

RESPON IMUN HOSPES TERHADAP INFEKSI *Vibrio cholerae*

Host Immune Responses to *Vibrio cholerae* Infection

Musjaya M. Guli

Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako

Keywords:
Vibrio cholerae,
mucosa, Immune
system

ABSTRACT

The immune system is a way of the body's defense system to save the host from the invasion of outside pathogen. Based on how respond to disease, that differentiated into two immune system are innate and adaptive system. Because it can't through the stomach, these pathogenic bacteria go to the small intestine as a site infection. In the intestine, *V. cholerae* bacteria adhere and colonize and invasion to intestinal epithelial cells. Protection mechanism to *V. cholerae* are the natural defense presence of tick mucosa on the surface of epithelial cells can inhibit pathogen to adhere to intestinal epithelial cells. One another defense namely innate immune system did by phagocytic cells to attack pathogen agent and adaptive immune system involves IgA to opsonization so that can increase intestinal mucosal immune system

Kata kunci :
Vibrio cholerae, mukosa,
sistem imun

ABSTRAK

Sistem imun adalah suatu cara sistem pertahanan tubuh untuk melindungi hospes terhadap invasi patogen dari luar. Berdasarkan cara merespon terhadap suatu penyakit, maka dapat dibedakan atas dua sistem imun yaitu sistem imun innate dan sistem imun adaptif. *Vibrio cholerae* tahan terhadap asam yang tinggi sehingga mampu melewati lambung. Karena dapat melewati lambung, bakteri patogen tersebut menuju ke usus halus terutama sebagai lokasi infeksi. Di usus tersebut, bakteri *V. cholerae* melakukan pelekatan dan kolonisasi serta melakukan invasi terhadap sel epitel usus. Mekanisme proteksi terhadap *V. cholerae* yaitu pada pertahanan alami keberadaan mukosa yang tebal pada permukaan sel epitel menghalangi patogen yang akan melakukan pelekatan pada sel epitel usus. Pertahanan lain yaitu sistem innate yang dilakukan oleh sel fagosit untuk memfagosit patogen dan sistem imun adaptif yang melibatkan IgA untuk melakukan opsonisasi sehingga dapat meningkatkan sistem imun mukosa usus.

Corresponding Author : musjaya67@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Sistem imun adalah suatu sistem pertahanan tubuh terhadap intervensi antigen dari luar tubuh. Sistem pertahanan tersebut dilakukan oleh suatu sel khusus untuk menangkis dari serangan patogen dari luar. Dalam melakukan mekanisme proteksi dari antigen luar tergantung dari karakter patogen tersebut seperti bakteri ekstraseluler dan bakteri intraseluler. Dalam

melakukan fungsinya, sistem imun mempunyai fungsi pokok utama yaitu fungsi spesifik yaitu sistem imun dapat membedakan antara molekul target dengan molekul diri sehingga tepat dalam merespon molekul target yang spesifik. Sistem imun juga dapat membedakan antara antigen self dan antigen non self untuk menghindari terjadinya penyakit autoimun'. Fungsi lain dari sistem imun yaitu fungsi memori yaitu

dapat mengenal antigen yang pernah menginfeksi sebelumnya sehingga secepatnya dapat mngeliminasi antigen tersebut apabila menginfeksi berikutnya pada periode yang berbeda. Hal ini dilakukan oleh antibodi (Brinkmann et al, 2004)

Mekanisme pertahanan tubuh non spesifik atau sistem imun innate. Sitem imun ini didapatkan sejak lahir tapi tidak bersifat spesifik dapat menenal semua antigen yag masuk sehingga dapat melisiskannya. Masa kerja sistem imun ini tidak lama karena tidak menyimpan memori karena belum melibatkan sel limfosit baik sel T maupun sel B. Dalam melakukan perannya sistem imun non spesifik dilakukan oleh sel fagosit. Pada sistem imun adaptif mampu mengenal antigen yang penah menginfeksi sebelumnya. Hal ini disebabkan karena dapat menyimpan memori yang dilkuakn oleh sel limfosit B yang akan memproduksi antibodi. Antibodi spesifik hanya mengenal antigen sejenis yang pernah menginfesi sebelumnya, jadi bersifat spesifik (Flach, et al., 2007).

PEMBAHASAN

Imunitas

Imunitas adalah suatu sistem mekanisme tubuh hospes untuk menjaga tubuh dari invasi antigen dari luar. Antigen tersebut merupakan agen asing yang akan menginvasi hospes, Agen tersebut berupa virus, jamur dan bakteri. Sistem imun dapat mengenal antigen asing melalui mekanisme

kerja molekuler reseptor yag menangkap sinyal dari ligan reseptor antigen tersebut. Reseptor tersebut menginduksi faktor transkrip NFkB untuk merilis sitokin proinflamasi untuk memanggil sel fagosit untuk melisiskan antigen asing tersebut. Dengan demikian sel fagosit menushkan antigen dan sel yang terinfeksi oleh antigen luar tersebut sehingga sel dan jaringan terbebas dari infeksi antigen (John dan Samuel, 2000)

Keberhasilan patogen dalam melakukan invasi ke dalam sel dan jaringan hospes berkat penghindaran diri dari respon imun hospes. Dalam melakukan aksinya patogen mengeluarkan suatu enzim tipe II dan tipe III untuk mengacaukan kerja reseptor hospes sehingga tidak melakukan aksi proteksi terhadap invasi patogen tersebut. Ligan reseptor tidak dikenal oleh reseptor akibat enzim yang dirilisnya sehingga dapat melakukan infeksi terhadap sel dan organ target untuk infeksi. Hal ini terjadi karena respon imun tidak berfungsi akibat tidak ada ikatan antara ligan antigen dengan reseptor dari hospes sebagai syarat sinyal untuk bekerjanya respon imun hospes untuk mengeliminasi agen patogen invasi (Kayer *et al*, 2005).

Imunologi merupakan terapan dari mikrobiologi dan fisiologi yang mempelajari respon imun hospes terhadap antigen penyebab infeksi. Kajian bidang ilmu

imunologi meliputi sistem imun innate dan sistem imun adaptif (Abbas, 2007).

Sistem Imunitas non Spesifik (Innate immunity system)

Sistem imun non spesifik merupakan gerbang awal respon imun manusia dalam mengeliminasi patogen yang akan meninfeksi sel dan jaringan hospes. Sistem imun tersebut bersifat non spesifik karena dapat mengeliminasi semua jenis patogen yang akan menginvasi sel hospes. Dalam sistem imun innate dikenal dua macam barrier pertahanan yaitu barrier fisik meliputi ;1 kulit, mukosa srt a silia silia pada sel epitel pada saluran prcrnaan, saluran pernafasan. 2 sistem pertahanan yang melibatkan aksi sel fagosi seperti sel NK untuk melisiskan patogen yang akan meninfeksi sel dan jaringan (Bellanti *et al*, 1991). Menurut Tora (2004) bahwa sistem imun non spesifik selalu siap dalam melakukan pencegahan terhadap aksi patogen. Pada sistem ini melibatkan beberapa komponen seperti kulit, mukosa, sel epitel yang akan memproduksi antimikroba peptida (AMP) serta reseptor (TLR) yang siap selalu menyampaikan sinyal inflamasi apabila ada antigen yang akan menyerang dan akan melibatkan sel sel imun seperti sel fagosit.

Sel fagosit senantiasa bergerak cepat ke lokasi infeksi pada setiap reaksi inflamasi untuk melisiskan semua jenis patogen invasif. Ini sejalan dengan asumsi Bratawijaya (2006) bahwa sistem imun

innate melibatkan sel pagosit menuju ke lokasi untuk melisiskan semua antigen tanpa meperhatikan jenis patogen tertentu yang akan dilisiskan. Diperkuat oleh pendapat Lekhooa (2010) sistem imun alami bersifat tidak spesifik karena sistem imun tersebut cepat merespon apabila ada antigen yang akan menyerang sel atau jaringan hospes tanpa menyeleksi apakah antigen tesebut sudah pernah menginfeksi sebelumnya atau belum jadi masih bersifat umum.

Dalam melakukan aktifitas respon imun, sistem imun *innate* tidak melibatkan sel limfosit T dan sel limfosit B. Karena tidak melibatkan sel T dan sel B maka sistem imun tersebut tidak memiliki memori serta masa aktifnya yang relatif singkat. Setelah selesai melakukan aktifitas dalam melisiskan patogen sel fagosit sebagai perangkat sistem imun alami akan mengalami degradasi secara apoptosis setelah umur 12-20 hari, berbeda dengan sistem imun adaptif memiliki memori yang lama sehingga umurnya yang relatif lama tetapi Cuma mengenal antigen spesifik yang pernah menginfeksi sebelumnya (Wulandari *et al*, 2014). Dalam menjakankan perannya merespon dari infeksi antigen pada suatu sel pada hospes, sistem imun *innate* menginduksi sel pasit untuk memfagosit antigen tersebut. Sel pagosit yang berperan pada respon imun

innate yaitu ; makrofag, sel natural killer (NK sel) dan neutrofil (Kayser *et al*, 2005),

Makrofag

Makrofag termasuk dalam mononukler yang diproduksi pada sumsum tulang belakang. Prekursor makrofag merupakan sel mieloid mengalami proliferasi di dalam nodus limfatikus menjadi makrofag masuk ke aliran darah. Selanjutnya meninggalkan aliran darah menuju ke jaringan apabila terjadi inflamasi dan memfagosit patogen pada jaringan tersebut (Ukhrowi, 20110). Sebagai sel fagosit, makrofag berperan dalam melisiskan antigen. Sel pagosit tersebut dalam aksinya melakukan invaginasi antigen sehingga patogen berada di dalam sel makrofag. Makrofag produksi enzim hidrolitik untuk menghancurkan patogen seperti Nitric oxide (NO), *Reactive oxygen synthase* (ROS), *Nitric oxide synthase* (NOS) terjadi pada peristiwa fagositosis oleh makrofag. Makrofag berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang merupakan persentasikan antigen ke respon imun adaptif ke sel T CD4, sel T CD8, TCR (Abbas, 2008). Sejalan dengan hasil kajian Kusmardi (2006) bahwa Makrofag merupakan sel fagosit yang berperan dalam fagositosis antigen dan juga berperan dalam mempersentasikan potongan antigen ke sel T CD4 sehingga berperan sebagai APC .

Neutrofil

Infeksi suatu jaringan pada hospes dapat dikenali karena berlangsungnya proses

inflamasi. Hal ini dapat dibuktikan dengan keberadaan sel fagosit dalam jumlah banyak pada lokasi infeksi tersebut (Queen, 2013). Salah satu sel fagosit yang berada pada lokasi infeksi patogen yaitu neutrofil. Neutrofil merupakan salah satu sel fagosit yang dikenal sebagai penyerang pertama, hal ini disebabkan karena merupakan sel fagosit yang pertama tiba dilokasi infeksi sebelum sel pagosit lainnya menyusul ke lokasi tersebut. Fagosit tersebut yang pertama menuju ke infeksi jaringan pada peristiwa inflamasi untuk melisiskan patogen penginfeksi jaringan. Neutrofil tiba di lokasi infeksi sekitar 8 jam sampai 12 jam setelah hospes terinfeksi oleh patogen (Baratawijaya, 2006). kasus kulit luka kulit, Neutrofil menuju ke jaringan terinfeksi patogen pada proses inflamasi karena diperkenalkan oleh reseptor TLR2 dan TLR4 yang menginduksi faktor transkrip NFkB yang merilis sitokin proinflamasi IFN- γ , IL-1 dan TNF- α (Jaafar, 2011) Dalam melakukan aktifitas sebagai antimikroba, neutrofil membuat suatu NET yang berfungsi untuk melisiskan mikroba patogen yang menginfeksi hospes (Sever, Hosseinzadeh, Gorkiewicz, et al, 2013). Peningkatan neutrofil yang signifikan dalam melisiskan patogen diakibatkan karena NFkB merilis sitokin proinflamasi yang tinggi seperti TNF- α dan IL-1 untuk menginduksi sel pagosit seperti neutrofil (Supit, 2015).

Sel Natural Killer (sel NK)

Sel NK merupakan sel fagosit pada sistem imun *innate* yang berperan dalam melisiskan patogen intraseluler seperti pertumbuhan sel kanker serta patogen intraseluler lainnya terutama infeksi yang disebabkan oleh virus (Bruunsgaards dkk; 2000). Sebagian besar aktifitas sel NK dalam melakukan aktifitasnya untuk melisiskan patogen yang lebih opsonisasi oleh IgA sehingga sel NK sebagai sitotoksik tergantung dari hasil opsonisasi antibodi atau ADCC (Bacurau *et al*, 2007). Sitokin yang berbedakan dalam proliferasi dan aktifitas sel NK yaitu IL-15 dan IL-2 (Fatimah, 2006). Pada Usia lanjut, sering ditemukan kasus yang mudah terinfeksi virus hal ini disebabkan karena pada respon imun *innate* telah mengalami penurunan produksi serta induksi IFN. Hal ini menyebabkan induksi sel NK untuk melisiskan virus juga terjadi penurunan sehingga virus leluasa untuk melakukan infeksi pada sel hospes (Travade *et al*, 1994).

Respon Imunitas Spesifik

Sistem imun adaptis merupakan sistem imun yang bekerja induksi sel T dan sel B. Sistem imun ini memiliki memori yang kuat sehingga dapat mengenal antigen sejenis yang pernah menginfeksi sebelumnya sehingga dapat mengeliminasinya. Imunitas ini terjadi setelah terjadi pemaparan agen penyakit infeksi yang menginduksi sel B

berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk pembentukan antibodi. Imunitas tersebut bersifat khusus karena Cuma mengenal varian antigen yang pernah menginfeksi sebelumnya sehingga bersifat aktif terhadap antigen tersebut dan pasif apabila tidak tidak dijumpai keberadaan antigen sebelum yang dikenalnya (Boehm, McCurley, Sutch *at al*, 2012). Pernyataan tersebut didukung oleh studi Zenewich *et al* (2009) bahwa sistem imun adaptif cepat merespon dan menanggapi apabila ada agen infeksi yang sama apabila menginfeksi hospes tersebut sehingga cepat merespon untuk memfagosit antigen tersebut karena memiliki memori yang antigen yang sedang menginfeksi.

Respon imun adaptif berawal dari *Antigen presenting cell* (APC) yaitu makrofag dan sel dendritik melisiskan antigen pada peristiwa fagositosis antigen. Potongan antigen dipresentasikan oleh major histocompatibility kompleks (MHC) yang mempunyai reseptor TLR menuju ke permukaan sel. Reseptor TLR pada MHC II berikatan dengan ligan sel CD4+, sedangkan MHC I berikatan dengan ligan TCR atau CD8 (respon imun seluler). Sel T CD4+ naif apabila merilis sitokin TNF, IL-1, IFN maka berdiferensiasi menjadi Th1 pada respon imun adaptif seluler. Sel CD4+ naif merilis sitokin IL4, IL-5, IL-6 Maka berdiferensiasi menjadi sel Th2 yang akan membentuk respon imun humoral untuk

pembentukan antibodi. Sel CD4⁺ naif yang merilis IL-10, TGF β maka berdiferensiasi menjadi sel Treg yang berperan dalam meregulasi respon imun. Sel CD4⁺ naif merilis IL23 maka berdiferensiasi menjadi Th 17 yang berperan dalam respon imun mukosa (Zenewicz, Antov et al, 2009). Respon imun spesifik dibagi menjadi 2 berdasarkan sitokin yang dirilis yaitu respon imun humoral dan respon imun seluler (Abbas, 2008)

Respon imun humoral (Humoral Immunity)

Berawal dari sel T CD4⁺ naif yang merilis sitokin IL4 maka memicu berdiferensiasi menjadi Th2. Sel Th2 merilis IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 sehingga Th2 dapat menginduksi pematangan sel B. Sel B merilis sitokin IL-4, IL-5 TGF β menyebabkan sel B berdiferensiasi menjadi sel B plasma pembentukan antibodi. Pembentukan antibodi oleh sel B plasma terjadi di dalam lamina propria. Antibodi yang pertama terbentuk yaitu IgM. Antibodi IgM melakukan opsonisasi di dalam darah dan merilis sitokin proinflamasi untuk mengaktifkan Th1. Th1 merilis IFN, TNF untuk mengaktifkan sel fagosit seperti makrofag, sel NK, Neutrofil untuk melisis patogen yang telah diikat oleh reseptor IgM. Karena umur IgM tidak lama, maka melakukan *class switching* tergantung dari lokasi antigen yang akan dilisis. Apabila antigen terdapat di permukaan mukosa,

maka IgM berubah menjadi IgA, bila di darah maka berubah menjadi IgG. Sedangkan bila antigen yang akan dilisis di dalam jaringan maka IgM berubah menjadi IgE. Antibodi bersifat spesifik hanya mengenal dari varian antigen dari patogen yang pernah menginfeksi sebelumnya (Hirsch & Zee, 1999, Abbas, 2008).

Respon Imun Seluler (Cellular Immunity)

Respon imun seluler diawali dengan *antigen presenting cell* (APC) melalui MHC I pada reseptor TLR berikatan dengan sel T CD8 (Papyrua, 2007). MHC I berperan penting untuk menginduksi respon seluler terutama infeksi yang diakibatkan oleh virus serta infeksi dari sel yang telah mengalami perubahan akibat infeksi tersebut (Cao *et al*, 2005). Permukaan APC tersebut mengikat peptida intraseluler sehingga mempersentasikannya pada limfosit sitotoksik (CTL). CTL tersebut merilis sitokin proinflamasi untuk menginduksi makrofag, sel NK dan monosit lainnya menuju ke situs infeksi (Rizvi *et al*, 2010). Respon imun seluler juga terjadi melalui MHC II yang berikatan dengan sel T CD4⁺ merilis sitokin seperti IFN- γ , IL-2, IL-10 dan TGF- β untuk menginduksi dan mengaktifasi TCR menginduksi sel fagosit melisis patogen. Sel T CD4 berdiferensiasi menjadi sel Th1 untuk produksi IFN- γ dan sel T induksi sel fagosit seperti sel NK untuk mengeliminasi antigen (Chan and Flynn,

2004). Respon imun seluler bersama respon humoral pada peristiwa opsonisasi mengeliminasi patogen penyebab infeksi .

Respon Imun Mukosa terhadap *Vibrio cholerae*

Pada umumnya kolera masih dianggap sebagai suatu penyakit diare Non inflammatory. Namun berdasarkan pengamatan secara mikroskopis yang dilakukan oleh Sever *at al* (2013), ternyata merupakan suatu aktifitas yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan inflamasi sel pada usus pasien. Akibat dari inflamasi pada usus, mengakibatkan terjadinya produksi sitokin yang merespon rekrutmen Polymorphonuclear Neutrophile (PMNs) ke dalam saluran pencernaan pasien selama fase akut kolera. Sinyal respon inflamasi melalui TRRS. Lipopolisakarida dapat dikenali melalui TLR4 dan lipoprotein oleh TLR1, atau TLR2. Dengan meningkatnya toksin kolera, kelihatannya mempunyai beberapa aktifitas proinflamasi. Pada studi pengamatan secara *in vitro*, bahwa toksin supresi kolera menginduksi sitokin pada LPS untuk mengstimulasi makrofag. Sebagai penjelasan tambahan bahwa aktifitas sitolitik dan proteolitik toksin dapat menjadi sel imun alami (innate immune). (Mayer, 200 dan Mestecky, 2005).

Mukosa epitel merupakan suatu penghalang terhadap serangan dari patogen yang beran pada mekanisme

pertahanan tubuh alami dan adaptif. Sekresi IgA lokal merupakan system antibodi humoral dari bakteri *Vibrio cholerae*. Fungsi kedua sekresi antibodi diperankan oleh penampakan antigen eksklusi pada permukaan juga dapat menetralsasi endotoksin sampai sel epitel tidak mengalami kerusakan jaringan. Jadi, sIgA terus menerus disekresi oleh bakteri mengandung bakteri komensal yang berada dipermukaan barier epitel. Tetapi dapat juga melakukan infasi sebagai pathogen dan melakukan penetrasi sebagai antigen yang berbahaya. Resistensi terhadap bakteri yang menghasilkan toksin seperti endotoksin pada *Vibrio cholerae* dan enterotoksin pada *E.coli* diproduksi secara besar-besaran untuk pertahanan terhadap sIgA. Keduanya merupakan kumpulan agen proteksi penyebaran faecal-oral dari pathogen enterik. Seperti pada infeksi alami, reaksi alami atau kombinasi dari vaksin Non-reflikasi dan ajuvan mukosa memunculkan tidak hanya ke antibody sIgA tetapi juga pada serum IgG dalam waktu yang lama dalam merespon IgA (Brandtzaly P, 2007).

Stimulasi dari Imunitas Mukosa

Beberapa macam sel efektor menerima aktifitas sel B dari induksi mukosa yang bekerja Sama dengan jaringan limpe (MALT) diatur oleh struktur limfoid secara langsung pada antigen sampel pada epitel permukaan. Sistem IgG usus merupakan penghubung terbaik pada imunitas

mukosa. Pada kenyataannya, kandungan mukosa usus sekitar 80% PCs, dan sedikitnya 90% PCs tersebut dapat mengaktifasi sel B untuk memproduksi pIgA ketika lamina propria dan epitel yang utama sebagai reseptor yang menerima memori dari mukosa/ sel B dan sel efektor. Akan tetapi dengan pemunculan kembali antigen independen, maka ketersediaan antigen dinding sel sebagai kontribusi pada proliferasi dan differensiasi sel B efektor. Pada dom GALT di tutupi oleh follicle associated epithelium (FAE) yang mengandung beberapa antigen "microfold" dan membrane sel, tergantung spesies dan tingkat aktifitas stimulus. Sangat sangat kurang yang terspesialisasi oleh sel epitel transfor yang berlangsung secara efektif dan tidak ada replikasi gen dari lumen usus menuju ke dalam susunan jaringan limfoid. Beberapa agen infeksi yang menggunakan sel M sebagai gerbang sehingga kehadirannya mudah diserang oleh permukaan epitel. Namun demikian, dalam barrier epitel diperlukan untuk memfasilitasi induksi mukosa (Brandtzaly, 2007).

Struktur GALT mirip dengan lynpha nodus dengan follikel sel B, menginterpenasi Zona sel T dan beberapa sel yang mengintepensi zona sel T. Beberapa sel yang mempersentasikan antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendrite, tetapi tidak bersifak khusus dan memiliki limfatik afferent. Oleh sebab itu stimulus mikroba

harus mendatangi langsung ke epitel permukaan, terutama melalui sel M dan sel DSc. Dengan demikian memungkinkan penetrasi epitel permukaan diproses olehnya. Induksi imunitas intestinal hendaknya berlangsung lebih awal dalam tubuh dalam dstruktur GALT dan dan mungkin juga dalam kelenjar getah bening (MLNs)(Brandtzaly, 2007).

Pengecatan Mukosa Sel B dan Sel T

Sel B dan sel T naif tiba di MALT melalui endothelial penula seperti pada jaringan limfoid sekunder yang lain. Antigen dipresentasikan ke sel T naif oleh APCs sebelum diproses di dalam sel oleh peptide immunogenik. Peptida laminal dipresentasikan ke sel T naif oleh limfosit B dan sel epitel ke sub set intra dan sub epitel limfosit T. Sel-sel B yang diaktifkan mungkin berperan untuk mempersentasikan antigen dalam kompartemen ini, kemungkinan mempromosikan diversifikasi antibodi dan memori imunologik. Type APCs yang lain seperti DCs dan makrofag terdapat dibawah FAE dan diantara follikel (Brandtzaeg, Johansen, 2005).

sel T helper CD4+ diaktifasi di dalam MALT berperan untuk melepaskan sitokin seperti mentransformasi faktor pertumbuhan β dan interleukin-10, dimana mendorong pergantian dan differensiasi sel B mukosa sebagian besar dijalankan oleh plasmoblas yang diekspresikan oleh J-chain walaupun regulasi mereka secara mendetail belum

jelas. Naif dan sel B bermigrasi dengan cepat dari GALT melalui aliran limpatikus ke MLNs dimana kemungkinan mereka akan distimulasi ; Mereka berikutnya sampai ke saluran limpa dan darah perifer oleh mekanisme penggerak sampai efektor tempat mukosa yang jauh, terutama di mukosa lamina propria dan akhirnya berdiferensiasi ke PCs. Diferensiasi yang paling ujung dimodulasi oleh 'second signals' dari sampel antigen lokal DCs, lamina propria sel T CD4+ dan sitokin yang tersedia (Brandtzaeg, Johansen, 2005).

Imun ajuvan CT

Sifat ajuvan CT terutama dimediasi melalui subunit TC-A, tergantung pada beberapa factor. Studi model murin telah diperlihatkan bahwa CT dapat meningkatkan permeabilitas epitel usus untuk menambah serapan antigen, tetapi hanya pada peptide yang bermolekul rendah bukan untuk protein yang lebih besar berat molekulnya. Pada manusia, ketika sel epitel usus teraktivasi melalui invasi mikroorganisme, TNF- α atau IL-1 β . Ekspresi kemokin CXC mereka merekrut sel polimorfonuklear dan limfosit menuju ke tempat infeksi. M sel dalam pada follike yang terasosiasi dengan epitel dapat juga sampai ke lumen dan dan menangkap toksin tersebut memberikan mereka ke bawah ke sel dendrite, sel B, dan sel T. Sel dendrit mempunyai kemampuan untuk membuka tight junctions diantara sel epitel dan

mengirim mereka keluar dari dendrit untuk sampel antigen di dalam luminal usus. Setelah diproses, sel dendrite meninmgkatkan stimulasi regulasi molekul dan kemungkinan menjadi matur melalui jalur cAMP (Freytag dan Clement, 2005).

Meningkatnya presentase antigen dalam APC (sel dendrite, makrofag dan sel B) merupakan kontribusi yang paling penting untuk ajuvan CT. Mengukur presentasi antigen tergantung dari Up regulasi dari yang mengstimulasi molekul kemokin reseptor CXCR4 pada murin dan sel dendrite manusia dan APCs yang lain. CT juga mempromosikan isotype switching dalam sel B untuk meningkatkan produksi pada permukaan mukosa (misalnya nasal, oropharingeal, respiratory, genitourinary dan traktus gastrointestinal). Sekresi IgA pada permukaan mukosa dapat memblok penempelan bakteri dan virus, menetralkan toksin bakteri, atau dapat menonaktifkan virus di dalam sel epitel. Imunisasi mukosa dapat menginduksi tidak hanya sekresi IgA, tetapi itu juga akan lebih menghasilkan respon antibody sistemik dan sel yang dimediasi oleh agen protein antigen khusus ketika diberikan antigen protein sebelumnya (Freytag dan Clements, 2005; Sanchez dan Holmgren, 2008).

CT dapat mengstimulasi dan efek menghambat produksi sitokin. Itu dapat meningkatkan sekresi IL-6 dalam sel epitel usus dan sel dendrit pada gilirannya dapat

menginduksi maturasi sel dendrite. IL-1 β telah ditunjukkan sebelumnya sebagai adjuvan mukosa ketika diberikan antigen protein yang lain. IL-12, TNF- α dan NO produksinya terhambat. CT dapat menghapus induksi toleransi oral oleh antigen oral yang diberikan dapat meningkatkan immunogenitas. Juga menginduksi pencairan CD8⁺ limfosit

Simpulan

Berdasarkan hasil pembahasan yang telah dijelaskan di atas, maka dapat ditarik suatu kesimpulan :

1. Sistem imun adalah suatu mekanisme perlindungan tubuh dari gangguan dari luar baik yang asal dari patogen maupun lingkungan luar yang bersifat non patogenik
2. Berdasarkan responnya terhadap suatu jenis penyakit, sistem imun dibagi menjadi 2 macam, yaitu

intraepitel dan sel Th1 CD4⁺ dalam cAMP tergantung pada induksi apoptosis. Induksi apoptosis nampaknya mengakibatkan pengikatan subunit CT-B ke GM1 pada CD4⁺ permukaan sel atau sel T CD8⁺ melalui cAMP tergantung caranya (Freytag dan Clements, 2005; Sanchez dan Holmgren, 2008).

Sistem Imun Non-Spesifik dan Sistem Imun Spesifik.

3. Mekanisme proteksi terhadap *Vibrio cholerae* pada mukosa merupakan sistem pertahanan kompleks yang melibatkan kompartemen antara pertahanan alami seperti mukosa usus, flora normal usus serta sistem imun humoral dan selular dalam mempertahankan homeostasis mukosa usus dari invasi patogen dari luar

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. WB Saunders Company Saunders, Philadelphia
- Abbas, A. and Lichtman, A. 2008. Cellular and Molecular Immunology, Fifth edition, Elsevier Science, United States
- Bacurau AVN, Aparecida M, Navaro F, Moraes MR, Pontes FL, Pasquero JL, Araujo RC, Bacaurou RFP, 2007. Metabolism and Function of Macrophage and Lymphocyte of Walker 256 Tumor-Bearing Rats. Exp Biol Med; 232: 1289-99
- Baratawidjaja. 2006. Immunologi dasar. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas

Indonesia

- Bellanti JA, Rocklin RE. 1985. Cell mediated immunereactions. In: Bellanti JA. Immunology III. Philadelphia:WB Saunders Company. h. 181.
- Brinkmann V, Reichard U., Goosman C., Fauler B., Uhlemann Y. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532-1535
- Brunnsgaards H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhej P, Pedersen BK. 2000. Proliferative responses of blood mononuclear cells in a cohort of alderly humans: Role of lymphocyte phenotype and cytokine production. *Clin. Exp. Immunol.* 119:433-40
- Boehm T, McCurley N, Sutch Y at all, 2012. VLR-Based Adaptive Immunity (30): 203-220
- Brandtzaly, 2007. Induction of Secretory Immunity and Memory at Mucosal Surface. *Scholarly Journals* (25): 5467-5484
- Brandtzaeg P, Johansen F.-E, 2005. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties, *Immunol Rev* (206): 32-63
- Cao B, Tian X, Li Y, Jiang P, Ning T, Xing H, *et al*, 2005. LMP7/TAP2 Gene Polymorphisms and HPV Infection In Esophageal Carcinoma Patients From A High Incidence Area in China. *Carcinogenesis* 26:1280-1284
- Chan, J., and Flynn J., 2004, "The Immunological Aspects of Latency in Tuberculosis", *Clinical Immunology*, 110:2-12
- Fatmah, 2006. Respons imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. *Makara Kesehatan*, 10 (1): 47-53
- Flach C.F., Qadri F., Bhuiyan T.R., Alam N.H., Jennische E. 2007. Broad up-regulation of innate defense factors during acute cholera. *Infect Immun* 75:2343-2350
- Freytag LC, and Clements JD, 2005. Mucosal adjuvants: Vaccinem (23):1804-13
- Hirsch, D., & Zee, C. 1999. *Veterinary Microbiology*. Oxford: Blackwell Science
- Jaafar SE. Wound healing as well as fibroblasts and neutrophil numbers in a skin exposed to infrared and electrical stimulation. *J of Kirkuk University- Scientific Studies*. 2011; 6(2): 50-62
- Janeway, C.A, Travers, P., Walport, M., Scholmchik, M. 2001. *The immune system in health and disease*. Garland Publishing
- John TJ., Samuel R, 2000. Herd Immunity and Herd Effect : New Insights and Definitions. *European of Epidemiology* (16): 601-606
- Kayser, F., Bienz, K. A., Eckert, J., & Zinkernagel, R. 2005. *Medical Microbiology*. New York: Thieme
- Kusmardi, Kumala S, Wulandari D, 2006, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk.) terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis sel Makrofag, *Makara, Kesehatan*, Vol 10, No 2, 89-93

- Lekhoa MR., 2010. The Effect of Phela, a Tradisional Medicine on the Immune system of a Rat. Faculty of Health Sciences at the University of the Free State.
- Mayer L. Mucosal Immunity. 2003. Pediatrics. 111:1595-1600
- Papyrus E, 2007. Aspek Imunitas Malaria. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan 13: 31-48
- Rizvi SM, Raghavan M. Mechanisms Of Function Of Tapasin, A Critical Mhc Class I Assembly Factor. Traffic. 2010; 11(3): 332–347
- Sanchez L and Holmgren J, 2008. Cholera toxin structure, gene regulation and pathophysiological and immunological aspects: Cell Mol Life Sci (65):1347-60
- Sever A, 2013. Vibrio cholerae Evades Neutrophil Extracellular Traps by the Activity of Two Extracellular Nucleases. Journal plos Pathogens (9):9
- Supit IA, Pangemanan DH, Marunduh SR, 2015. PROFIL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF- α) BERDASARKAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT), Jurnal e-Biomedik (eBm), Volume 3, Nomor 2
- Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjaer- Kristensen J, Kjaer M, Galbo H and Pedersen BK. Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subset is mediated by ephineprine. Int J Sports Med 1994; 15: 100-04
- Ukhrowi U, 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) terhadap Fagositosis Makrofag dan Produksi Nitrit Oksida (NO) Makrofag Studi pada Mencit Balb/c yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*, tesis Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang
- Queen J, 2013. Innate Immune Response to *Vibrio cholera* and Role of Secreted Toxins, Proquest, UMI Dissertations Publishing
- Tortora, Funto, Case, 2004. Microbiologi in Introduction, Benjamin, San Fransisco, 663-664.
- Wulandari Y, Hartoyo P, Anita F, Purwantiningsih P, 2014. Analisis Jumlah Kadar Hemoglobin Dan Sel Darah Putih (Leukosit) Pada Mencit (*Mus Musculus*) Sebelum Dan Sesudah Radiasi Gamma Co-60 Dengan Berbagai Variasi Dosis. Jurnal Ilmiah Giga UI 17 (1)
- Zenewicz L A, Antov A, and Flavell R A., 2009. CD T –cell differentiation and inflammatory bowel disease: Trends Mol Med.