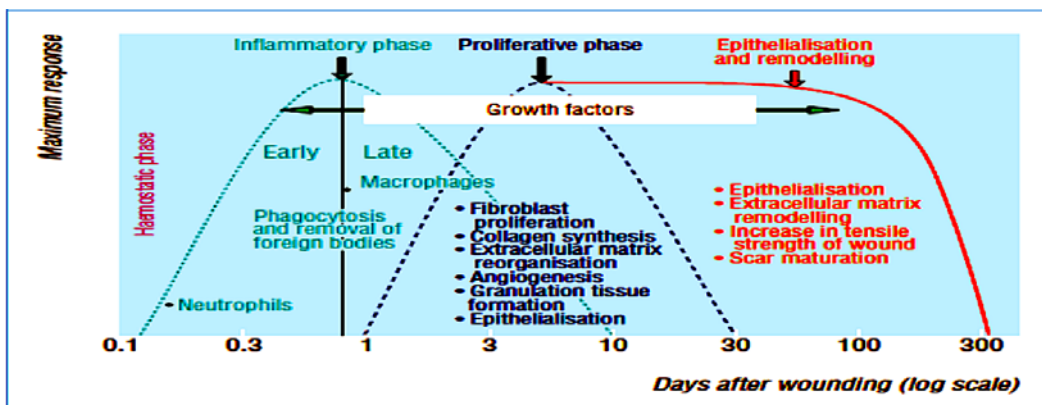


Gambar 1. Ringkasan respons penyembuhan setelah kerusakan

(Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No 1)

Penyembuhan luka kutaneus

Penyembuhan luka adalah serangkaian peristiwa kompleks dan dinamis yang mengarah pada perbaikan jaringan yang terluka.^{2,3} Penyembuhan luka akut dan kronik memiliki kesamaan secara fisiologis dan juga perbedaan. Luka akut biasanya sembuh secara berurutan melalui empat fase penyembuhan luka yang berbeda tetapi tumpang tindih : hemostasis, inflamasi, proliferasi dan perupaan kembali (*remodeling*).^{2,4} Luka kronik juga akan memulai proses penyembuhan tetapi memiliki fase inflamasi, proliferasi atau perupaan kembali yang berkepanjangan, sehingga menyebabkan timbulnya fibrosis jaringan dan ulkus yang tidak sembuh.⁴



Gambar 2: Empat fase pada Fase pembuhan luka akut

(Dikutip dari Daftar Pustaka No. 2)

BAB 2. INFLAMASI

Inflamasi adalah proses tubuh untuk merespons infeksi atau kerusakan jaringan, ditandai dengan calor (panas), rubor (merah), tumor (bengkak), dolor (sakit), dan gangguan fungsi. Prinsip pertahanan tubuh melawan benda asing diperankan oleh protein plasma dan sirkulasi leukosit, juga sel fagosit jaringan yang merupakan derivat sel sirkulasi.⁵ Untuk memulai aktivitasnya, leukosit memerlukan interaksi dengan sel lain melalui molekul adhesi pada matriks. Molekul adhesi dibutuhkan untuk pematangan leukosit dalam jaringan limfoid, aktivasi dan migrasi leukosit ke jaringan, interaksi dan aktivasi antar sel imun, baik limfosit B, limfosit T dan monosit.⁶

Perjalanan Inflamasi

Inflamasi merupakan manifestasi respons imun untuk mengeliminasi antigen dari dalam tubuh. Proses ini akan terjadi hingga antigen tereliminasi dari tubuh. Jika antigen dapat dengan mudah dieliminasi, maka yang akan terjadi adalah inflamasi akut yang berlangsung beberapa jam hingga beberapa hari. Jika antigen penyebab inflamasi bersifat persisten akibat paparan berulang atau terus menerus, maka akan terjadi inflamasi kronik yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan hingga hilangnya fungsi fisiologis. Proses inflamasi ini dapat terjadi secara lokal maupun sistemik.^{7,4}

Tabel 1. Molekul Adhesi yang berperan pada migrasi leukosit
(Dikutip dari Daftar Pustaka no: 5)

Molekul	Struktur	Lokasi	Ligan	Fungsi
PECAM	Famili Ig	Limfosit	PECAM	Aktivasi adhesi
LFA-1	Integrin α L β 2	Limfosit	ICAM-1, ICAM-2, CR3	pengarahan migrasi Migrasi
CR3	Integrin α M β 2	Fagosit	ICAM-1,	Migrasi, mengikat
CR4	Integrin α X β 2	Fagosit	ICAM-2, C3bi ICAM-1,	kompleks imun Adhesi, mengikat
VLA-4	Integrin α 4 β 1	Limfosit	ICAM-2, C3bi VCAM-1,	kompleks imun Adhesi ditempat
LPAM	Integrin α 4 β 7	Limfosit	LPAM,	inflamasi dan HEV
PSGL-1	Sialoglikoprotein	Neutrofil	Fibronektin,	
CLA	Glikoprotein	Limfosit	MadCAM-1 Selektin P Selektin E	Migrasi ke jaringan limfoid Melambatkan inflamasi akut Migrasi limfosit ke kulit

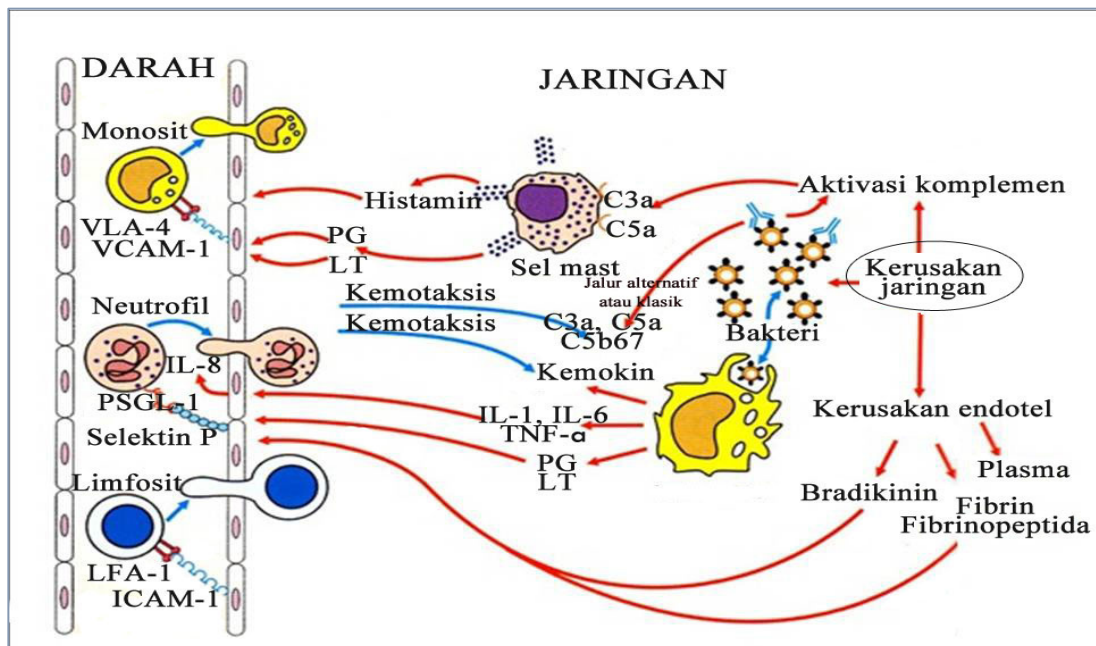
2.1 INFLAMASI LOKAL DAN SISTEMIK

Inflamasi lokal terjadi sebagai respons imunoproteksi secara segera terhadap pajanan antigen di jaringan. Berbagai protein serum yang berasal dari sistem sirkulasi akan teraktivasi di jaringan. Aktivasi tersebut terdiri atas aktivasi sistem kinin, sistem pembekuan darah, dan fibrin. Bradikinin dan fibrinopeptida menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Selain itu, aktivasi sistem komplemen menghasilkan anafilatoksin (C3a dan C5a) yang akan menginduksi terjadinya degranulasi pada sel mast sehingga terjadi sekresi berbagai mediator, di antaranya histamin yang kemudian memicu vasodilatasi.^{6,7}

Beberapa jam setelah terjadinya perubahan vaskular, neutrofil kemudian melakukan ekstravasasi dari sistem vaskular ke jaringan, memfagositosis antigen dan melepaskan mediator inflamasi. Selain itu, makrofag yang ikut memfagositosis antigen pun teraktivasi dan juga menyekresikan sitokin pro inflamasi di antaranya interleukin (IL)-1, IL-6, dan

tumor necrosis factor (TNF- α). Ketiga sitokin tersebut menginduksi terjadinya koagulasi darah. Sitokin IL-1 menginduksi diekspresikannya molekul adhesi pada sel endotel, *intercellular adhesion molecule* (ICAM-1) dan *vascular adhesion molecule* (VCAM-1), sedangkan TNF- α menginduksi peningkatan ekspresi selektin-E. Dengan demikian, terjadi migrasi sel imun, seperti limfosit, monosit dan neutrofil menuju area inflamasi dan ekstravasasi sel imun dari sistem vaskular ke jaringan. Aktivitas interferon (IFN)- γ dan TNF- α di jaringan meningkatkan kemampuan selular makrofag dan neutrofil. Periode dan intensitas inflamasi perlu dikendalikan agar tidak menimbulkan kerusakan jaringan yang parah. Fungsi kontrol ini dibawakan oleh *tumor growth factor* (TGF- β) yang kemudian memicu akumulasi dan proliferasi fibroblas dan matriks ekstraselular yang diperlukan untuk perbaikan jaringan.⁶

Respons inflamasi lokal dapat disertai dengan respons sistemik yang ditandai dengan demam, peningkatan produksi hormon ACTH dan hidrokortison, proliferasi leukosit dan sintesis protein fase akut, yaitu C-reaktif protein (CRP) di hati yang dapat meningkat sebesar 1000 kali selama respons inflamasi akut.^{6,8}



Gambar 3. Sel dan mediator pada respons inflamasi akut lokal. Kerusakan jaringan memicu pembentukan produk komplemen yang berperan sebagai opsonin, anafilaktoksin dan faktor kemotaktik. Bradikinin dan fibrinopeptida diinduksi kerusakan endotel dan memacu perubahan vaskular. Neutrofil pada umumnya merupakan leukosit pertama yang bermigrasi ke jaringan diikuti monosit dan limfosit, hanya sebagian interaksi yang terlibat dalam ekstravasasi leukosit. (Dikutip sesuai aslinya dari Daftar Pustaka No. 6).

2.2 INFLAMASI AKUT

Pada umumnya inflamasi akut menunjukkan respons yang cepat dan berlangsung sebentar. Respons ini merupakan respons khas respons imunitas *innate*. Inflamasi akut biasanya disertai reaksi sistemik yang ditandai oleh perubahan cepat dalam kadar beberapa protein plasma. Reaksi dapat menimbulkan reaksi berantai dan rumit yang berdampak terjadinya vasodilatasi, kebocoran vaskular mikro dengan eksudasi cairan dan protein serta infiltrasi lokal sel-sel inflamasi^{6,9} Keterlibatan sel mast dalam inflamasi akut dapat juga memicu aktivitas eosinofil.⁶

2.3 INFLAMASI KRONIK

Inflamasi kronik terjadi jika antigen persisten di dalam jaringan. Manifestasi inflamasi kronik adalah kerusakan jaringan yang parah, hingga mengalami disfungsi. Awitan inflamasi kronik dipengaruhi oleh jenis antigen serta tempat terjadinya reaksi imun yang dominan. Pada kasus inflamasi kronik, ada keterlibatan elemen sistem imun adaptif (*delayed-type hypersensitivity*), yaitu limfosit. Pada inflamasi kronik makrofag berperan dalam hal:

- a. Fagositosis antigen atau debris selular, seperti neutrofil yang berdegenerasi setelah terkontrolnya inflamasi
- b. Aktivasi limfosit T melalui presentasi antigen dan sekresi sitokin

Inflamasi kronik merupakan inflamasi dengan durasi waktu yang lama (beberapa minggu atau bulan) di mana terjadi peradangan, kerusakan jaringan, dan perbaikan yang berdampingan,.. Inflamasi kronik terjadi bila proses inflamasi akut gagal, dan bila antigen menetap. Antigen yang menetap menimbulkan aktivasi dan akumulasi makrofag yang terus menerus.¹⁰ Makrofag berperan dalam memperbaiki jaringan parenkim yang rusak. Fagositosis dilakukan terhadap debris sel dan bahan-bahan lain yang belum didegradasi oleh neutrofil. Hasilnya, dapat berupa kembalinya struktur normal jaringan, atau fibrosis yang menyebabkan disfungsi pada jaringan tersebut.⁶ Antigen yang persisten dapat menyebabkan timbulnya sel epiteloid dan terjadinya granuloma. Aktivitas TNF- α di jaringan menyebabkan dipertahankannya struktur granuloma. Keterlibatan limfosit T yang kemudian menyekresikan IFN- γ menyebabkan terjadinya datangnya makrofag untuk membentuk sel datia. Pembentukan granuloma biasanya ditemukan pada kasus inflamasi akibat silika, talk, atau karena penyakit bakteri yang kronis seperti infeksi *M. tuberculosis*, *M. lepra*, dan *H.*

capsulatum. Infeksi bakteri kronik dapat memacu pembentukan granuloma berupa agregat fagosit mononuklear dan sel plasma yang disebut delayed type hypersensitivity (DTH) atau tipe lambat/ tipe 4.

Tujuan pembentukan granuloma ini adalah untuk mengisolasi fokus inflamasi, membatasi penyebaran antigen serta membantu makrofag untuk mempresentasikan antigen pada limfosit T. Perbedaan inflamasi akut dan kronis dapat dilihat pada table dibawah

	AKUT	KRONIK
Sel yang terlibat	Neutrofil	Makrofag yang berubah
Mediator	Monosit Kinin, komplemen, PG dan LT	Limfosit Sitokin asal sel T dan makrofag
Lesi khas	Abses	Granuloma

Tabel 3 dibawah memperlihatkan perbedaan antara inflamasi akut dengan inflamasi kronis secara lebih rinci sesuai dengan pemicunya

	Inflamasi akut (piogenik)	Inflamasi kronik (granulomatosa)	Inflamasi akut (hipersensitivitas cepat)	Inflamasi kronik (peran eosinofil)
Pemicu khas	Stafilokok	Mikobakteri Hepatitis B	Cacing	Cacing
Sel pemicu	Makrofag	Makrofag	?	?
Sel efektor dalam imunitas nonspesifik	Neutrofil	Makrofag	Sel mast	Sel mast, eosinofil
Sel efektor dalam imunitas spesifik	Tidak ada	Sek NK	Th2, sel B	Th2, Sel B
Mediator	Komplemen, GM-CSF, TNF, kemokin	Th1	Histamin, sel mast, isi granula	IL-3, IL-4, IL-5, leukotrien, kemokin
Efek sistematik	Respons fase akut, neutrofilia	TNF, IL-12, IL-18, IFN- γ , kemokin	Dapat mengakibatkan anafilaksis	Eosinofilia, IgE meningkat
Jenis kerusakan	Pembentukan nanah, abses	Respons fase akut; efek kronik TNF; neutrofilia dapat ditemukan Granuloma dapat ditemukan	Edem, mucus, kontraksi otot polos	Inflamasi difus di mukosa atau kulit

Penyebab Peradangan Kronik

Peradangan kronik dapat terjadi pada beberapa keadaan misalnya infeksi persisten, penyakit inflamasi yang dimediasi oleh respons imun tubuh (immune-mediated inflammatory disease) atau pajanan berbagai agen yang berpotensi racun, baik eksogen atau endogen. Sebuah contoh, agen eksogen partikel silika adalah materi mati dan tidak dapat terdegradasi, ketika dihirup dalam waktu yang lama, menyebabkan penyakit peradangan paru yang disebut silikosis.¹⁰

Bentuk morfologi

Berbeda dengan inflamasi akut, yang bermanifestasi berupa pelebaran pembuluh darah, edema dan infiltrasi sel inflamasi, terutama neutrofil, maka pada inflamasi kronik terjadi:¹⁰

1. Infiltrasi sel mononuklear, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma
2. Destruksi jaringan yang disebabkan oleh agen persisten atau sel inflamasi
3. Upaya penyembuhan oleh penggantian jaringan ikat pada kerusakan jaringan dengan cara proliferasi pembuluh darah kecil (angiogenesis) dan terjadinya fibrosis

2.3.1. PERAN MAKROFAG PADA INFLAMASI KRONIK

Makrofag merupakan sel dominan yang berperan penting pada peradangan kronik. Makrofag adalah satu komponen sistem fagosit mononuklear atau sistem retikuloendotel. Fagosit mononuklear berasal dari sumsum tulang kemudian berkembang sebagai monosit di darah. Monosit bermigrasi ke berbagai tempat dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan dapat bertahan hidup selama beberapa bulan atau beberapa tahun. Monosit mulai bermigrasi sangat cepat ke dalam ekstrasvaskular jaringan pada saat awal peradangan akut dan dalam 48 jam mereka menjadi sel yang dominan. Ketika monosit mencapai jaringan ekstrasvaskular, segera bertransformasi menjadi makrofag.⁵

Makrofag dapat diaktivasi oleh berbagai stimuli, misalnya produk mikroba yang berikatan dengan toll like receptors (TLRs) dan sel reseptor lainnya, sitokin (contohnya IFN- γ) yang disekresikan oleh limfosit T tersensitisasi, natural killer cell (NK cell) dan mediator kimia lainnya. Makrofag akan segera mengeliminasi berbagai agen yang berbahaya, contohnya mikroba, dan memulai proses perbaikan serta bertanggung-jawab atas kerusakan jaringan pada peradangan kronik. Aktivasi makrofag yang merusak jaringan merupakan suatu tanda peradangan kronik. Pada peradangan kronik, akumulasi makrofag

yang menetap terjadi akibat rekrutmen yang terus-menerus dari sirkulasi, dan terjadi proliferasi lokal pada tempat peradangan.⁵

2.3.2 PERAN SUBSET SEL T HELPER DALAM MENGONTROL INFLAMASI KRONIK

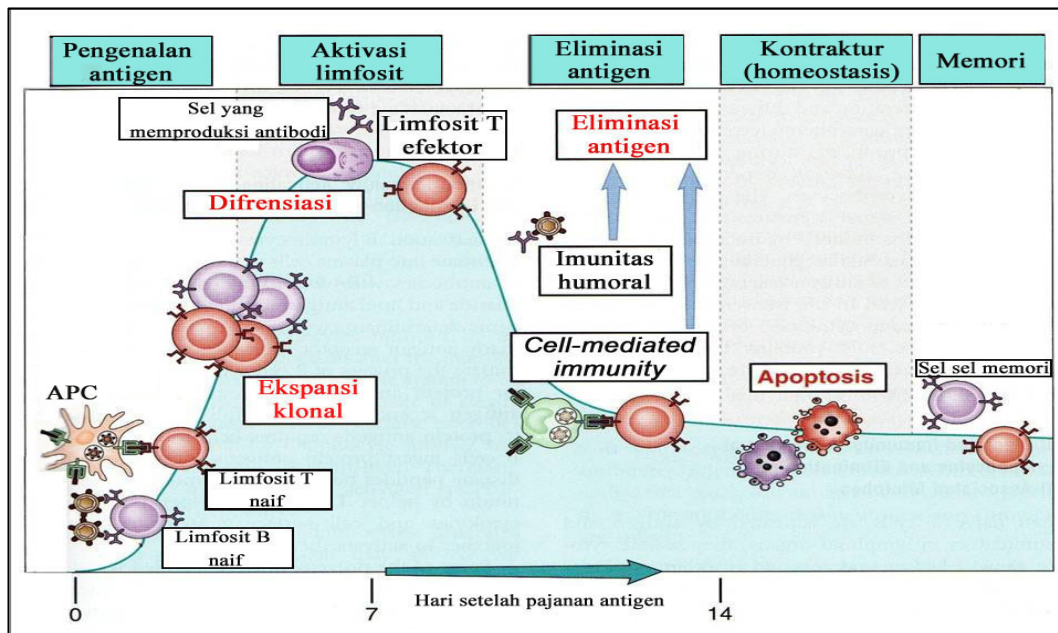
Peran subset sel T helper sebagai *immunosurveillance* mengontrol inflamasi baik lokal maupun pada jaringan limfoid. Sel fagosit dan sel dendritik (SD) jaringan akan membersihkan debris dan kerusakan jaringan pada daerah inflamasi. Ketika terjadi fagositosis, SD masuk ke pembuluh limfatik dan bermigrasi ke kelenjar limfatik regional. Interaksi antara sel T dan SD akan memicu aktivasi, ekspansi, diferensiasi sel T, yang semuanya diperlukan dalam memicu inflamasi yang dimediasi sel T (*mediated T-cell*). Aktivasi sel T CD4⁺ dapat memicu terjadinya kerusakan diri sendiri atau autoimunitas yang berlebihan. Sinyal diperlukan untuk aktivasi sel T adalah antigen spesifik berupa interaksi antara *T cell reseptor* (TCR) dan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang telah berikatan dengan peptida.⁹

Setiap sel T memiliki reseptor sel T (TCR) untuk epitop peptida yang akan berikatan dengan *self* MHC. Hal itu diperlukan agar terjadi interaksi antara sel T dengan *self* MHC pada permukaan APC. APC misalnya SD harus mempunyai kostimulator untuk dapat aktif. Berbeda dengan sel B yang dapat berinteraksi langsung dengan antigen bebas. Trimolekul TCR-peptida-MHC akan merangsang APC untuk memberikan informasi tambahan kepada sel T. Informasi oleh APC tersebut melalui 2 macam interaksi, yaitu APC-adhesi dan kostimulator, keduanya diperlukan untuk aktivasi sel T agar optimal.⁹

2.3.3 INTERAKSI ANTARA SEL B DAN SEL T

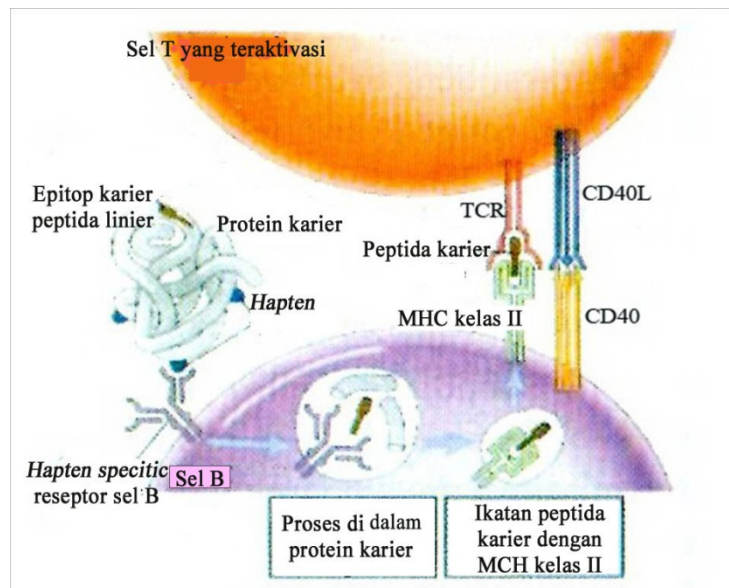
Ada 3 strategi sistem imun adaptif dalam melawan mikroba:¹¹

1. Antibodi yang disekresi bergabung dengan mikroba ekstra selular, menahan kemampuannya menginfeksi sel-sel pejamu.
2. Fagosit akan memakan mikroba dan membunuhnya, sel T helper meningkatkan kemampuan mikrobisidal fagosit.
3. Limfosit T sitotoksik akan merusak sel-sel yang terinfeksi oleh mikroba yang tidak terdeteksi oleh antigen.



Gambar 4. Fase-fase respons imun adaptif. Respons imun adaptif terdiri atas berbagai fase. Pertama pengenalan antigen, aktivasi limfosit dan eliminasi antigen (fase efektor). Respons menurun setelah antigen yang terstimulasi limfosit mati melalui apoptosis, terjadi hemostasis atau sel-sel antigen spesifik yang hidup menjadi sel memori. Durasi setiap fase berbeda pada setiap respons imun. Sumbu Y memperlihatkan ukuran yang berdasarkan besarnya respons. Prinsip ini digunakan oleh baik imunitas humoral yang dimediasi limfosit B maupun oleh *cell-mediated immunity* yang dimediasi oleh limfosit T. (Dikutip dari Daftar Pustaka No. 11)

Gambar 4. memperlihatkan sel T dan sel B berkomunikasi satu sama lain melalui berbagai reseptor dan berbagai substansi atau mediator yang diproduksi. Respons imun melibatkan berbagai jenis sel, yaitu APC, sel T-helper, sel B yang kemudian berubah menjadi sel plasma, sel T-sitotoksik (Tc), dan T-supresor (Ts) atau sel T-regulator. Agar respons imun berlangsung sesuai dengan yang diharapkan, diperlukan komunikasi antara sel-sel yang terlibat. Salah satu bentuk mekanisme komunikasi adalah interaksi antara sel satu dengan yang lain untuk mengaktivasi sel B agar menjadi sel plasma yang mampu memproduksi antibodi. Interaksi antara sel B dengan sel T merupakan proses dua arah. Sel B mempresentasikan antigen kepada sel T dan di lain pihak sel B menerima sinyal dari sel T untuk berproliferasi dan diferensiasi. Interaksi sentral adalah interaksi antara TCR dengan kompleks antigen-MHC.¹² (Lihat gambar 5).



Gambar 5. Interaksi antara sel T dengan sel B
(Dikutip sesuai aslinya dari Daftar Pustaka No. 12)

Interaksi antar sel dapat terjadi melalui kontak langsung antara satu sel dengan sel yang lain (*cell to cell*), dengan bantuan molekul adhesi intraseluler (ICAM) maupun melalui pengikatan antigen spesifik pada reseptor sel T. Selain itu diperlukan pula pelepasan sitokin yang dapat melancarkan aksi secara autokrin maupun parakrin terhadap sel yang tergolong sistem imun maupun terhadap sel-sel diluar sistem imun. Sel T *helper* mengenal antigen terutama pada bagian protein *carier* sedangkan sel B bereaksi dengan hapten dan memproduksi antibodi spesifik terhadap hapten bersangkutan. Selain itu sel B dapat bereaksi dengan antigen dalam bentuk natif, sedangkan sel T hanya bereaksi dengan antigen yang telah diproses.¹²

Subpopulasi sel T yang bereaksi dengan antigen yang ditampilkan bersama MHC, berbeda satu dengan yang lain tergantung sifat antigen dan MHC yang mengikat dan mempresentasikannya. Sel T atau CD4+ akan bereaksi dengan antigen yang diproses oleh APC dan dipresentasikan bersama MHC kelas II. Subpopulasi sel T yang lain yaitu CD8+ yang mempunyai fungsi sebagai sel sitotoksik bereaksi dengan antigen yang berasal dari protein virus atau antigen histokompatibilitas minor, yang dipresentasikan bersama MHC kelas I. Pengikatan antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I berlangsung saat sintesis perakitan kedua molekul antigen dan molekul MHC. Presentasi antigen yang terikat pada MHC kelas I merangsang sel T sitotoksik untuk melancarkan aksinya.¹²

Banyak dugaan mengenai cara sel T berinteraksi dengan antigen yang terikat pada MHC kelas II. Ada penelitian yang menyatakan bahwa interaksi itu dilakukan melalui dua reseptor pada permukaan sel T; satu reseptor berinteraksi dengan antigen, dan reseptor

yang lain berinteraksi dengan MHC. Pada penelitian lain menyatakan ada satu reseptor pada permukaan sel T yang dapat mengenal kemudian berinteraksi dengan antigen dan MHC yang letaknya sangat berdekatan; mungkin juga antigen itu terletak atau disisipkan dalam suatu celah MHC sehingga membentuk kompleks antigen-MHC. Hipotesis lain menyatakan kemungkinan reseptor sel T mengikat MHC yang mengalami perubahan akibat antigen. Penelitian terakhir menyatakan reseptor TCR berinteraksi dengan kompleks antigen - MHC kelas II. Interaksi ini selanjutnya merupakan sinyal bagi sel T untuk berproliferasi dan melepaskan sejumlah limfokin atau sitokin yang selanjutnya merangsang sel B untuk berproliferasi dan berdiferensiasi kemudian memproduksi antibodi.¹²

2.3.4 PERAN IFN- γ AN TNF- α PADA INFLAMASI KRONIK ²

Sitokin terutama IFN- γ dan TNF- α berperan pada inflamasi kronik. Th1, sel NK dan Tc melepas IFN- γ , sementara makrofag yang diaktifkan melepas TNF- α . Anggota famili glikoprotein (TNF- α dan TNF- β) dilepas sel terinfeksi virus dan memberikan proteksi antivirus pada sel sekitar. IFN- α di produksi leukosit, IFN- β sering di sebut interferon fibroblast, IFN- γ hanya di produksi sel T dan sel NK. IFN- γ menunjukkan sifat pleiotropik yang dapat dibedakan dari IFN- α dan IFN- β dan berperan pada respons inflamasi. Salah satu efek IFN- γ adalah kemampuannya mengaktifkan makrofag. IFN- α merupakan sitokin utama yang dilepas makrofag yang diaktifkan. Endotoksin memacu makrofag untuk memproduksi TNF- α . Yang akhirnya memiliki sifat sitotoksik direk terhadap beberapa sel tumor tetapi tidak terhadap sel normal. TNF- α juga berperan dalam kehilangan material jaringan (seperti mengurus) yang merupakan ciri inflamasi kronik. TNF- α bekerja sinergistik dengan IFN- γ dalam inisiasi respons inflamasi kronik. Kedua sitokin bersama menginduksi peningkatan ICAM-1, E-selektin dan MHC-1 yang lebih besar dibanding masing-masing sitokin sendiri.

Sel sel lain pada peradangan kronik

Sel-sel tipe lain yang berperan dalam peradangan kronik meliputi limfosit, sel plasma, eosinofil dan sel mast.¹ Limfosit dimobilisasi oleh antibodi yang dimediasi serta sel reaksi imun yang dimediasi. Antigen dirangsang oleh limfosit dari berbagai jenis (sel T dan sel B) menggunakan berbagai pasangan molekul adhesi (selektin, integrin dan ligannya) dan kemokin untuk bermigrasi ke situs peradangan. Sitokin dari makrofag yang diaktifkan, terutama TNF, IL-1, dan kemokin, mempromosikan perekrutan leukosit, mengatur stadium persistensi respons inflamasi. Limfosit dan makrofag berinteraksi dengan cara dua jalan

langsung (bidirectional), dan reaksi-reaksi ini memainkan peran penting dalam peradangan kronik. Makrofag akan menampilkan antigen kepada sel T dan menghasilkan molekul membran (costimulator) dan sitokin (terutama IL-12) yang merangsang respons sel T. Diaktifkan limfosit T menghasilkan sitokin, beberapa di antaranya akan merekrut monosit dari sirkulasi dan IFN- γ adalah makrofag yang teraktivasi kuat. Karena adanya interaksi antara sel T dan makrofag, sekali sistem imun tubuh terlibat dalam reaksi inflamasi, maka reaksi cenderung menjadi kronik dan parah. Peradangan dengan komponen imun yang kuat (seperti respons limfosit T dan B) disebut dengan peradangan kekebalan tubuh (immune inflammation).²

- Sel plasma berkembang dari limfosit B yang memproduksi antibodi yang diaktifkan dan diarahkan baik terhadap antigen asing atau antigen sendiri secara terus-menerus pada keadaan inflamasi atau terhadap komponen jaringan yang diubah. Dalam beberapa reaksi yang kuat pada inflamasi kronik, akumulasi limfosit, antigen presenting cell, dan plasma sel dapat menjalankan fungsi morfologi organ limfoid, terutama kelenjar getah bening, bahkan yang mengandung pusat-pusat germinal dengan baik. Ini disebut organ limfoid tersier (*tertiary lymphoid organ*); jenis organogenesis limfoid yang sering terlihat pada sinovium pasien dengan reumatoid arthritis lama¹
- Eosinofil yang melimpah pada reaksi imun yang diperantarai oleh IgE dan infeksi parasit. Suatu kemokin yang penting untuk pengerahan eosinofil adalah eotaxin. Eosinofil memiliki granula yang mengandung protein dasar utama, protein yang sangat kationik ini adalah racun bagi parasit tetapi juga dapat menyebabkan lisis sel epitel mamalia. Karena itu eosinofil bermanfaat dalam mengendalikan infeksi parasit, tetapi mereka juga memberikan kontribusi terhadap kerusakan jaringan dalam reaksi imun, seperti alergi.²
- Sel mast secara luas didistribusikan di jaringan ikat dan berpartisipasi dalam reaksi inflamasi akut dan kronik. Sel mast pada permukaannya mengekspresikan reseptor (Fc ϵ RI) yang mengikat bagian Fc dari antibodi IgE. Dalam reaksi hipersensitif, antibodi IgE terikat pada sel reseptor Fc yang mengenali antigen secara spesifik, dan terjadi degranulasi sel dan menghasilkan mediator, seperti histamin dan prostaglandin. Jenis respons ini terjadi pada reaksi alergi makanan, racun serangga, atau obat-obatan, kadang-kadang pada renjatan anafilaktik. Sel mast juga hadir dalam reaksi peradangan kronik, dan karena mereka mengeluarkan sejumlah sitokin, mereka memiliki kemampuan yang baik untuk mempromosikan dan membatasi reaksi inflamasi dalam situasi yang berbeda.²
- Meskipun neutrofil merupakan karakteristik suatu peradangan akut, banyak bentuk

peradangan kronik, yang berlangsung selama berbulan-bulan, terus menunjukkan sejumlah besar neutrofil, diinduksi baik oleh mikroba yang persisten atau oleh mediator yang diproduksi oleh makrofag yang diaktivasi dan limfosit T. Pada osteomielitis, eksudat neutrofil dapat bertahan untuk beberapa bulan. Neutrofil berperan penting pada kerusakan kronik paru-paru yang disebabkan oleh merokok dan rangsangan iritasi lainnya.

Di samping infiltrat selular, pertumbuhan pembuluh darah dan pembuluh limfatik sering menonjol dalam reaksi inflamasi kronik. Pertumbuhan pembuluh ini dirangsang oleh faktor-faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang diproduksi oleh makrofag dan sel endotel. VEGF meningkatkan angiogenesis dalam inflamasi kronik, penyembuhan luka dan tumor.¹

2.4 GRANULOMA

2.4.1 PERADANGAN GRANULOMATOSA

Peradangan granulomatosa adalah peradangan kronik dengan pola yang khas, dapat menular dan pada beberapa kondisi tidak menular. Reaksi imun biasanya terlibat pada perkembangan granuloma. Granuloma adalah sel yang mengandung agen yang sulit untuk diberantas. Dalam upaya ini sering aktivasi limfosit T yang kuat menyebabkan aktivasi makrofag, yang dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan normal.¹³ Pembentukan granuloma akan mengisolasi fokus inflamasi yang persisten, membatasi penyebaran dan memungkinkan fagosit mononuklear mempresentasikan antigen ke limfosit yang ada dipermukaan.⁴ Tuberkulosis adalah prototipe penyakit granulomatosa. Penyakit lainnya adalah sarkoidosis, *cat-scratch disease*, limfogranuloma inguinale, lepra, brucellosis, sifilis, beberapa infeksi mikotik, beriliosis, reaksi iritan lipid, dan beberapa penyakit autoimun. Adanya pola granulomatosa dalam spesimen biopsi adalah penting karena untuk mengetahui kemungkinan kondisi yang menyebabkan dan pentingnya diagnosis yang berhubungan dengan lesi.

Granuloma adalah sebuah fokus peradangan kronik yang terdiri dari agregasi mikroskopis makrofag yang berubah menjadi epitel seperti sel (*epithelial-like cell*), dikelilingi oleh leukosit mononuklear, terutama limfosit dan kadang-kadang sel plasma. Dalam hematosilin biasa dan pewarnaan eosin jaringan, sel-sel memiliki sitoplasma epiteloid butiran warna merah muda pucat dengan batas-batas sel tidak jelas, sering muncul untuk

bergabung menjadi satu sama lain. Inti kurang padat dibandingkan limfosit, bisa oval atau memanjang, dan dapat terlihat lipatan membran nuklear. Granuloma yang sudah tua dikelilingi tepi fibroblas dan jaringan ikat. Sering sel epiteloid berfusi untuk membentuk sel-sel raksasa di pinggiran atau kadang-kadang di pusat-pusat granuloma. Sel-sel raksasa memiliki diameter 40 sampai 50 mikrometer. Mereka memiliki massa besar sitoplasma yang mengandung 20 atau lebih nukleus diatur baik perifer (Langerhans-jenis sel raksasa) atau acak (benda asing tubuh (*foreign body*)-jenis sel raksasa). Tidak ada perbedaan fungsional di antara kedua jenis sel raksasa.¹

2.4.2 BIOLOGI DAN IMUNOLOGI GRANULOMA

Granuloma adalah satu bentuk inflamasi nodular terlokalisasi yang ditemukan pada jaringan.¹⁴ Pada pemeriksaan ditemukan massa seperti tumor atau nodus jaringan granulasi dengan pertumbuhan fibroblas yang aktif dan kapiler mengandung makrofag yang menyerupai sel-sel epitel dikelilingi oleh sel mononuklear, limfosit, dan di bagian tengah granuloma kadang-kadang terdapat sel *datia* multinuklear.¹⁵⁻¹⁷

Ada banyak macam klasifikasi granuloma, namun yang banyak dipakai adalah yang disesuaikan dengan penyebabnya.^{14,16} Pembentukan granuloma dapat terjadi akibat berbagai macam hal, misalnya agen biologi, kimia, dan fisik iritan.¹⁴ Klasifikasi berdasarkan klinis, penyebab, gambaran histopatologi, dapat dibagi menjadi: infeksi, vaskulitis, penyimpangan imunologi, defisiensi oksidasi leukosit, hipersensitivitas, kimia dan neoplasma.¹⁰ Tabel 4. menyajikan klasifikasi granuloma berdasarkan penyebab.¹⁶

Tabel *Classification of granulomatous disorders*
(Dikutip dari James DG, Williams WL).¹⁶

Infections	Immunological aberration
Fungi	Sarcoidosis
Histoplasma	Crohn's disease
Coccidioides	Primary biliary cirrhosis
Blastomyces	Giant cell arteritis
Sporothrix	Peyronie's disease
Aspergillus	Hypogammaglobulinaemia
Cryptococcus	Langerhans' granulomatosis
	Hepatic granulomatous disease
Protozoa	Immune complex disease
Interferon-8-receptor deficiency	
Toxoplasma	
Leishmania	
Metazoa	Vasculitic granulomatosis
Toxocara	Wegener's
Schistosoma	Necrotizing sarcoidal
	Churg-Strauss
	Lymphomatoid
Spirochaetes	Polyarteritis nodosa
<i>T. pallidum</i>	Bronchocentric
<i>T. carateum</i>	Systemic lupus
<i>T. pertunue</i>	
Mycobacteria	Leukocyte coidase defect
<i>M. tuberculosis</i>	Chonic granulomatous disease of childhood
<i>M. leprae</i>	
<i>M. kansasil</i>	
<i>M. marinum</i>	
<i>M. avian</i>	
<i>BOG vaccine</i>	
Bacteria	Hypersensitivity pneumonitis
Brucella	Farmers' lung
Yersinia	Bird fanciers'
	Mushroom workers'
	Suberosis (cork dust)
	Bagassosis
	Marple bark strippers'
	Paprika splitters'
	Coffee bean
	Spatlese lung
Other infections	Other
Cat-scratch	Fibrosing alveolitis
Lymphogranuloma	Whipple's disease
Neoplasia	Pyrexia of unknown origin
Carcinoma	Radiotherapy
Reticulosis	Cancer chemotherapy
Pinealoma	Panniculitis
Dysgerminoma	Chalazion
Seminoma	Sebaceous cyst
Reticulum cell sarcoma	Dermoid
Reticulum cell sarcoma	Sea urchin spine injury
Malignant nasal granuloma	Tattoo
Chemicals	Malakoplakia
Beryllium	Blau's syndrome
Zirconium	
Silica	
Starch	

Granuloma akan terlihat sebagai nodus berupa agregat histiosit, epiteloid atau makrofag yang dikelilingi oleh limfosit. Gambaran histopatologis tampak banyak sel multinuklear epiteloid dan sebaran sel T CD4⁺ pada bagian tengahnya yang berfungsi sebagai pengenalan antigen, dikelilingi oleh kolagen. Jarang terdapat sel T CD8⁺ dan proliferasi fibroblas. Pada kepustakaan lain, granuloma adalah akumulasi berbagai sel inflamasi mononuklear, terutama sel T dan monosit atau makrofag yang menstimulasi proses inflamasi. Granuloma tampak kompak dan mempunyai struktur dinamik yang terbuat oleh kluster sentral terdiri atas sel fagosit mononuklear dan keturunannya (epitel dan sel multinuklear), umumnya dikelilingi oleh limfosit, mengandung sel T CD4⁺ dengan variasi proporsi sel T CD8⁺ dan sel B.¹⁸ Jika terjadi nekrosis, maka kita akan menduga granuloma tuberkulosis. Semua bentuk massa yang bulat atau bentuk bempur (mirip bentuk ginjal), sering dianggap oleh non patolog yang sebagai granuloma.⁵

Menurut patologi ada 2 jenis tipe granuloma, yaitu granuloma benda asing (*foreign body granuloma*) yang dipicu oleh benda asing dan granuloma imun (*immune granuloma*).⁵ Bentuk khas granuloma benda asing dikelilingi oleh bahan antara lain bedak, benang jahitan atau serat-serat lainnya yang cukup banyak, akan difagosit oleh makrofag dan tidak memicu respons inflamasi spesifik ataupun imun.⁵ Sel-sel epitel dan sel-sel datia berada berlawanan dengan benda asing, dapat diidentifikasi pada bagian tengah granuloma.⁵ Granuloma imun disebabkan oleh berbagai macam agen penyebab yang memicu respons *cell-mediated immunity*. Respons granuloma imun biasanya terjadi ketika agen penyebab terdegradasi secara kurang baik atau terpartikelisasi. Pada respons granuloma imun makrofag akan menelan antigen, protein asing, memprosesnya dan menyiapkan peptida-peptida untuk antigen spesifik limfosit T. Sel T berespons menghasilkan sitokin antara lain IL-2, IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag untuk mengubahnya menjadi sel epitel dan sel datia multinuklear.⁵ TNF- α diperlukan untuk pembentukan granuloma.⁶ Klasifikasi granuloma benda asing oleh Duranti dan kawan-kawan, secara histologi dibagi menjadi 4 derajat, yaitu:¹⁹

Derajat I : Sedikit reaksi dengan sedikit sel-sel inflamasi.

Derajat II: Jelas terlihat reaksi inflamasi dengan satu atau dua sel datia.

Derajat III : Jaringan fibrosis dengan sel-sel inflamasi, limfosit dan sel-sel datia.

Derajat IV: Granuloma terbungkus implan dan terlihat jelas reaksi benda asing.

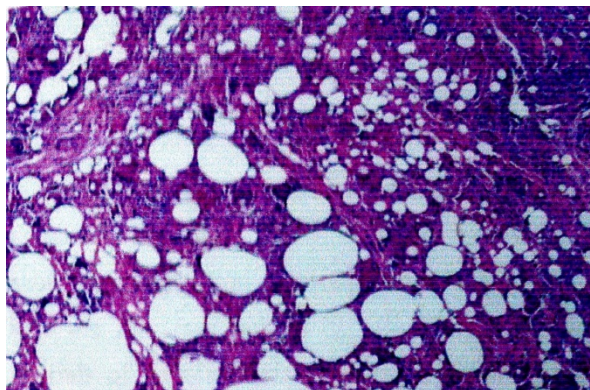
2.4.3 GRANULOMA BENDA ASING

Silikon atau zat lainnya sebagai benda asing di tubuh, yang oleh tubuh akan dibungkus kapsul dengan kronik. Sel datia akan mengelilingi material silikon dan tidak dapat reaksi inflamasi memakannya, kapsul ini tidak mempunyai pembuluh darah sehingga berpotensi untuk terjadi infeksi.²⁰

Reaksi granulomatosa akibat benda asing

Pada pajanan jaringan yang lama terhadap suatu material, misalnya pada kasus peradangan kronik implan silikon payudara, didapatkan akumulasi limfosit dan monosit yang kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag yang merupakan suatu tanda terjadi reaksi granuloma kronik. Tampilan histologi pada granuloma bervariasi tetapi tetap menunjukkan regio sentral makrofag, dengan atau tanpa kaseosa, dikelilingi oleh suatu zona limfosit dan fibroblas di pinggirnya. Sel datia multinuklear adalah kunci gambaran histopatologik. Reaksi granuloma benda asing dengan sel datia, lebih sering terjadi pada granuloma silikon. Benda asing tampak di bagian sentral dikelilingi oleh sel datia.^{7,21,22}

Granuloma benda asing yang khas dengan adanya sel datia multinuklear dan makrofag, yang dikelilingi oleh limfosit dan infiltrat sel neutrofil. Lesi histologi granulomatosa yang disebabkan oleh silikon bervariasi bergantung kepada jenis silikon yang menyebabkannya. Jaringan, silikon gel atau cair menunjukkan granuloma dengan rongga kistik berisi material asing.²² Permukaan silikon yang iregular tidak dapat difagosit oleh makrofag. Sel datia yang terjadi adalah akibat makrofag yang "frustasi". *Microspheres* kurang dari 15 mikron akan difagosit dan dibawa ke kelenjar limfe, tetapi jika ukuran besar dengan polimer yang tidak diserap maka akan dibungkus oleh jaringan fibrosis.¹⁹



Gambar 6. Deposit silikon di jaringan.

Karakteristik silikon terlihat berupa vakuol dengan berbagai ukuran dikelilingi oleh makrofag dan reaksi benda asing sel datia.

(Dikutip sesuai aslinya dari Daftar Pustaka No. 21).

Respons Jaringan Terhadap benda asing

Interaksi benda asing dengan protein plasma

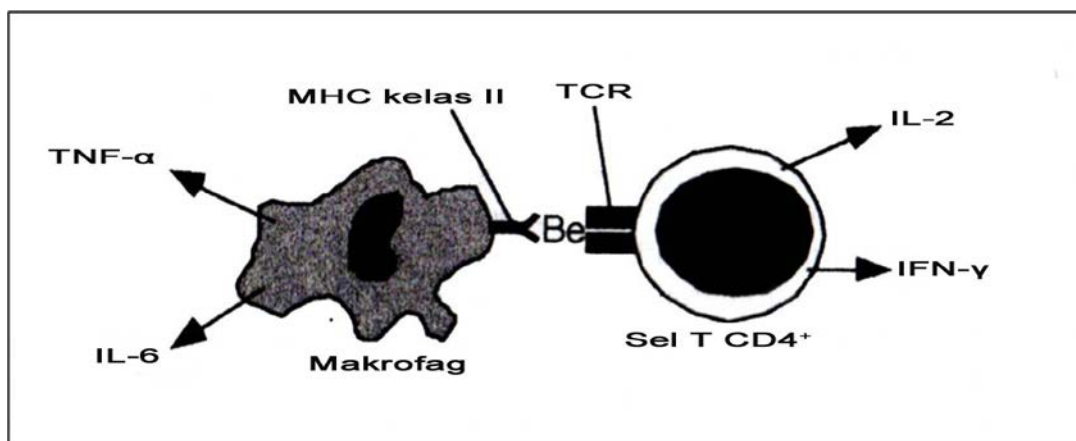
Reaksi inflamasi terhadap material asing, misalnya silikon, sama dengan reaksi jaringan tubuh lainnya. Reaksi ini meliputi adanya interaksi pada protein plasma, penarikan neutrofil dan monosit inflamasi, diferensiasi monosit menjadi makrofag, fusi sel fagosit menjadi bentuk *giant sel* dan stimulasi fibrosis.^{22,23} Material hidrofobik, contohnya implan payudara silikon elastomer dibungkus oleh protein pejamu dalam beberapa jam setelah pemasangan implan.²⁴ Umumnya sel inflamasi tidak pernah berkontak langsung dengan polimer silikon, tetapi terikat pada berbagai macam variasi protein plasma antara lain IgG, albumin, fibronektin, atau komponen yang dapat menyerap silikon gel dan yang membantu membawa sel-sel inflamasi ke tempat perlekatan. Sel inflamasi yang masuk ke jaringan tidak berespons pada material asing itu sendiri, tetapi dengan lapisan pembungkus, yaitu protein plasma, yang mempunyai reseptor spesifik untuk neutrofil dan makrofag.²⁴⁻²⁵

Pembentukan sel datia dan efek pada fibroblas

Reaksi benda asing sel datia khas merupakan respons jaringan terhadap silikon. Penelitian pada beberapa kelompok pekerja menunjukkan bahwa silikon menginduksi produksi IL-1, TNF- α atau IL-6. Ratner tahun 1998 melaporkan kemungkinan bahwa biomaterial yang digunakan untuk stimulasi produksi sitokin telah dikontaminasi oleh produk mikrobial, misalnya endotoksin lipopolisakarida (LPS) yang bertanggung jawab pada reaksi terhadap material (silikon) tersebut.²² Implan silikon secara *in vivo* mempunyai dinding yang dibentuk oleh kapsul fibrosa, yang merupakan respons terhadap benda asing. Monosit atau makrofag yang berkontak dengan silikon akan memproduksi sitokin yang menstimulasi pertumbuhan fibroblas, tetapi tidak selalu merupakan respons imun adaptasi.²²

2.4.4 DASAR REAKSI GRANULOMATOSA IMUN

Granuloma tipe imun didefinisikan sebagai reaksi lokal, kronik, dan didominasi oleh sel mononuklear dalam menghancurkan antigen yang didegradasi lemah, contohnya tuberkel. Tahun 1950, *berylliosis*, suatu granuloma pertama pada paru dijabarkan sebagai respons hipersensitivitas tipe lambat terhadap berilium, mirip terhadap silikon. Sejak saat itu terjadi perluasan konsep granulomagenesis.¹⁸ Sel T menunjukkan adanya tanda aktivasi dan memperlihatkan fenotipe sel T memori efektor. Sel T CD8⁺ kurang berperan pada patogenesis penyakit ini.²⁶



Gambar 7. Imunopatologi Penyakit Beriliosis Kronik. Berilium masuk melalui inhalasi, makrofag mempresentasikan berrilium ke sel T CD4⁺, sehingga menyebabkan sel T teraktifasi, proliferasi dan mengeluarkan sitokin. Sel T CD4⁺ mengeluarkan sitokin tipe Th1 (IL-2 dan IFN-γ), APC mengeluarkan TNF-α and IL-6. (Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No. 26).

Proses pembentukan granuloma merupakan suatu langkah penting dalam respons imun tipe lambat yang akan menghentikan penyebaran bahan-bahan berbahaya dan infeksi mikroorganisme. Granuloma itu sendiri mungkin mengaktifasi keluarnya berbagai sitokin sel T yang teraktivasi dan makrofag. Patogenesis imun granuloma ternyata berhubungan dengan interaksi lebih dari 20 sitokin.¹⁸ Untuk lebih jelasnya beberapa sitokin yang berperan dalam inflamasi dan pembentukan granuloma akan dijabarkan berikut ini.¹⁰

Interleukin-2

IL-2 dikeluarkan oleh sel Th1. Pada organ tempat terjadinya granuloma, IL-2 berikatan dengan reseptornya pada 3 macam ikatan, α (CD25), β (CD122) dan γ (CD132). IL-2 dapat bekerja sebagai faktor pertumbuhan lokal untuk infiltrasi sel T di paru dan di sekeliling granuloma pada pasien sarkoid.¹⁷ Makrofag juga mengekspresi β/γ IL-2R dengan densitas rendah. IL-2 mengaktifkan makrofag untuk peningkatan ekspresi GM-CSF. IL-2 juga berperan dalam aktivasi makrofag dalam pembentukan struktur granuloma.¹⁰

Interleukin -10

IL-10 merupakan aktivator anti inflamasi poten yang dihasilkan oleh sel Th2, sebagian sel B, monosit, makrofag dan Treg.²⁷ IL-10 juga menguatkan respons imun Th2 ketika menghambat reaksi Th1. IL-10 menghambat aktivasi dan pelepasan IFN- γ dan IL-2, juga dapat menstimulasi pertumbuhan sel mast dan menekan fungsi sel APC pada ekspresi

spesifik kostimulator. Hasil penelitian menunjukkan IL-10 juga berperan dalam patofisiologi pembentukan fibrosis pada reaksi granuloma.¹⁰

Interleukin-12

IL-12 merupakan sitokin inflamasi yang bekerja pada respons Th1 dan merupakan komponen imun *innate* dalam melawan patogen. IL-12 menginduksi perubahan Th0 ke Th1 dan menstimulasi aktivitas *lytic* pada sel T yang teraktivasi dan sel NK. Bersama dengan IL-15, IL-12 berhubungan dengan sel T yang teraktivasi dan APC akan menginduksi produksi IFN- γ oleh sel Th1 dan sel NK. Peningkatan dan keseimbangan antara IL-10 dan IL-12 akan menentukan hasil respons tipe granuloma. IL-12 bekerja secara sinergi dengan IFN- γ dan IL-15 dalam pembentukan granuloma tipe 1.¹⁰

IFN- γ dan TNF- α

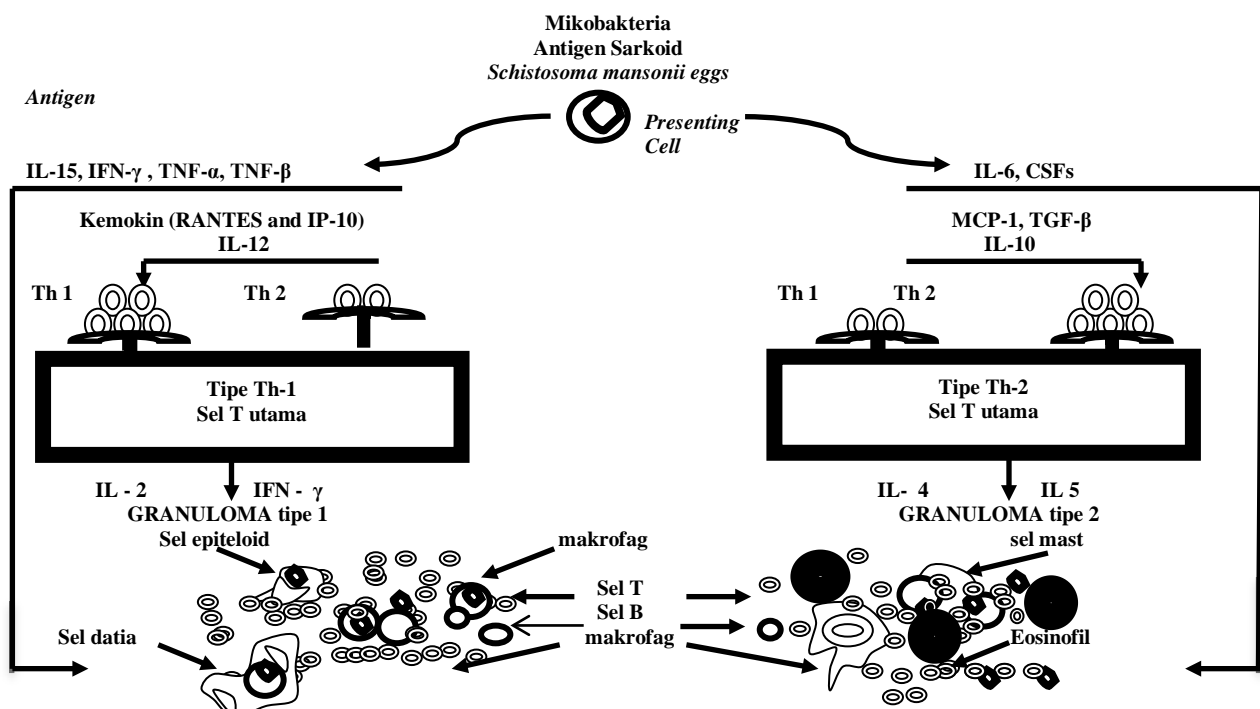
IFN- γ dan TNF- α berperan pada inflamasi kronik. Th1, sel NK, dan Tc melepas IFN- γ , sementara makrofag yang diaktifkan melepas TNF- α . Anggota famili glikoprotein (TNF- α dan TNF- β) dilepas sel yang terinfeksi virus dan memberikan proteksi antivirus pada sel sekitar. IFN- α diproduksi leukosit, IFN- β sering disebut sebagai interferon fibroblas, IFN- γ hanya diproduksi sel T dan sel NK. IFN- γ akan meningkatkan fungsi APC, meningkatkan fungsi sitokin makrofag dan limfosit dan meregulasi sekresi limfokin lain. IFN- γ juga akan mengaktifkan makrofag untuk fagositosis intraselular seperti pada mikrobakterial dan berperan penting dalam reaksi hipersensitivitas seperti pada granuloma sarkoid. IFN- α merupakan sitokin utama yang dilepas makrofag yang diaktifkan. Endotoksin memacu makrofag untuk memproduksi TNF- α . TNF- α bekerja sinergis dengan IFN- γ dalam memulai respons inflamasi kronik. Kedua sitokin tersebut bersama-sama menginduksi peningkatan ICAM-1, E-selektin dan MHC-1 yang lebih besar dibandingkan dengan masing-masing kemampuan sitokin itu sendiri.^{6,10}

2.4.5 MODEL TH1 DAN TH2 PADA PERKEMBANGAN GRANULOMA

Limfokin yang diproduksi sel T CD4⁺ dapat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu yang dihasilkan oleh Th1 dan Th2. Sel Th1 menyekresi IL-2, IFN- γ dan TNF- β . Limfosit Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10. Kedua sel Th tersebut menghasilkan GM-CSF dan IL-3. Kedua sub populasi tersebut mempunyai fungsi yang berbeda. Sel Th1 CD4⁺ memicu reaksi hipersensitivitas dan membantu sintesis IgG, tetapi menghambat pengeluaran sitokin yang dihasilkan oleh limfosit Th2 dan sintesis IgE melalui pelepasan

IFN- γ . Sebaliknya Th2 CD4⁺ mengeluarkan IL-10 yang akan menghambat proliferasi limfosit Th1.¹⁷ IL-4 bereaksi silang melalui supresi produksi IFN- γ , IL-10 diketahui mempunyai fungsi anti inflamasi. Th1 mengeluarkan sitokin proinflamasi, sebaliknya Th2 mengeluarkan sitokin yang sifatnya anti inflamasi.¹⁸ (**Gambar 8**).

Kelainan granuloma pada manusia, terutama diperankan oleh sel Th1 CD4⁺, sedangkan tipe Th2 akan menghalangi pembentukan granuloma dan mengurangi resistensi patogen intraselular. Beberapa granuloma akan berkarakteristik dalam bentuk granuloma yang diperankan sel Th2, contoh pada infeksi parasit, yang mengeluarkan sitokin Th2 ketika Th1 hanya menghasilkan sedikit sitokinya.



Gambar 8. Granuloma yang diaktivasi oleh sel T (Dikutip dari Daftar Pustaka No. 17)

Perbedaan jenis sitokin yang dihasilkan secara lokal akan berakibat pada tipe granulomanya, intensitas, dan perluasan nekrosis sentral. Bentuk Th1 dipercaya mempunyai kemampuan proteksi terhadap patogen intraselular, sitokin Th2 diperlukan untuk infiltrasi dan aktivasi eosinofil yang akan berkontribusi pada antigen toksik seperti pada skistosomiasis. Bentuk Th1 dan Th2 tidak hanya penting untuk menentukan respons tipe granuloma tetapi juga regulasi proses fibrosis. Dalam lesi granuloma, hiperplasia fibroblas akan terlihat pada bentuk Th2, dengan dilepaskannya IL-4 (merupakan faktor kemotaktik fibroblas dan mampu memproduksi ekstraselular matriks protein). IL-4 juga akan

membantu peningkatan deposit matriks selular pada lingkungan sekeliling reaksi granuloma.¹⁰

Telah diketahui makrofag mengeluarkan sitokin, yaitu IL-1, IL-15, IFN- α , TNF- α yang dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotelial. Diduga makrofag dan sel-sel tambahan lain (dendritik dan sel endotelial) dapat mendatangkan limfosit pada reaksi hipersensitivitas melalui sitokin yang dikeluarkannya.¹⁰

Akumulasi sel-sel inflamasi pada derajat granuloma.

Bentuk hipersensitivitas granuloma dapat dibagi berdasarkan seri imun yang berperan dibagi menjadi:

1. Yang dipicu oleh sel Th1 CD4, melalui APC.
2. Pelepasan sitokin dengan fungsi yang kompleks.
3. Akumulasi sel-sel imunokompeten pada daerah penyakit.

Semua hal tersebut berperan dalam pengorganisasian inflamasi setempat untuk terjadinya proses granuloma. Akumulasi sel-sel inflamasi imun pada daerah inflamasi dapat melalui 2 mekanisme, yaitu dari darah dan proliferasi in situ. Limfopenia CD4 di perifer berhubungan dengan kenaikan sel T memori CD4 beberapa tempat lain seperti di paru, kelenjar limfe, hati, lien, konjungtiva dan kulit atau tempat lainnya. Penemuan ini merupakan penggolongan konsep sel T, yaitu terjadinya peningkatan sel T CD4⁺ pada lesi yang terlibat, diduga berakibat menurunnya limfosit T perifer.¹⁰

Mekanisme infiltrasi sel T

Makrofag mengeluarkan sitokin seperti IL-1, IL-15, IFN- α , TNF- α yang dapat meningkatkan ekspresi mRNA untuk molekul adhesi pada sel endotelial, karena itu diduga kemungkinan makrofag dan sel-sel tambahan lain (dendritik dan sel endotelial) dapat mendatangkan limfosit dalam reaksi hipersensitivitas melalui sitokin yang dikeluarkannya. Data terbaru menunjukkan sitokin kemoatraktan (antara lain IP-10, IL-15, dan RANTES) bekerjasama dengan ekspansi sel T CD4⁺ dalam granuloma.¹⁰ (Gambar 8)

Mekanisme lain turut berperan dalam akumulasi sel T dalam jaringan granuloma melalui proliferasi IL-2. Banyak penelitian memperlihatkan IL-2 merupakan *growth factor* lokal untuk infiltrasi limfosit T ke daerah inflamasi pada pasien sarkoidosis. Limfosit yang turut berperan adalah sel T CD25⁺ (rantai p55 reseptor IL-2), p75 (CD122) dan p64 (CD132) yang merupakan subunit reseptor IL-2. Interleukin 2 juga berperan pada pembentukan formasi granuloma akibat mikobakteria.¹⁰

2.4.6 REGULASI IMUN PADA GRANULOMA

Mekanisme penarikan monosit - makrofag

Yang bertanggung-jawab terhadap penarikan monosit dari darah ke daerah inflamasi telah diketahui. Penarikan itu terjadi karena stimulus kemotaktik MCP-1, TNF- α , RANTES, dan GM-CSF yang mampu mengeluarkan kolagenase tipe IV, yaitu enzim yang dapat berikatan dan mendegradasi komponen struktur utama dasar membran pembuluh darah. Dengan dikeluarkannya enzim tersebut banyak monosit yang masuk dan bersama derivat sitokin yang dihasilkan makrofag (M-CSF, GM-CSF) terjadi pematangan makrofag. Sel-sel inflamasi mononuklear mengeluarkan sitokin proinflamasi yang dapat mengaktifkan tambahan makrofag dan sel T di sekelilingnya.

Interaksi makrofag - sel T pada granuloma

Limfosit CD4⁺ dan sel plasma banyak berada di sekitar pusat granuloma, dan hanya sedikit CD8⁺ terletak pada pinggiran lesi. Penelitian pada dekade terakhir menemukan respons sel pada granuloma yang banyak diteliti berdasarkan model eksperimental dan pengamatan klinis, jelas terlihat adanya predominan sel T CD4⁺.^{18,28,29} Laporan kasus pasien dengan injeksi silikon ternyata menunjukkan sel T CD4⁺ sekitar 70% dan CD8⁺ hanya 30%.

²⁹

Data histopatologik memperlihatkan adanya sel T, juga makrofag yang matang dan sel-sel epiteloid yang berinteraksi dengan IL-1 dan MHC kelas II. Pada bentuk ini jelas terlihat sel T CD4⁺ bersama dengan makrofag berpartisipasi dalam memproses antigen yang persisten. Makrofag berperan sebagai APC untuk sel T, selanjutnya terjadi aktivasi dan pengeluaran sitokin yang akhirnya terjadi akumulasi sel-sel imunokompeten. Pada kelenjar limfe penderita sarkoidosis IL-1 β , IFN γ dan IP-10 terekspresi oleh sel-sel yang berada di dalam granuloma, sedangkan sel yang mengandung TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-2 mRNA tersebar secara acak. Berdasarkan penemuan ini dapat diduga bahwa sel-sel yang menghasilkan IL-1 β (misalnya makrofag) dan IFN- α (sel Th1) berperan dalam rekrutmen setempat dan aktivasi sel-sel imunokompeten. Rekrutmen tersebut berkontribusi terhadap pembentukan granuloma baru.¹⁰

Sel T CD8⁺ juga ditemukan berhubungan dengan respons granulomatosa. Subset ini mengenali antigen asing yang terdegradasi dalam sitosol sel-sel dendritik atau makrofag dan menunjukkannya pada membran sel pada konteks antigen MHC kelas I. Seperti Sel Th, sitolitik sel T CD8⁺ dikategorikan sebagai sel T sitolitik1 (Tc1) yang mengeluarkan IFN- γ

dan TNF- α sedangkan sel Tc2 mengeluarkan sitokin IL-4, IL-5 dan IL-10. Keduanya dapat melisis sel. Fungsi sitotoksik utama yang langsung ke sel-sel yang terinfeksi berhubungan dengan subset Tc1, sedangkan sel-sel Tc2 memperlihatkan fungsi supresi, menghambat aktivitas sel T CD4⁺.¹⁸

Sel T sitotoksik CD8⁺ memperlihatkan kemampuannya memproteksi karena dapat melisis sel-sel target dari bakteri melalui eksositosis isi granularnya. Pemusnahan langsung patogen oleh granulosin, suatu protein yang berikatan lemah dengan sel T sitolitik dan sel NK (*Natural Killer*) juga telah dilaporkan.¹⁸

Pengatur Sel T tampaknya berperan dalam evolusi granuloma. Pada penelitian binatang, terlihat sel T helper akan memfasilitasi pertumbuhan granuloma sedangkan sel T supressor akan menekan pertumbuhan granuloma. Pada pasien-pasien dengan penyakit yang progresif, keseimbangan sel T helper dan sinyal supresor akan hilang, sehingga terjadi respons inflamasi yang terus-menerus dan proses pembentukan granuloma berkembang.¹⁷

Granuloma dan patologi

Paradigma Th1/Th2 dan aturan konsep subset sel T *mediated* merupakan hal penting dalam keterlibatan imunopatologi penyakit-penyakit granuloma. Pada mikobakterium terlihat sel T CD4⁺, dan CD8⁺ akan membantu makrofag dalam melawan bakteri dan agen radikal bebas (oksigen dan perantara nitrogen) yang akan merusak jaringan dan berkontribusi pada patologi penyakit tersebut.¹⁸

Nitric oxide (NO) adalah radikal bebas dengan hidup singkat yang timbul akibat konversi arginin oleh *nitric oxide synthase* (NOS). NO dihasilkan oleh sel-sel endotel, makrofag dan sebagian sel neuron.⁵ Ketika terjadi mediasi respons imun Th1, NOS terinduksi menjadi NOS2 oleh IFN- γ , TNF- α , dan IL-1 β .

Eksresi NOS2 dapat dideteksi dalam makrofag, sel epiteloid, dan sel datia. Dengan pemeriksaan imunositokimia, *nitrotyrosine* (*nitrosilated amino acid*) dapat dideteksi dalam sel untuk melihat fungsi iNOS2 (NOS2 yang terinduksi). NO merupakan agen antimikroba yang efisien yang dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi oleh patogen. Tetapi pada proses inflamasi, efek oksidasi NO yang kuat dapat merusak DNA makrofag juga sel-sel sekitar sehingga dapat menghasilkan kerusakan-kerusakan jaringan atau patologi. Ekspresi

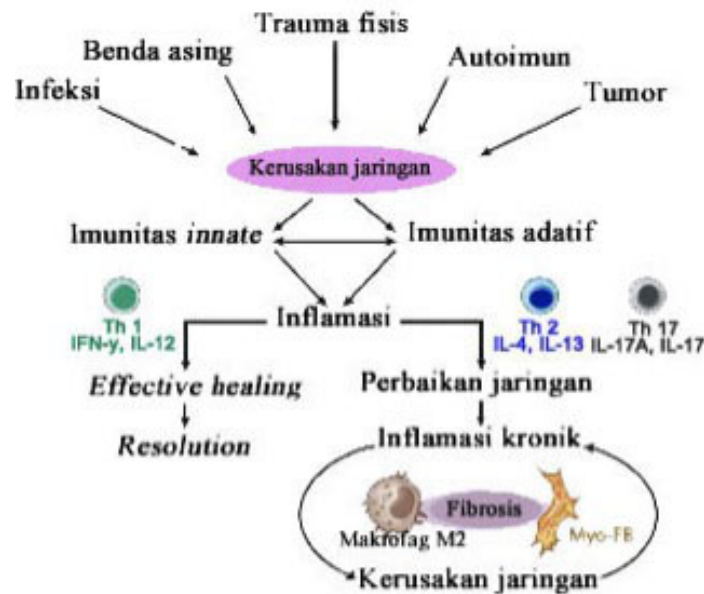
iNOS2 yang tinggi didapatkan pada tuberkuloid tipe-1, tipe *borderline* atau pada lesi reaksi reversal pada pasien-pasien lepra.

Granuloma fibrosis

Pada penyakit-penyakit granulomatosa akibat benda asing, trauma fisis, autoimun dan tumor, terjadi kerusakan jaringan sehingga menimbulkan inflamasi yang diakhiri dengan fibrosis. Jika proses granuloma berakhir pada inflamasi lokal, fibrosis berlebih akan menjelaskan patologi berbagai penyakit tersebut. Fibrosis meliputi proliferasi fibroblas, kolagen, dan produksi atau deposit EMC, ketidak-seimbangan antara produksi kolagen dan degradasi. Penelitian terakhir menunjukkan sitokin berperan mengaktifkan fibroblas dalam granuloma. Sitokin penting untuk promosi atau menekan deposit kolagen. Terdapat bukti bahwa sitokin granuloma tipe-1, yaitu IL-12 dan IFN- γ akan menekan sintesis kolagen, sedangkan sitokin granuloma tipe-2, yaitu IL-4, IL-13, TGF- β dan lainnya akan memicu aktivitas fibroblas dan produksi kolagen.^{29,37} Pada granuloma akibat telur skistosoma, sitokin granuloma tipe 1 akan membuat granuloma fibrosis derajat rendah dan tipe 2 akan membuat derajat tinggi.¹⁸ (Gambar 9).

Pada pemeriksaan imunokimia terungkap pengaruh fibronektin, kolagen, reseptor integrin dan *transforming growth factor*(TGF) yang salah pada respons granuloma yang sehat menjadikan fibrosis yang *irreversible*.^{1,10} *Transforming growth factor* tampaknya akan membuat fibrosis ketika terjadi penyusutan inflamasi.

Tidak diketahui apa yang menyebabkan penghambat granuloma fibrosis, tetapi apapun mekanismenya penghentiannya merupakan *lifesaving*.¹⁸



Gambar 9: Patogenesis fibrosis. (Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No. 8)

Regulasi Inflamasi Granulomatosa

Melalui penyakit granulomatosa kronik, respons inflamasi selalu berlanjut, ini terjadi dengan cara perbaikan spontan atau periode remisi dan modulasi yang menurun. Respons inflamasi tampaknya merupakan suatu proses multifaktorial terdiri atas penghentian stimulus antigenik fokal, dasar genetik individu, subset Th1/Th2, adanya sinyal sitokin atau kemokin, aksi *suppressor cell*, apoptosis sel T CD4⁺ atau sel T CD8⁺ yang aktif, atau makrofag. Walaupun semua mekanisme penyakit granulomatosa telah banyak diselidiki, tetapi masih perlu penjelasan.¹²

IL-10 dikeluarkan oleh sel Th2, makrofag dan sel B. IL-10 menghambat fungsi sinyal presentasi antigen dan produksi sitokin granulo tipe 1, yaitu IFN- γ dan TNF- α . Makrofag mengaktifasi pengeluaran sitokin proinflamasi IL-12 dan anti inflamasi IL-10. Pada penyakit infeksi, aktivitas IL-10 merugikan sebab melawan proteksi proinflamasi aksi dari TNF- α dan IFN- γ dan dapat membuat perkembangbiakan basil menjadi tidak terkendali. IL-10 berhubungan dengan anergi sel-T, dan terjadi defek pada transduksi sinyal TCR-mediated, sehingga sering terjadi perbedaan antara pengamatan klinis berbagai penyakit dan status inflamasi pasien. Beberapa penelitian melaporkan ekspresi sitokin anti inflamasi membatasi reaksi inflamasi yang meluas.¹⁸

Sejauh ini sitokin asal Th2 yaitu IL-4 dan IL-10 memperlihatkan mediasi apoptosis sel T dan makrofag; sedangkan IL-12, IL-2, dan IL-15 terlihat sebagai antiapoptotik. Apoptosis adalah proses aktif regulasi yang penting ketika terjadi respons granulomatosa. Pada inflamasi yang sangat berat karena infeksi, apoptosis seperti pedang bermata dua, dapat memperbaiki atau menghancurkan inflamasi, tetapi juga dapat mengabadikan infeksi intraselular dan berkontribusi terhadap patologi jaringan.¹⁸

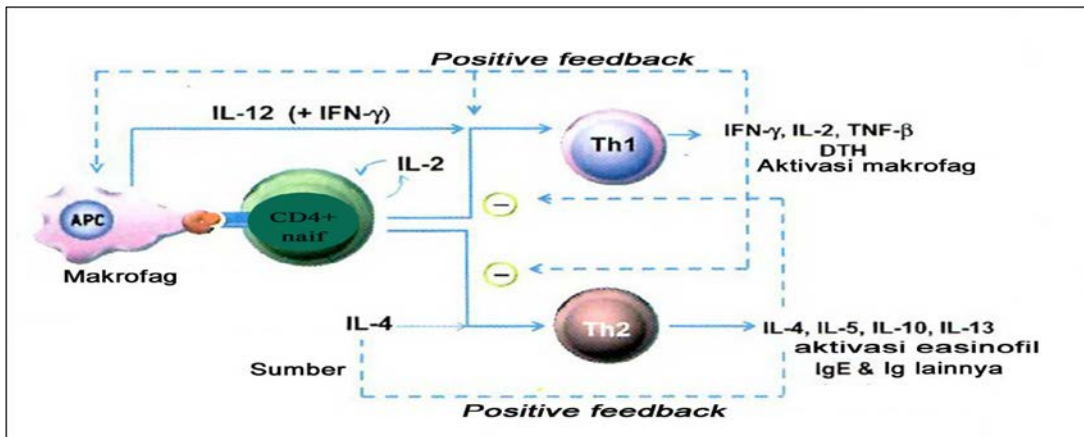
2.5 TOLERANSI IMUNOLOGI

Penelitian sebelumnya tentang respons imun terhadap silikon umumnya yang diperiksa adalah berbagai sitokin yang berhubungan dengan sel T helper, dan hasil penelitiannya banyak yang saling bertolak belakang karena teori yang dianut masih merupakan paradigma lama yang dikenal dengan paradigma sel Th1/Th2. Pengetahuan baru tentang toleransi imun mungkin dapat memberi jawaban.

2.5.1 REGULASI RESPONS IMUN OLEH SEL T

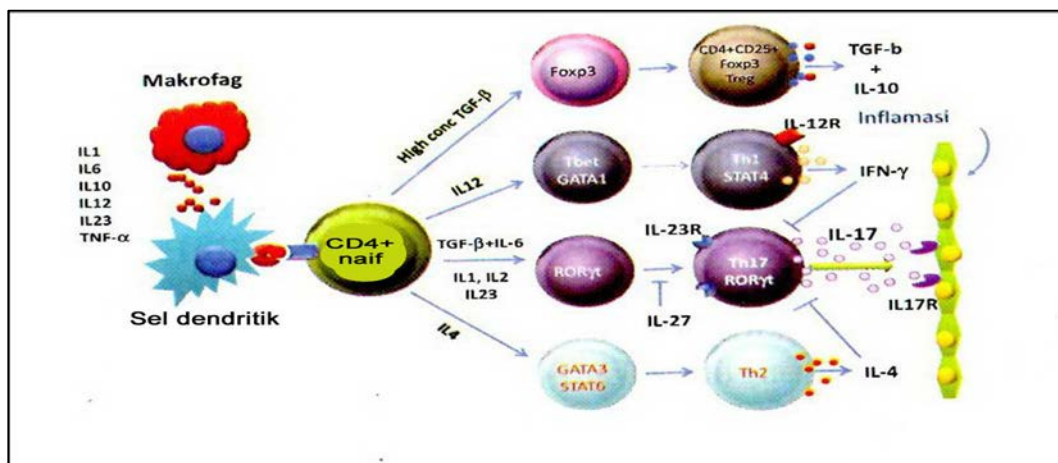
Gambar 2.10 menunjukkan bahwa aktivitas limfosit Th1 saling bertolak belakang dengan limfosit Th2, misalnya IFN- γ yang secara selektif menghambat proliferasi limfosit Th2, dan IL-10 yang menghambat sekresi sitokin limfosit Th1. Hubungan antagonis antar kedua subpopulasi limfosit Th ini dapat menjelaskan adanya bias pada respons imun terhadap berbagai jenis infeksi. Limfosit Th1 berperan dalam respons imun terhadap bakteri intraselular, sedangkan respons imun terhadap bakteri ekstraselular merupakan perpaduan antara kedua subset limfosit Th tersebut.

Pada beberapa kasus infeksi tertentu, IFN- γ dapat memberikan sinyal kepada limfosit B agar tidak memproduksi antibodi. Hal itu dapat menjelaskan mengapa peran limfosit Th1 kurang baik dibandingkan dengan limfosit Th2 dalam hal pembentukan antibodi. Meskipun demikian, sitokin yang disekresikan limfosit Th1 memiliki peran yang berkaitan dengan sitotoksitas atas respons imun selular.³⁰



Gambar 10 Perkembangan sel Th1 dan Th2 dan sitokin yang diproduksi.
 (Dikutip dengan sedikit perubahan dari Daftar Pustaka No. 31)

Limfosit Th naif dapat berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2, bergantung kepada jenis antigen yang mengaktifkannya, faktor transkripsi yang diaktivasi, maupun karakter sitokin di lingkungan mikronya. Keseimbangan kedua subset limfosit Th ini dapat menentukan arah respons imun terhadap antigen tersebut. Faktor transkripsi T-bet diperlukan untuk diferensiasi limfosit Th1 yang aktivitasnya akan menghambat sintesis GATA-3 yang diperlukan untuk diferensiasi limfosit Th2. Begitu juga dengan sekresi sitokin IFN- γ yang secara selektif akan mempertahankan reseptor IL-12, sedangkan IL-4 yang disekresikan limfosit Th2 dapat menghambat reseptor IL-12. Dengan demikian, pada kondisi normal, limfosit Th1 dan Th2 berada dalam keseimbangan dan akan bergeser jika ada infeksi. Paradigma Th1/Th2 ternyata belum dapat dengan tepat menjelaskan beberapa penyakit, misalnya granuloma akibat implan silikon di payudara. Kemudian ditemukan subset limfosit Th lain, yaitu Th17 dan Treg.^{31,32}



Gambar 11 Perkembangan sel T CD4⁺ naif menjadi Sel Th1, Th2, Treg dan Th17
 (Dikutip dengan perubahan dari buku Kresno SB)³¹

Keterlibatan limfosit Th17 dan Treg dapat memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang pencetus respons imun akibat pajanan antigen. Limfosit Th17 ditandai dengan faktor transkripsi *retinoid related orphan receptor* (ROR γ) dan kemampuannya untuk menyekresikan IL-17. Subset limfosit ini berperan penting dalam eliminasi bakteri ekstraselular atau jamur, namun di sisi lain, limfosit Th17 berperan dalam reaksi alergi dan autoimunitas. Limfosit Th17 dapat merekrut sel polimorfonuklear, namun tingkat proliferasi dan sitotoksiknya rendah.^{12,31}

Limfosit Treg memiliki penanda (marker) berupa CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Fungsi subset limfosit Th ini adalah sebagai immunosupresor yang diferensiasinya dikendalikan oleh faktor transkripsi Foxp3. Limfosit Treg memiliki peran dalam mengendalikan populasi limfosit T efektor melalui kostimulator sel dendritik. Bila aktivasi Treg tinggi, maka sinyal kostimulatori pada sel dendritik rendah, sehingga diferensiasi limfosit T efektor rendah dan sebaliknya. Hingga saat ini masih belum diketahui apakah fungsi supresi Treg spesifik terhadap antigen tertentu. Fungsi efektor berupa supresi yang dimiliki Treg ternyata tidak diaktivasi melalui jalur yang mempresentasikan antigen melalui molekul MHC oleh *antigen presenting cell* terhadap limfosit Th melalui reseptor limfosit T (TCR). Mekanisme supresi dilakukan oleh limfosit Treg melalui sitokin TGF- β dan IL-10.³¹

2.5.2 TOLERANSI SEL IMUN

2.5.2.1 Toleransi Sel T

Sel T, yang diproduksi dalam sumsum tulang, memasuki timus dan berkembang dalam timus melalui berbagai fase, yaitu *double negative*, *double positive*, seleksi positif dan negatif, serta toleransi.³²

Toleransi sentral limfosit T

Prinsip mekanisme toleransi sentral pada sel T adalah kematian sel T dan berkembangnya sel T regulator. Limfosit berkembang di timus akan menerima sinyal untuk apoptosis menyebabkan sel mati sebelum terjadi maturasi. Beberapa sel T CD4⁺ imatur tidak mati tetapi berkembang menjadi sel T regulator dan masuk ke jaringan perifer.³³

Sel T prekursor yang berasal dari sumsum tulang memiliki gen TCR, namun tidak mengekspresikan CD4⁺ dan CD8⁺. Sel ini kemudian bermigrasi ke bagian korteks timus. Saat sel T berada di bagian luar korteks, gen TCR mulai disusun, dan CD3, CD4, dan CD8 mulai

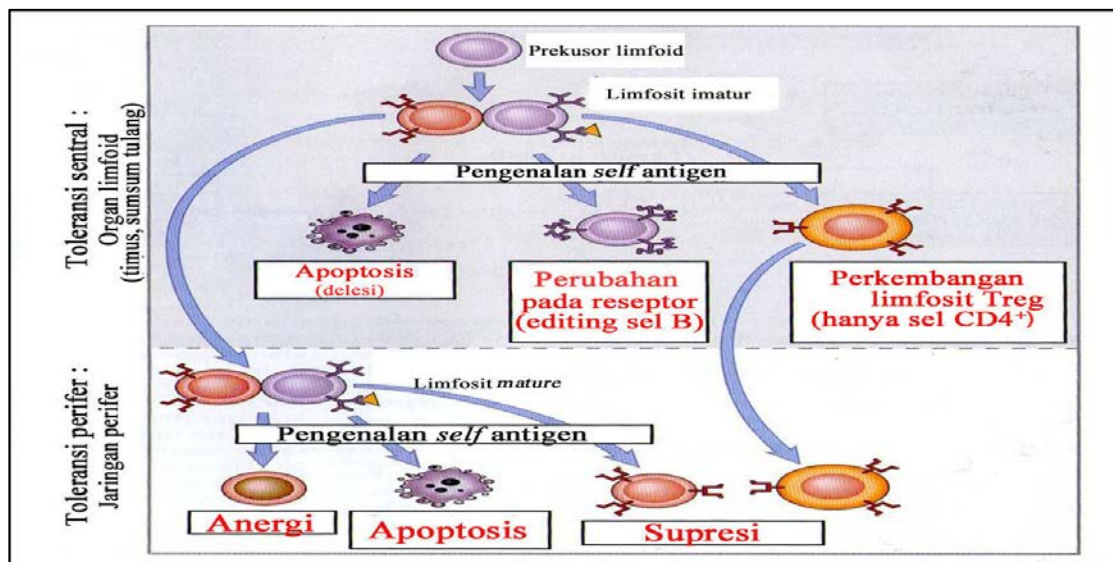
diekspresikan. Sel T kemudian bergerak ke arah medula yang kemudian diikuti dengan pembentukan TCR α atau TCR β .³²

Proses seleksi terjadi untuk menyingkirkan timosit yang self-reaktif. Proses tersebut disebut seleksi positif. Sel hidup melalui ikatan kompleks MHC. Sel T dengan TCR yang gagal berikatan dengan self-MHC dalam timus akan mati melalui apoptosis. Ikatan sel T dengan reseptornya dengan afinitas rendah akan tetap hidup dan memiliki potensi proteksi dikemudian hari. Namun sel T yang mengikat kompleks peptida-MHC dengan afinitas tinggi dalam timus, akan memiliki potensi untuk mengenal self-antigen yang menimbulkan autoimunitas. Oleh karena itu sel-sel tersebut harus disingkirkan melalui seleksi negatif.³²

Pada beberapa hal, sel sel T yang bersifat autoreaktif lolos dari toleransi sentral dan bermigrasi ke perifer. Toleransi perifer akan menghentikan aktivitas sel T yang bersifat autoreaktif tersebut.³²

Toleransi limfosit T perifer

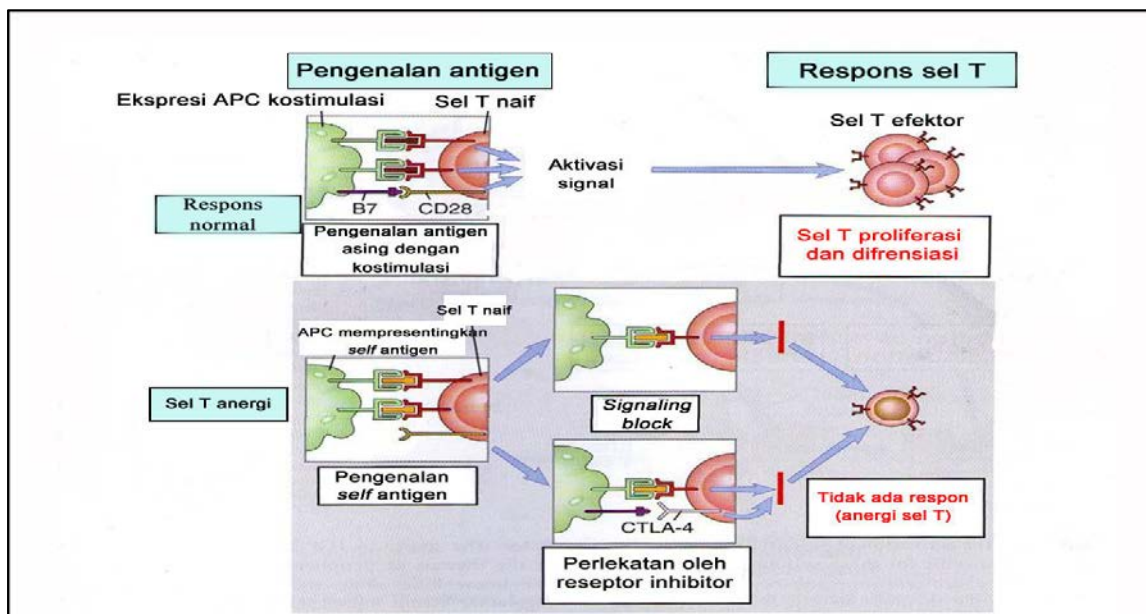
Toleransi perifer diinduksi oleh sel T matur yang mengenal self antigen pada jaringan perifer, dengan cara inaktivasi (anergi), kematian sel (apoptosis/delesi) dan supresi imun.^{33,34}



Gambar 12. Toleransi Sentral dan Perifer terhadap Antigen Toleransi sentral : limfosit imatur terhadap self antigen dapat dihilangkan secara apoptosis pada jaringan limfoid. Limfosit sel B mengubah reseptornya dan sebagian limfosit sel T berkembang menjadi sel T regulator. Sebagian dari limfosit yang self reaktif dapat menyelesaikan maturasinya dan memasuki jaringan perifer. Toleransi perifer: Limfosit matang dengan sel reaktif dapat menjadi tidak reaktif melalui beberapa cara seperti anergi, apoptosis dan supresi oleh sel T regulator. (Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No. 34).

Anergi adalah fungsi limfosit T yang tidak aktif ketika sel ini mengenali antigen dengan tanpa kostimulator yang kuat, yaitu famili B7 (CD80, CD86).^{22,57} Kostimulator diperlukan agar sel T dapat aktif sepenuhnya. Limfosit T naif memerlukan paling sedikit 2 sinyal untuk berproliferasi dan diferensiasi ke berbagai sel efektor. Sinyal pertama selalu berupa antigen dan sinyal kedua diperlukan sebagai kostimulator yang akan terekspresi pada sel APC dalam merespons mikroba.³⁴

Pada kondisi tertentu, reseptor-reseptor antigen sel T (TCR_S) akan kehilangan kemampuannya dalam mentransmisi sinyal yang aktif. Sel-sel T akan mengaktifkan reseptor inhibitor dari keluarga CD28, yaitu CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen4* atau CD152) atau PD-1 (*Programmed cell death protein-1*). CTLA-4 diketahui menghambat respons Sel T, mengenali kostimulator yang sama, yaitu protein B7 yang akan berikatan dengan CD28. CTLA-4 akan bersaing dengan B7 yang diekspresikan oleh APC. Bagaimana sel memilih, apakah memilih CD28 atau CTLA-4 masih belum diketahui.³⁴ (Gambar 13)



Gambar 13. Anergi sel T (Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No. 34).

Afinitas, TCR dan peptida MHC tidak cukup untuk menjaga sel T agar tetap stabil berkontak dengan APC. Meskipun begitu, T akan mengeluarkan sinyal untuk adhesi antara sel T dan APC seperti LFA-1(CD11a) yang akan berikatan dengan ICAM (CD54). Ikatan yang kuat untuk membuat bentuk kompleks sinyal yang biasa disebut *immunological synapse* terjadi hingga 20 jam, hal tersebut baru dapat membuat sel T naive menjadi aktif penuh. *Immunological synapse* terdiri dari TCR dengan komponen sinyalnya atau molekul kostimulator. Molekul kostimulator peptida akan menambah kontrol aktivasi sel T dengan

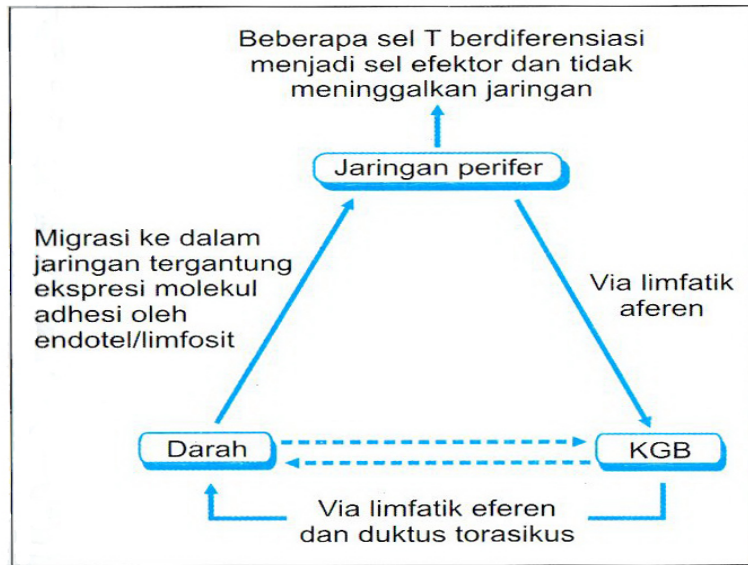
cara memberikan jalan pada APC untuk memberikan informasi tentang sumber antigen, misalnya : peningkatan ekspresi dari sel dendritik molekul B-7, CD80 dan CD86 yang akan berikatan dengan kostimulator reseptor CD28, yang mengikuti sinyal dari TLR. Hal ini membuat sel T mengenali produk peptida dari infeksi mikroba. Ikatan molekul kostimulator seperti CD28 akan mengaktifasi stimulus tambahan pada sel T dan menyebabkan ambang batas aktivasi yang lebih rendah.³⁴

Molekul costimulator memiliki struktur intraselular yang akan berinteraksi dengan komponen-komponen sinyal intraselular, ketika terjadi kombinasi TCR-MHC/peptide, integrin / adhesi CAM dan sinyal reseptor kostimulator maka akan memicu kerja intraseluler biokimia dan menyebabkan aktivasi sel T.

Tidak lengkapnya stimulasi, misalnya kostimulasi yang tidak ada, menyebabkan sel T tidak dapat ikut dalam proses inflamasi dan tidak akan berespons untuk stimulasi berikutnya (anergi), atau akan masuk ke program kematian sel (apoptosis). Hal itu merupakan mekanisme pengaman sel T agar menjaga toleransi sel T perifer.⁹

Sel dendritik imatur tidak dapat menstimulasi respon sel T. Sel dendritik akan menjadi matur melalui stimulasi TLR. Stimulasi TLR akan membuat peningkatan ekspresi dari MHC kelas II, B7-1, B7-2, CD40 dan sitokin inflamasi, yang semuanya berperan dalam membuat sel dendritik matur untuk mengaktifkan sel T, contoh terjadinya interaksi antara CD40 pada APC dan ligannya CD154 pada sel T yang mengikuti sinyal TCR. Sinyal ditransmisi melalui CD40 pada APC yang membuat *upregulation* kompleks MHC kelas II - peptida dan ligannya molekul kostimulasi seperti B7-1 (CD80) dan B-7-2 (CD86) . Bersama dengan ekspresi MHC / peptida dan keluarga molekul B-7 akan meningkatkan kemampuan APC untuk memicu sel T. Proses ini dinamakan *licensing* dan merupakan suatu metode oleh sel CD4 yang akan bereaksi melalui APC untuk membantu respon sel T CD8.³⁴

Sebenarnya self-antigen dan limfosit juga dapat dipisahkan oleh jalur sirkulasi limfosit yang terbatas, sehingga membatasi limfosit naif yang tidak bebas bergerak ke jaringan limfoid sekunder dalam darah.³²



Gambar 14. Jalur Sirkulasi yang terpisah. Jalur set T naif (garis putus-putus) dan jalur set T yang pernah terpajan dengan antigen (garis tidak terputus) (Dikutip dari Daftar Pustaka No. 32)

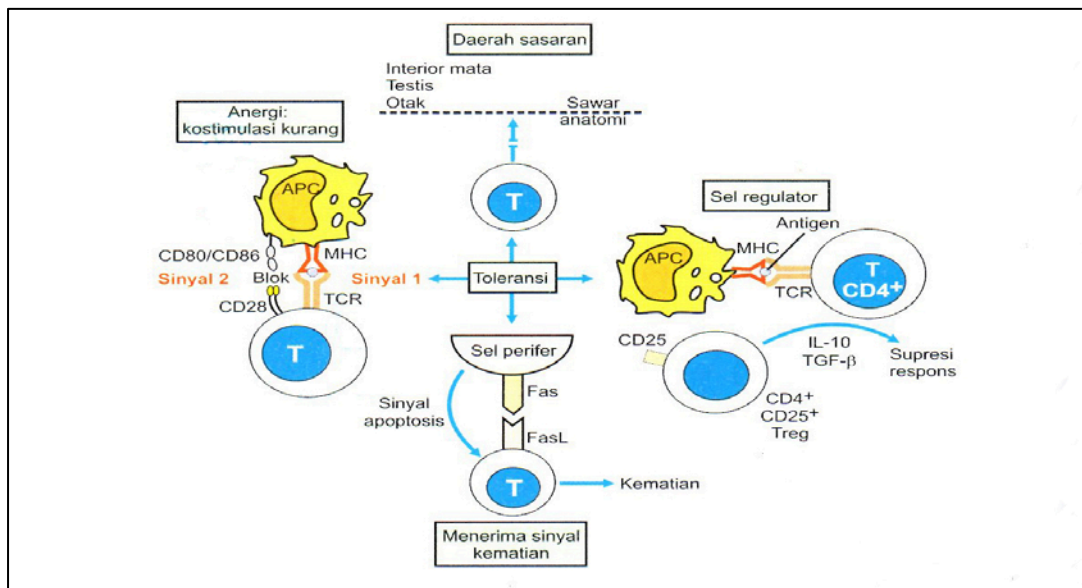
Distribusi molekul MHC-II terbatas pada APC seperti SD, yang berarti bahwa molekul organ spesifik tidak di presentasikan dengan kadar yang cukup untuk menginduksi aktivasi sel T. Sejumlah besar *self-antigen* terpajan dengan APC yang memiliki banyak petanda, sisa-sisa degradasi jaringan sendiri harus disingkirkan dan dihancurkan. Hal ini melalui proses apoptosis, yang dapat mencegah tersebarnya isi sel, serta sejumlah mekanisme *scavenger*. Pada akhirnya melibatkan sistem komplemen, ACP (seperti amiloid P dan CRP dalam serum) dan sejumlah reseptor pada fagosit. Defek komplemen dan fagositosis dapat berhubungan dengan autoimunitas.³²

Tabel 6. Petanda pada APC (Dikutip dari Daftar Pustaka 32)

	SD imatur	SD matang
Fungsi	Menangkap antigen	Presentasi antigen ke sel T
Ekspresi molekul kostimulator (misalnya CD80, CD86)	Tidak ada atau rendah	++
Molekul adhesi (misalnya ICAM-1)	Tidak ada atau rendah	++
Reseptor sitokin (misalnya IL-12R)	Tidak ada atau rendah	++
PRR (misalnya reseptor manosa)	++	-
MHC-II		
<i>Turnover</i>	Sangat cepat	Menetap > 100 jam
Densitas	Menurun sekitar 1×10^6	Sangat tinggi (sekitar 7×10^6)

Mekanisme kedua adalah *delesi*, yaitu proses yang didasarkan atas apoptosis. Mekanisme ini biasanya terjadi apabila sel T terpajan antigen dengan konsentrasi tinggi atau ia diaktivasi berlebihan. Proses ini dikenal dengan "*activation induced cell death*" yang diperantarai oleh ekspresi Fas (CD95) maupun FasL (CD95L) berlebihan. Interaksi Fas

dengan FasL pada permukaan sel Th yang berproliferasi mengaktifkan kaskade enzim caspase yang berakhir dengan apoptosis.³² (Gambar 15).



Gambar 15. Mekanisme toleransi. Toleransi dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis sel reaktif. Respons anergi terhadap antigen melalui sinyal sekunder yang hilang, regulasi respons akibat adanya kelebihan antigen dan supresi aktif terhadap sel Tr. (Dikutip sesuai aslinya dari Daftar Pustaka No.32).

Mekanisme ketiga adalah supresi sistem imun (*immune suppression*) yang merupakan peran sel T-regulator (Treg).³⁵ Sel Treg dapat didefinisikan sebagai T yang menghambat proliferasi sel T *in vitro* dan *in vivo*. Sel Treg berkembang dalam timus sebagai sel T matur fungsional dan mampu melancarkan aktivitas supresi, mengekspresikan CD4⁺CD25⁺ dan Foxp3. Perkembangan sel Treg dalam timus memerlukan interaksi antara TCR dan kompleks *self* peptida/MHC yang diekspresikan oleh sel-sel stroma dalam timus. Untuk dapat berkembang, TCR harus mempunyai aviditas yang relatif tinggi terhadap kompleks *self* peptida/MHC, tetapi afinitasnya tidak boleh terlalu tinggi, supaya tidak menyebabkan delesi. Treg menunjukkan *repertoire* TCR yang poliklonal sehingga ia dapat mengenali berbagai jenis antigen. *In vitro*, sel ini secara alamiah anergik terhadap stimulasi TCR dan menunjukkan aktivitas supresi. Status anergik *in vitro* ini agaknya berkaitan erat dengan fungsi supresinya. Supresi oleh sel Treg dapat dimediasi oleh faktor-faktor terlarut atau interaksi langsung antar sel. Berbagai faktor terlarut yang agaknya sangat berperan adalah TGF-β, bukan saja untuk fungsi supresi sel Treg, tetapi juga untuk mempertahankan ekspresi Foxp3 karena untuk fungsi supresi ini faktor transkripsi Foxp3 memegang peran penting.^{32,35}

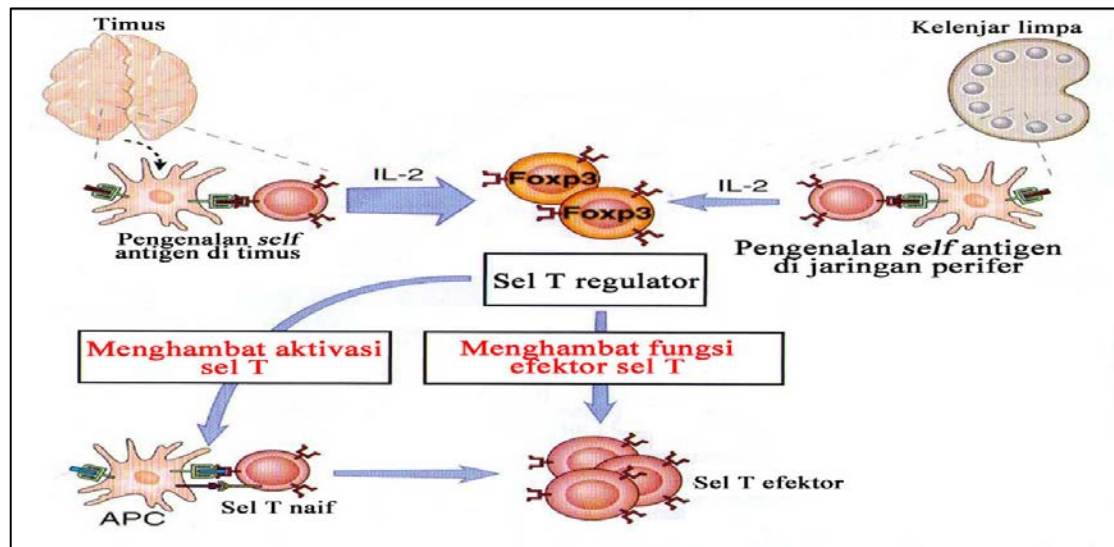
Sel T regulator

Imunoregulasi adalah suatu proses saat suatu populasi sel mengontrol aktivitas sel lainnya. Sejauh ini penelitian tentang populasi sel T dengan cara regulasinya masih diteliti secara *in vivo* dan *in vitro*.³³

Sel T regulator pada jaringan perifer terdiri atas sel T CD4⁺ yang menginduksi ekspresi Foxp3. Sel ini ditemukan baik sistemik maupun pada sistem mukosa. Tugasnya mencegah respons yang tidak diinginkan. Subsetnya adalah Th₃, ditemukan terutama pada sistem mukosa dengan karakteristik berupa sitokin yang dikeluarkannya, yaitu sitokin IL-4, IL-10, dan TGF- β . Produksi TGF- β berbeda dengan yang dibuat oleh sel Th₂.¹³ Subset lainnya adalah T_{R1}. Secara *in vitro* T_{R1} memproduksi sitokin IL-10, TGF β tetapi tidak IL-4, hal inilah yang membedakan dengan sel Th3. Diketahui banyak sel seperti Th₁, Th₂, Th₁₇ dan sel B memproduksi IL-10. Keunikan T_{R1} ini, hingga kini masih belum jelas.^{13,36}

Secara umum sel T regulator yang telah teridentifikasi terdiri atas sel-T CD4⁺CD25⁺Foxp3 berasal dari sistem imun adaptif dan dari sistem *innate* imun berupa sel NK. Stimulasi *in vitro* pada SD imatur dengan penekanan sitokin IL-10 dan TGF β dapat menginduksi sel-sel T regulator. Sel T regulator yang berasal dari subset CD4⁺ adalah Tr1 dan Th3, dari CD8⁺ (sel T CD8⁺CD28⁺), *double negatif* sel T CD3⁺CD4⁻CD8⁻ dan sel T $\gamma\delta$.³³

Sel T helper kelas 3 disebut juga Th3/TS/Treg (regulator), diduga berperan dalam toleransi oral, regulator imunitas mukosa, imunoregulasi dengan menekan sejumlah respons imun seperti respons terhadap self antigen, alloantigen, antigen tumor, dan patogen.³⁵ Pada tahun 1995, Sakaguchi melaporkan adanya subpopulasi sel T CD4⁺ dengan ekspresi reseptor rantai α dari reseptor IL-2 yang disebut CD25⁺. Sub populasi ini ternyata mempunyai kemampuan dalam mencegah autoimun. Marker permukaan CD25⁺ ini berkorelasi dengan kemampuan supresinya.³³



Gambar 16. Respons imun supresi sel T mediated. Sel T CD4+mengenal antigen maka akan berdiferensiasi menjadi sel T regulator di timus dan jaringan perifer, yang dalam prosesnya memerlukan faktor transkripsi Foxp3 dan memerlukan IL-2. Panah lebih besar dari timus dibandingkan dengan yang dari perifer, berarti sebagian besar sel-sel ini berasal dari timus. Sel T regulator menghambat sel T dan diferensiasinya untuk menjadi sel T efektor dengan mekanisme kontak dependen atau dengan menghambat respons sel T APC. (Dikutip dengan perubahan dari Daftar Pustaka No. 34).

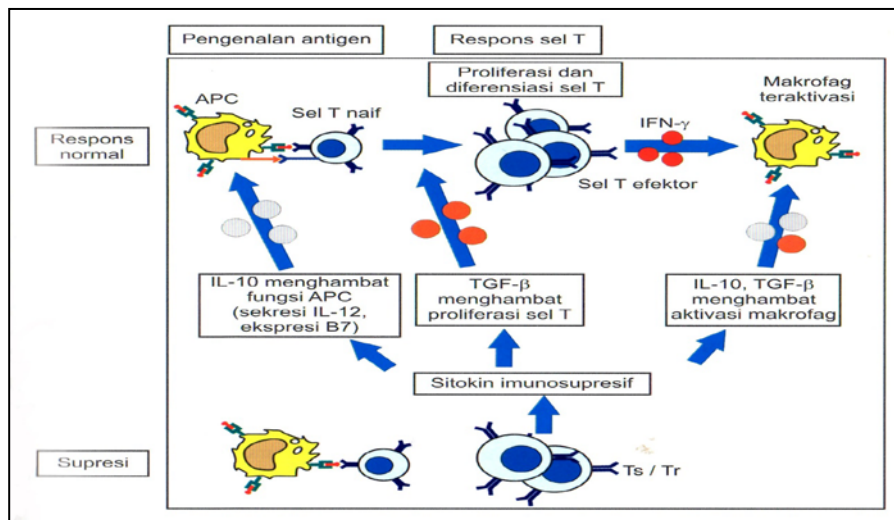
Treg diduga dibentuk dari timosit di timus, tetapi dapat pula di jaringan limfoid perifer.³⁴ Sel Treg ini diperlukan untuk mengendalikan sel efektor yang teraktivasi. Sel Treg melakukan fungsinya sebagai pengendali sel efektor dan pembentuk sistem toleran dengan cara tidak hanya sebagai supresor namun juga pengatur sistem homeostasis. Sel Treg mempunyai daya kendali terhadap sel lain yang terlibat pada sistem imun. Kemampuan mengendalikan sel lain ini mutlak diperlukan untuk menghindari terjadinya autoimun dan penolakan transplantasi. Sampai sekarang mekanisme kerja Treg secara selular dan molekular belum sepenuhnya diketahui, namun ada bukti tentang pentingnya sel ini pada banyak aspek biologi.³⁷

Perkembangan dan fungsi sel bergantung kepada faktor transkripsi dari Foxp3.³⁶ Foxp3 merupakan petanda spesifik intraselular untuk Treg. Foxp3, CD25 sebagai komponen reseptor IL-2, dan sitokin IL-2 merupakan hal yang penting dalam perkembangan, fungsi dan kehidupan sel Treg.³³ Mutasi Foxp3 pada manusia dan tikus yang dihilangkan gen-nya, akan menyebabkan kelainan sistemik penyakit autoimun dan kehilangan self toleransi mirip pada dermatitis alergika, alergi makanan hingga infeksi yang berat.^{33,37} Fungsi dan hidupnya Sel Treg ini bergantung kepada IL-2. IL-2 dan komponen afinitas tinggi reseptor IL-2

diperlukan untuk perkembangan, fungsi, dan kehidupan Treg ini.^{33,34} Terbukti dari tikus dengan gen yang mengkode reseptor IL-2 dihilangkan baik α atau β , maka akan timbul penyakit autoimun yang berat.^{13,34}

Induksi fungsi supresi Treg adalah antigen spesifik. Sel-sel Treg mempunyai afinitas yang tinggi terhadap antigen spesifik dan kemampuan aktivasi supresi dapat dihilangkan jika konsentrasi spesifik peptida sangat rendah. Penelitian tentang regulasi yang dimediasi oleh sel Treg bergantung kepada keberadaan *alloantigen*, *tissue spesifik target autoantigen*. Jika sumber antigen jaringan dihilangkan maka dengan cepat akan terjadi penurunan fungsi sel Treg.³³

Secara *in vitro* Treg resisten terhadap stimulasi TCR, tetapi secara *in vivo*, terjadi proliferasi aktif setelah stimulasi antigen. Sel Treg berperan menjaga toleransi perifer terhadap self atau aloantigen. Penurunan sel T $CD4^+CD25^+$ akan menginduksi imunitas terhadap tumor, memperbesar repons terhadap mikroba, repons alergi terhadap lingkungan, dan menurunkan toleransi fetomaternal ketika kehamilan. Sebaliknya sel Treg diketahui dapat menekan kelainan imun yang dimediasi sel T, termasuk repons alergi, penyakit autoimun, misalnya diabetes tipe I, autoimun *encephalomyelitis*, gastritis, kolitis, glomerulonefritis, poliartritis dan penolakan alograf.³³



Gambar 17. Mekanisme kerja sel T regulator
(Dikutip dengan modifikasi dari Daftar Pustaka No 34)

Sel T CD4⁺ regulator dan kontrol respons imun adaptif

Treg yang dibentuk di timus ini mengekspresi dan melepaskan TGF- β dan IL-10, yang diduga merupakan petanda supresif.^{38,39} IL-10 menekan fungsi APC dan aktivasi makrofag, sedangkan TGF- β menekan proliferasi sel T dan juga aktivasi makrofag.³⁴

IL-10 mempunyai efek pada diferensiasi SD untuk menghambat sekresi IL-12 dan dapat melemahkan kemampuan aktivasi sel T dan diferensiasi sel Th1. IL-10 ini bekerja pada APC dengan menekan ekspresi MHC II dan molekul kostimulator pada permukaan makrofag dan monosit.^{13,34}

2.5.2.2 Toleransi Sel B

Toleransi sel B terjadi di sentral juga perifer. Reseptor pada sel B adalah imunoglobulin permukaan (sIg) yang mampu mengenali antigen dalam bentuk natif. Pembentukan *repertoire* sel B terjadi dalam sumsum tulang sedangkan pembentukan *repertoire* sel T terjadi dalam timus. Ada 2 mekanisme utama pada terjadinya toleransi sentral sel B, yaitu sel B matur yang terpajan antigen natif pada saat maturasi aktif mengalami apoptosis atau sel B tersebut mengubah spesifitas reseptornya yang dikenal istilah *reseptor editing*. *Reseptor editing* adalah suatu proses *rearrangement* segmen gen reseptor imunoglobulin yang diinduksi antigen terus-menerus yang mengakibatkan perubahan spesifitas BCR *self reactive*.³⁵

Toleransi perifer sel B matur dapat terjadi dalam 2 kondisi. Pertama adalah apabila sel B terpajan pada antigen spesifik tanpa adanya Th spesifik. Apabila tidak ada Th, sel B tidak saja tetap inaktif tetapi juga tidak mampu menjadi aktif sekalipun ia terpajan kembali pada antigen yang sama dalam kondisi yang tepat (anergi). Kondisi kedua adalah aktivasi sel B matur terjadi partial; dalam kondisi ini sel B kurang mampu bermigrasi ke dalam folikel limfoid. Mekanisme toleransi perifer sel B yang lain di antaranya peran inhibisi reseptor Fc γ , Fc γ RII dan beberapa kinase tirosin. Namun, bagaimana jalur ini terpajan pada *self* antigen belum diketahui.³⁵

Sel T terutama sel CD4⁺ memiliki peran sentral dalam mengontrol hampir semua respons imun. Oleh karena itu toleransi sel T merupakan hal yang jauh lebih penting dibandingkan dengan toleransi sel B. Hampir semua sel B yang reaktif tidak akan dapat memproduksi auto antibodi kecuali bila menerima bantuan yang benar dari sel T.³²

2.5.3. IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase)

Enzim IDO adalah suatu enzim yang mendegradasi asam amino triptofan. Paradigma baru dalam imunologi dikatakan sel-sel yang mengekspresi IDO dapat menekan respons sel T dan menimbulkan toleransi. Enzim IDO ini berperan dalam kehamilan, resistensi tumor, infeksi kronik, transplatasi, dan penyakit-penyakit autoimun.^{40,41}

Metabolism Triptofan

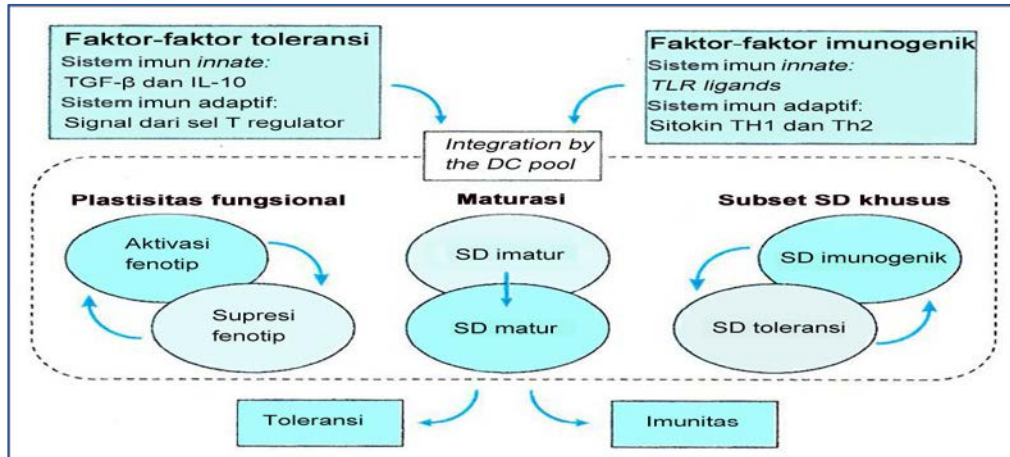
Triptofan merupakan salah satu asam amino esensial pada mamalia (yang tidak dapat disintesis *de novo*). Jumlahnya sekitar 1% dari total asam amino pada protein sel. Penggabungan triptofan pada protein karena sintesis *tryptophanyl-transfer RNA synthetase* (WRS). WRS merupakan satu-satunya aminoasil sintetase yang merespons berbagai mediator inflamasi, misalnya IFN- γ . Ekspresi yang berlebihan WRS diduga akan membantu sel untuk mengeluarkan IDO sebagai kompensasi terhadap berkurangnya triptofan intraselular. Sel T tidak dapat menginduksi WRS dalam merespons IFN- γ .⁴⁰ Batas triptofan pada serum dikontrol oleh enzim triptofan 2,3-dioxygenase (TDO). TDO terekspresi di hati dan tampaknya berperan dalam hemostasis atau enzim *house keeping*. TDO tidak berespons terhadap sinyal imunologi. Sebaliknya IDO sangat berespons terhadap sinyal dari sistem imun.

Enzim IDO mengkatalisis triptofan menjadi N-formilkinunerine yang kemudian berubah menjadi berbagai macam metabolit. Aktivitas katalisis IDO terbatas hanya hingga langkah ini, tetapi gambaran metabolit dibedakan oleh enzim-enzim yang akhirnya diekspresikan oleh berbagai sel. Aktivitas enzim IDO dapat dihambat oleh inhibitor *1-methyltryptophan* sedangkan TDO tidak dapat.⁴⁰

Sel dendritik (SD) dan IDO

Sel dendritik merupakan kunci regulator terhadap *outcome* yang akan timbul. Kemampuan mempromosikan atau menekan respons sel T bergantung kepada hal tersebut. Sel ini dapat berintegrasi terhadap beragam sinyal dan langsung berespons terhadap sel T, seolah-olah bekerja seperti " *information management*". Setelah mendapat sinyal maka SD akan menekan respons sel T dan menimbulkan toleransi. Hingga kini bagaimana fungsi membuat toleransi sehingga menimbulkan *outcome* yang terjadi, masih belum jelas sekali.

Satu-satunya mekanisme immunosupresif yaitu katabolisme triptopan oleh SD yang akan mengekspresi enzim *indoleamin 2,3-dioxygenase* (IDO). Enzim IDO pertama kali ditemukan pada usus kelinci. Mediator proinflamasi, yaitu endotoksin dan interferon dapat menginduksi ekspresi IDO pada banyak jaringan.⁴⁰



Gambar 18. Cara sel dendritik dalam menimbulkan toleransi melawan imunitas

SD berintegrasi dengan sinyal sistem imun bawaan maupun didapat. Kedua sistem ini berperan dalam memberi sinyal yang akan membawa ke arah imunitas atau toleransi. Sistem imun *innate* akan mempromosikan imunitas melalui ikatan pada TLRs pada sel-sel dendritik atau melalui berbagai sinyal proinflamasi karena infeksi atau luka. Sistem *innate* dapat menimbulkan toleransi dengan membuat lingkungan lokal dengan dominasi sitokin anti inflamasi seperti IL-10 atau TGFβ atau mungkin melalui sinyal toleransigenik lain yaitu SD sebagai sel-sel apoptosis. Sistem imunitas adaptif melalui sel T helper CD4 yang memberikan lisensi pada SD untuk mensupport respons sel T (misalnya melalui ikatan CD40). Pada sistem ini, toleransi melalui sistem sel T regulator seperti Sel T CD4⁺ CD25⁺ dan sel-sel T_R1. Sinyal toleransigenik belum diketahui pasti, diduga melalui antigen yang menginduksi produksi IL-10 dan TGF-β atau sinyal yang diinduksi oleh IDO melalui ikatan CTLA-4 oleh CD80, CD86. SD berinteraksi dengan seluruh sinyal yang akan menimbulkan imunitas atau toleransi. Banyak mekanisme yang ikut dalam proses integrasi ini termasuk maturasi dan stimulasi SD. Subset SD yang aktif akan menimbulkan toleransi atau imunitas, dan SD yang matur dan berfungsi akan membuat mereka beradaptasi baik secara supresif /toleransigenik atau aktif / fenotip imunogenik, bergantung kepada sinyal yang diterimanya. Mekanisme ini tidak sendiri-sendiri dan kemungkinan secara kombinasi bergantung kepada sinyal-sinyal dan tipe sel SD yang ikut. (Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan 40)

AktivitasIDO dengan menghabiskan triptofan dapat menginduksi sel T apoptosis atau anergi, meskipun hasil metabolit triptofan, yaitu kynurenine tampaknya juga berperan penting.^{42,43}IDO dihasilkan oleh beberapa sel termasuk sel SD.

IFN- γ merupakan stimulan utama dalam mengekspresi fungsinya.⁴⁴KeberadaanIDO pada jaringan mempunyai fungsi sebagai anti inflamasi atau mekanisme immunosupresif.⁴⁰

Lipopolisakarida (LPS), sitokin-sitokin inflamasi, dan TNF bereaksi secara sinergi dengan IFN- γ untuk menimbulkan ekspresiIDO.⁴⁰TNF- α , LPS, galur *Staphylococcus aureus* Cowan 1 strain tidak dapat menginduksiIDO jika bekerja secara sendiri-sendiri. 41,45,46

Regulasi aktivasiIDO

IDO adalah enzim intraselular, bukan ekstraselular. AktivasiIDO ditemukan di pertemuan maternal fetal, pada sel *extravillous trophoblast*. Pada penelitian berbeda,IDO ditemukan pada kelenjar maternal, pada tikus ditemukan di epididimis, distal ileum dan kolon, kelenjar getah bening (KGB), timus, dan paru setelah induksi oleh LPS.⁴⁰IDO juga ditemukan di sel-sel kapsul prostat, plasenta, limfa, timus, paru-paru, dan traktus digestivus. Xiang C, Zhu BT⁴⁷ melaporkan ekspresiIDO terdeteksi di dalam luminal dan filia caput epididimis kecuali segmen bagian atas. Berdasarkan distribusi jaringan dan letak selular,IDO diduga ekspresinya berdasarkan fungsinya, yaitu :

- 1). Menghabiskan triptofan pada lingkungan mikro, misalnya pada lumen duktus epididimis untuk mencegah bakteri dan infeksi virus, sehinggaIDO dapat berperan sebagai *antimicrobial resistance*.^{45,47}
- 2). Menghasilkan bioaktif katabolit triptofan yang akan menekan respons imun yang dimediasi oleh sel-T dalam melawan *self antigen, fetal antigen atau allogenic antigen*.⁴⁷

Laporan terakhir menunjukkan bahwa Treg dapat menginduksiIDO melalui SD dan CTLA-4/B7. Ketika CTLA-4 dihilangkan pada Treg, maka ekspresiIDO pada SD di kelenjar limfe mesenterik akan menurun.⁴⁰

Penelitian Gullionneaw C⁴⁴ melaporkan ekspresiIDO pada jantung tikus yang dialograf dengan MHC yang berbeda ternyata terjadi peningkatan ekspresiIDO lokal setelah pemberian CD40 Ig. IDO berperan dalam mekanisme toleransi lokal. Dalam menghambat penolakan allograft, ekspresiIDO yang tinggi terjadi pada *graft*, tetapi tidak pada daerah yang jauh dari *graft*.^{44,48}

Mellor dan Munn²³ melaporkan pemberian 1-metil triptofan dalam menghambat katalitik IDO ternyata menyebabkan inflamasi yang berat, nekrosis hemoragik, infiltrat sel T dan deposit C3 pada materno-fetal tikus dan terjadi penolakan alogenetik fetus. Xiang melaporkan⁷⁰ tikus yang diinduksi sedikit IDO pada SD sudah dapat menginduksi immunosupresif secara sistemik. Pada tumor, IDO membuat hilangnya delesi imun tumor. Pemberian IDO inhibitor 1 metil-d-triptofan dapat mengurangi ukuran tumor payudara pada marmut.⁴⁹

Romani et al.⁵⁰ melaporkan adanya defek pada katabolisme triptofan merupakan dasar penyebab inflamasi pada *chronic granulomatous disease* pada tikus.

IDO dan sistem imun

Enzim IDO merupakan bagian dari tubuh untuk melawan patogen, tetapi tidak jelas kegunaannya apakah selalu menguntungkan tubuh. IDO merupakan bagian dari sistem imun *innate* dalam melawan infeksi, misalnya *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Streptokokus grub B*, *Mycobacterium*, dan virus. Ekspresi IDO akan menghambat replikasi, tetapi relevansi secara *in vitro* dalam mengatasi infeksi secara biologi belum jelas. Tikus dengan defisiensi IFN- γ gagal menginduksi IDO ketika terjadi infeksi. Induksi IDO akan menekan respons sel-T. IDO akan memperlambat replikasi patogen secara *in vitro*, khususnya pada kasus kronik. Jadi seperti bias ke Th2 pada *Leishmania* kronik yang akan lebih menguntungkan patogen daripada pejamu.⁴⁰ Pada HIV, IDO tampaknya akan menekan respons imun terhadap antigen HIV terutama di otak. Pada tumor, IDO menekan aktivasi efektor sel-sel T dalam menginfiltrasi sel tumor terutama sel T sitotoksik.^{44,51}

IDO dan sel Treg

IDO pada SD akan menekan respons sel T secara *in vivo* dan menyebabkan toleransi imun sistemik.⁴⁰ IDO akan berfungsi melalui SD baik pada APC maupun melalui peningkatan ekspresi supresi ligan, seperti B7-H1 atau ligan 95 atau dipicu melalui sekresi sitokin immunoregulator seperti IL-10 dan TGF- β . Sel Treg mengekspresi molekul CTLA-4 pada permukaannya dan B7 (CD80/86) yang akan diikat oleh CTLA-4. Hal tersebut akan meningkatkan aktivitas IDO pada sel dendritik dan monosit setelah induksi dengan IFN- γ .⁵² Sukar diduga bahwa ikatan IDO-SD ini langsung berkontak dengan setiap antigen sel T. Tampaknya ada mekanisme lain yang secara tidak langsung bekerja sebagai supresi. Mekanisme kerja sebenarnya belum diketahui tetapi kemungkinan ikatan IDO-SD ini akan

mempromosikan atau membantu perkembangan sel Treg. Ada bukti beberapa tipe SD regulator dapat menginduksi sel Treg termasuk sel CD4⁺CD25⁺. KemungkinanIDO yang kompeten akan membuat SD akan bergabung dengan CTLA-4 dan akan mengembalikan ekspresi sel-sel Treg. DidugaIDO tidak ikut dalam perkembangan sel Treg di timus karena tikus dengan defisiensiIDO tidak mengalami penyakit autoimun yang mematikan. Treg yang tumbuh di luar timus menyebabkan toleransi perifer, merupakan tempat yang relevan untuk semua proses ini termasuk bagian ekspresiIDO yang akan membantu sel naif menjadi sel Treg.²³ Penelitian pada kelenjar getah bening tikus, Foxp3 Treg menjadi teraktivasi kuat setelah diberikanIDO.⁷⁰ KetikaIDO aktif maka Treg dapat menjaga kemampuannya dalam supresi imun tetapi ketika enzimIDO terblokir maka Treg akan mengalami induksi inflamasi, terjadi konversi *IL-6 dependent* menjadi nonsupresif, fenotip tersebut mirip dengan sel Th 17.⁵³

Cara kerja enzimIDO dan sel Treg agak berbeda.IDO cenderung bekerja setelah ada pengenalan antigen pada APC sebagai pencegahan terjadinya respons imun, jadi bersifat non spesifik. Sel Treg bekerja pada APC melalui reseptornya yaitu CTLA-4 yang akan berikatan dengan protein B7.³⁴ Pada pasien dengan antigen persisten maka akan terjadi reaksi *delayed-type hypersensitivity* (DTH) yang tentunya melibatkan limfosit. Silikon akan ditangkap oleh APC kemudian ditampilkan ke limfosit melalui reseptornya. Reseptor yang akan berikatan dengan antigen tersebut, untuk menimbulkan respons imun APC perlu kostimulator. Kostimulasi dari reseptor CD28 yang seharusnya berikatan dengan protein B7 diinhibisi melalui CTLA-4 dari sel Treg.³⁴ (Gambar 13). Peristiwa ini merupakan salah satu kerja Treg, yang disebut anergi. Sel Treg berperan untuk menyeimbangkan atau homeostasis sehingga kadar silikon berkorelasi dengan ekspresi sel Treg di granuloma.

Tubuh melakukan pertahanan untuk mencegah timbulnya granuloma dengan cara toleransi imun melalui enzimIDO ataupun IL-10. EnzimIDO yang dikeluarkan oleh APC tentunya lebih terdepan menghadapi semua antigen sebagai imunitas *innate*. Dengan demikian adanya peningkatan kadar sitokin proinflamasi di granuloma menstimulasi kulit melakukan tindakan pencegahan dengan cara meningkatkan toleransi tubuh. IL-10 yang merupakan sitokin immunosupresi yang dikeluarkan oleh sel Treg, sel Treg akan bekerja menghambat fungsi APC dan mengaktivasi makrofag. Treg akan menghambat sekresi IL-12 dan ekspresi B-7. B-7 akan diikat oleh CTLA-4 agar tidak terjadi respons imun.^{34,52} Sel Treg juga akan mengeluarkan TGF- β dan akan mengadakan perbaikan jaringan melalui fibrosis.

Aktivitas sitokin proinflamasi, antara lain TNF- α dan IL-1 yang dibawakan oleh makrofag dapat menginduksi terjadinya remodeling pada matriks ekstraselular fibroblas sehingga terjadi fibrosis.⁵⁴ Fibrogenesis yang terjadi di sekitar lesi menyebabkan terjadi kontraksi yang prosesnya mirip pada otot polos. Proses ini menyebabkan nyeri pada area terjadinya fibrosis. Reaksi inflamasi yang kemudian diakhiri dengan fibrosis tidak sama pada setiap individu. Hal tersebut dapat diakibatkan oleh faktor genetik ataupun infeksi subklinis.⁵⁵ Respons imun setiap individu tidak sama, ada yang lebih cepat menjadi fibrosis atau inflamasi, ada yang tidak. Tetapi perjalanan inflamasi tetap sama, dimulai dari inflamasi ringan kemudian inflamasi makin berat disertai sel datia dan akhirnya terjadi toleransi berupa timbulnya fibrosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robbin, Contran. Tissue renewal, repair, and regeneration. Pathologic basic of diseases. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2010; 3 : 79-110
2. Enoch S, Grey JE, Harding KG. ABC of wound healing : Recent advances and emerging treatments. British Medical Journals. 2006; 332:962-965
3. Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin. Berlin: Springer Verlag. 2005:7-15
4. Chin GA, Diegelmann RF, Schultz GS. Cellular and molecular regulation of wound healing. In: Falabella A, Kirsner R, editors. Wound healing. Boca Raton: Taylor & Francis. 2005.17:38
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Acute and chronic inflamation. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, ed. Robbins and Cotran. Pathologic Basic of Disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2004.h.45-77.
6. Baratawijaya KG, Rengganis I. Inflamasi. Dalam:Imunologi dasar. Edisi ke-10. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2010.h.257-86.
7. Zhang J M, Xiong J. Cytokines, inflammation and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007;45(2):27-37.
8. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpissinger T, Feichtinger J, Zelger B, et al. The immunology of fibrosis. Annu. Rev. Immunol. 2013; 31: 107-35.
9. Eagar TN, Miller SD. Helper T-cell subsets and control of the inflammatory response. Dalam: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT eds. Clinical Immunology Principles and Practice. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008.h.259-70.
10. Agustini C, Semenzato G. Biology and immunology of granuloma. Dalam: James DG, Zumla A ed. Granulomatous disorders. United Kindom: Cambridge press; 1999.h.3-16.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Properties and overview of immune system. Dalam: Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2015.h.1-12.
12. Kresno SB. Mekanisme respons imun. Dalam: Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010.h.127-54.
13. Murphy K. T cell-mediated immunity. Dalam: Janeway's Immunobiology. London: Garland science. Taylor & Francis Group; 2012.h.335-86.
14. Granuloma. Medterms Online Medical Dictionary. [Internet]. 1998 [cited 2011 Mar 20]. Tersedia di: <http://medterms.com>

15. Granuloma. Dorland's Medical Dictionary. [Internet]. Saunders & Elsevier; 2007 [cited 2011 Apr 13]. Tersedia di: <http://www.medical-dictionary.thefreedictionary.com>.
16. James DG, Williams WL. Classification of granulomatous disorders: a clinicopathological synthesis. Dalam: James DG, Zumla A.ed. *Granulomatous disorders*. United Kingdom: Cambridge press; 1999.h.17-27.
17. Cotran and Robbins Pathologic Basic of Disease: Acute and chronic inflammation. In: *Pathologic basic of disease*. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2004. 3: 45-77.
18. Boros DL. The cellular immunological aspects of granulomatous response. Dalam: Boros DL ed. *Granulomatous infections and inflammation mechanisms*. Washington DC: ASM Press; 2003.h.1-21.
19. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg*. 2003;27:354-66. Doi:10.1007/s00266-003-3022-1.
20. Alcon Laboratories, Inc. Liquid silikon injection. Tersedia di: http://www.yestheyrefake.net/liquid_silicone_risks.htm. Diunduh 11 Agustus 2010.
21. Cakmak O, Turkoz HK, Polat S, Serin GM, Hizal E, Tanyeri H. Histopathologic response to highly purified liquid silicone injected intradermally in rat' skin. *Aesth Plast Surg*. 2011;35:538-44.
22. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Antinuclear antibodies and silicone breast implants. Dalam: *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: The National Academy Press;1999.h.198-214.
23. Brinsten N. Cutaneous adverse reaction to drugs. Dalam: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mc Kee P. *Mc kee's Pathology of skin with clinical correlation*. Edisi ke-4. Vol 1. China: Elsevier Saunder; 2012.h.627-30.
24. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Immunology of silicone. Dalam: *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: The National Academy Press; 1999.h.179-97.
25. Van Wunnik B, Driessen A, Baeten C. Local giant cell foreign body reaction after silicone injection for fecal incontinence in human: Two case reports. *Tech Coloproctol*. 2012; 16: 395-7.
26. Fontenot AP, Newman LS. Human berylliosis. Dalam: Boros DL ed. *Granulomatous infections and inflammation mechanisms*. Washington DC: ASM Press; 2003.h.245-64.
27. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133:775-87.

28. Murphy K. Janeway's Immunobiology. T cell-mediated immunity. London: Garland science; 2012.h.335-86.
29. Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A case of cutaneous Pseudolymphoma associated with silicone injection. *Acta derm venereal.* 2003;84:312-3.
30. Baratawijaya KG, Rengganis I. Sel-sel sistem imun. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi ke-10. Jakarta: Balai penerbit FK UI. 2012.h.93-148.
31. Kresno SB. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2010.h.50-97.
32. Baratawijaya KG, Rengganis I. Toleransi imun. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi ke-10. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2012.h.287-312.
33. Mottet C, Golsbayan D. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells: from basic research to potential therapeutic use. *Swiss Med wkly.* 2007;137:625-34.
34. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunological tolerance and autoimmunity. Dalam: *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2015.h.315-38.
35. Kresno SB. Penyakit Autoimun. Dalam: *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010.h.364-97.
36. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Elwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukin , from 1 to 37, and interferon- γ : receptor, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin immunol.* 2011;127:701-21.
37. Rifa'i M. Perkembangan Sel T Regulator perifer dan mekanisme supresi *in vitro*. *J Exp life Sci.* 2010;1:1.
38. Murphy K. Autoimmunity and transplanted. Dalam: *Janeway's Immunobiology*. London: Garland science Taylor & Francis Group; 2012.h.611-68.
39. Williams Andrews. Disorders of the immune system : Mucosal and body. surface defences. Oxford: A John Wiley & Sons Ltd; 2012.h.302-21.
40. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(10):762-74.
41. Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood.* 2009;113(11): 2394-401.
42. Bernadeta Y. Need to know: 3 dangerous ingredients in cosmetics. November, 2012. Tersedia di:
<http://www.fimela.com/read/2012/12/03/need-to-know-3-kandungan-berbahaya-dalam-kosmetik/page/0/1>. Diunduh 28 September 2014.

43. Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res.* 2012;72(21):5435-40.
44. Guillonneau C, Hill M, Hubert FX, Chiffolleau E, Herve C, Li XL et al. CD40 Ig treatment results in allograft acceptance mediated by CD8⁺CD45R^{low}T cells, IFN- γ , and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Clin invest J.* 2007; 117(4):1096-106.
45. Braun D, Longman R, Albert ML. A two step induction of indoleamin 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood.* 2005;106:2375-81. DOI;10.1182/blood-2005-03-0979.
46. Soliman H, Mediavilla M, Antonia S. Indoleamine-2,3-dioxygenase: is it immune suppressor?. *Caner J* 2010;16(4):354-9. Doi;10.1097/PPO.0b013e318eb3343.
47. Xiang C, Zhu BT. Indoleamine 2,3-dioxygenase tissue distribution and cellular localization in mice: implication for its biological function. *J histochem cytoche.* 2010;58(1):17-28.
48. Lu Y, Giver CR, Sharma A, LI JM, Darlak KA, Owen LM, Roback JD, Galipeau J, Waller EK. IFN- γ and indoleamine 2,3-dioxygenase signalig between donor dendritic cells and T cells regulates graft versus host and graft versus leukemia activity. *Blood.* 2012;119(4):1075-85.
49. Opitz CA et al. The indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor 1-methyl -D-tryptophan upregulates IDO1 in human cancer cells. *PLoS ONE.*2011;6(5):e19823. DOI:10.1371/journal.pone.0019823.
50. Romani L, Fallarino F, Luca AD, Montagnoli C, D'Angelo C, Zelante T, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature.* 2008 ;451:211-5.
51. Luft T, Maraskovsky E, Schnurr M. IDO production, adaptive immunity, and CTL killing. *Blood.* 2005;106:2228-9.
52. Miwa N, Hayakawa S, Miyazaki S, Myoto S. IDO expression on decidual and peripheral blood dendritic cells and monocytes/ macrophages after treatment with CTLA-4 or interferon- γ increase in normal pregnancy but decrease in spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11(12):865-70.
53. Sharma MD, Hou DY, Liu Y, Koni PA, Metz R, Chandler P, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3⁺ Tregs to Th 17-like cells in tumor-draining lymph nodes. *Blood.* 2009;113(24): 6102-11.
54. Boehler RM, Graham JG, Shea LD. Tissue engineering tools for modulation of the immune response. *Biotechniques.* 2011. 51(4): 239-58.
55. Noone RB. A review of possible health implications of silicone breast implants. *Cancer.* 1997; 79: 1747-56.



**Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia
2018**

ISBN 978-623-6789-04-9

