

IMUNOMODULATOR PADA INFEKSI BAKTERI

---

*IMUNOBIOLOGI II (IMUNITAS TERHADAP BAKTERI, PARASIT DAN VIRUS)*



**dr. DIANA NURHAYATI**

Pembimbing : dr. Subakir SpKK.

*KONSENTRASI IMUNOLOGI*

---

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2001

## IMUNOMODULATOR PADA INFEKSI BAKTERI

### Pendahuluan

Imunomodulasi adalah suatu cara untuk mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu atau untuk menekan yang fungsinya berlebihan. Obat-obat yang dapat mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun disebut *imunomodulator*.

Obat yang berfungsi sekaligus untuk memperbaiki fungsi komponen sistem imun yang satu dan menekan fungsi komponen yang lain, sampai saat ini belum ditemukan.

Obat golongan imunomodulator ini bekerja menurut 3 cara, yaitu melalui :

- *Imunorestorasi*
- *imunostimulasi*
- *imunosupresi*

Imunorestorasi dan imunostimulasi disebut juga *imunopotensiasi* atau *up regulation*, sedangkan imunosupresi disebut juga *down regulation*.

### Imunorestorasi

yaitu suatu cara untuk mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti :

- Imunoglobulin dalam bentuk *immune serum globulin* (ISG),

Imunoglobulin diberikan dalam tindakan imunisasi pasif. Disini imunoglobulin diberikan sebagai replacement atau imunorestorasi untuk memperbaiki fungsi sistem imun pada penderita dengan defisiensi imun humoral, baik primer maupun sekunder (sindroma nefrotik, limfangiektasis intestinal, dermatitis eksfoliatif, dan luka bakar yang dapat menyebabkan sepsis yang tidak dapat ditolong dengan pemberian antibiotika).

ISG ini dapat diberikan secara intravena dengan aman. Efek sampingnya berupa menggigil, muntah, mual, pusing, sakit otot yang ringan yang dapat dihilangkan dengan menghentikan atau memperlambat pemberiannya.

- ***Hyperimmune serum globulin (HISG)***,

Fungsinya sama dengan ISG.

- **Plasma dan transplantasi sumsum tulang, jaringan hati, timus.**

Infus plasma segar sudah sejak tahun 1960 dalam memperbaiki sistem imun. Keuntungannya adalah semua jenis imunoglobulin dapat diberikan dalam jumlah besar tanpa menimbulkan rasa sakit.

Efek sampingnya dapat terjadi penularan virus dan reaksi anafilaksis

- ***Plasmapheresis***

adalah pemisahan sel darah merah dari plasma digunakan untuk memisahkan plasma yang banyak antibodi yang dapat merusak jaringan atau sel misalnya : *myasthenia gravis* (memisahkan antibodi terhadap reseptor asetilkolin), sindroma *goodpasture*, anemia hemolitik autoimun.

- ***Leukapheresis***

adalah pemisahan leukosit secara selektif dari penderita telah dilakukan dalam usaha terapi seperti arthritis reumatoid.

## **Imunostimulasi**

Imunostimulasi disebut juga imunopotensiasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut.

*Biological Response Modifiers (BRMs)* adalah bahan-bahan yang dapat merubah respon imun, biasanya meningkatkan.

Bahan yang disebut imunostimulator itu dapat dibagi sebagai berikut :

### **Biologik :**

- ***Hormon timus***

Sel epitel timus memproduksi beberapa jenis hormon yang berfungsi dalam pematangan sel T dan modulasi fungsi sel T yang sudah matang. Hormon tersebut ditemukan dalam darah dan kadarnya menurun pada berbagai penyakit imun, usia

lanjut, atau bila timus diangkat. Fraksitimosin V dan timostimulin adalah dua jenis ekstrak timus yang dimurnikan dan sudah dipakai di klinik. Ekstrak timus tersebut diperoleh dari sapi.

Ada 4 jenis hormon timus yaitu alfa, timolin, timopoeitin, dan faktor humoral timus. Keempat hormon tersebut telah dapat disintesa dengan rekayasa genetik dan semuanya mempunyai sifat untuk memperbaiki fungsi imun pada usia lanjut, kanker, autoimunitas, infeksi bakteri.

Pemberian bahan-bahan tersebut jelas menunjukkan peningkatan dalam jumlah, fungsi, dan reseptor sel T dan beberapa spek imunitas seluler.

Efek sampingnya yang terjadi ialah reaksi alergi lokal dan sistemik.

#### - *Limfokin*

Limfokin yang juga disebut interleukin atau sitokin dihasilkan oleh limfosit yang diaktifkan dan diduga memegang peranan penting dalam respon imun seluler.

Contohnya *macrophage activating factors* (MAF), *Macrophage Growth Factors* (MGF), *T- Cells growth factor* atau *interleukin 2* (IL-2), *Colony stimulating factors* (CSF) dan *tumor necrosis factors* (TNF). Bahan-bahan tersebut terbukti dapat menyembuhkan infeksi bakteri, tumor, dan penyakit autoimun.

#### - *interferon*

ada 3 jenis interferon yaitu :

- IFN *alfa* (IFN $\alpha$ ) yaitu interferon yang dibentuk oleh leukosit
- IFN *beta* (IFN $\beta$ ) yaitu interferon yang dibentuk sel fibroblast yang bukan limfosit.
- IFN *gamma* (IFN $\gamma$ ) yaitu interferon yang dibentuk oleh sel T yang diaktifkan.

Interferon dalam dosis tinggi dapat menghambat proliferasi sel B dan sel T sehingga meurunkan respon imun humoral dan seluler. Pada dosis rendah, interferon ini merangsang sistem imun dengan jalan meningkatkan aktivitas sel NK, makrofag, sel T dan mengatur produksi antibodi. Efek samping pemberian interferon adalah

sindroma flu ( meriang, malaise, mialgia), emesis, diare, leukopeni, trombositopeni dan aritmia.

- ***Antibodi monoklonal***

diperoleh dari fusi dua sel yaitu sel yang dapat membentuk antibodi dan sel yang dapat hidup terus menerus dalam biakan sehingga antibodi tersebut dapat dihasilkan dalam jumlah besar.

Antibodi monoklonal ini dapat mengikat komplemen, membunuh sel tumor manusia dan tikus *in vivo*.

- ***Transfer factor /ekstrak leukosit***

berbagai ekstraks leukosit yaitu dialysed leucocyte extract dan transfer factor imunoterapi untuk *lepra lepromatosus, tuberculosis, vaksinia gangrenosa*.

- ***Limfokin Activated Killer (LAK) cells***

adalah sel T sitotoksik singeneik yang ditimbulkan *in vitro* dengan menambahkan sitokin seperti IL-2 ke sel-sel seseorang yang kemudian ditransfer kembali.

- ***Bahan asal bakteri***

*Bacillus Calmette Guerin (BCG), Corynebacterium parvum (C. parvum), Klebsiella dan Brucella, Bordetella pertusis, Endotoksin dari E coli, Shigella dan Salmonella.*

Fungsinya adalah untuk mengaktifkan sel T, memperbaiki fungsi Limfokin dan mengaktifkan sel NK.

- ***Bahan asal jamur***

Berbagai bahan yang dihasilkan oleh jamur seperti Lentinan, krestin, glukon, *schizophyllan*. Bahan-bahan tersebut dapat meningkatkan fungsi macrophage.

### Sintetik :

#### *Levamisol*

Merupakan derivat tetranizol, yang dapat meningkatkan efek berbagai bahan seperti antigen, mitogen, limfokin dan faktor kemotaktik untuk merangsang limfosit, granulosit dan makrofag. Biasanya dipakai untuk penanggulangan arthritis rematoid, virus dan lupus eritromatosus sistemik.

#### - *Isoprinosin*

Fungsinya sama dengan levamisol

#### - *Muramil dipeptida (MDP)*

Merupakan komponen aktif terkecil dari dinding mycobacterium. Fungsinya untuk meningkatkan respon imun seluler maupun humoral. MDP biasanya digunakan untuk adjuvan dengan vaksin pada pengobatan tumor untuk mencegah rekuren tumor dan infeksi.

#### - *Bahan-bahan lain yang masih dalam percobaan klinik :*

- *Azimexon* dan *Ciamexon*, diberikan secara oral untuk meningkatkan respon imun seluler
- *Bestatin*, diberikan secara oral untuk meningkatkan respon imun seluler dan humoral
- *Tuftsins*, diberikan secara parenteral untuk meningkatkan fungsi makrofag, sel NK dan granulosit
- *Maleic anhydride* dan *divinyl ether copolymer*, diberikan secara parenteral untuk meningkatkan fungsi makrofag dan sel NK.
- *6 - phenyl - pyrimidinole*, diberikan secara oral untuk meningkatkan fungsi makrofag dan sel NK.

## Imunosupresi

Merupakan suatu tindakan untuk menekan respon imun. Kegunaannya di klinik terutama pada transplantasi alat tubuh dalam usaha mencegah reaksi penolakan dan pada penyakit autoimun untuk menghambat pembentukan antibodi. Imunosupresan biasanya tidak ditujukan terhadap antigen spesifik. Contohnya adalah azatriopin, cyclosporin-A dan globulin antilimfosit.

Hal ini tidak akan dibahas dalam makalah ini. Makalah di bawah ini khusus membahas imunosupresan pada infeksi bakteri.

## Mekanisme infeksi bakteri

Bakteri yang menginfeksi manusia dikelompokkan menjadi dua yaitu:

1. Bakteri ekstraseluler
2. bakteri intraseluler

### Bakteri ekstraseluler

Adalah bakteri yang mampu membelah diri di luar sel host, contohnya pada sirkulasi, jaringan ikat extracelular, dan berbagai macam ruang antar jaringan seperti saluran gastrointestinal dan saluran genitourinaria.

### Contoh bakteri ekstraseluler yang bersifat patogen :

- bakteri gram positif atau pyogenic cocci ( Staphilococcus, Streptococcus)
- gram negatif cocci ( Meningococcus dan gonococcus, Neisseria)
- basil gram negatif ( organisme dalam usus : E. coli )
- basil gram negatif ( umumnya bakteri anaerob : spesies Clostridium)

Bakteri ekstraseluler menyebabkan penyakit dengan 2 cara :

1. bakteri menginduksi inflamasi
2. bakteri menghasilkan toksin:
  - *endotoksin* ( *lipopolisakarida /LPS* ) yang merupakan komponen dinding sel bakteri yang merupakan stimulator yang poten untuk diproduksinya sitokin dan macrophage.
  - *exotoxin* yang secara aktif disekresi oleh bakteri.

## Mekanisme respon imun terhadap bakteri ekstraseluler

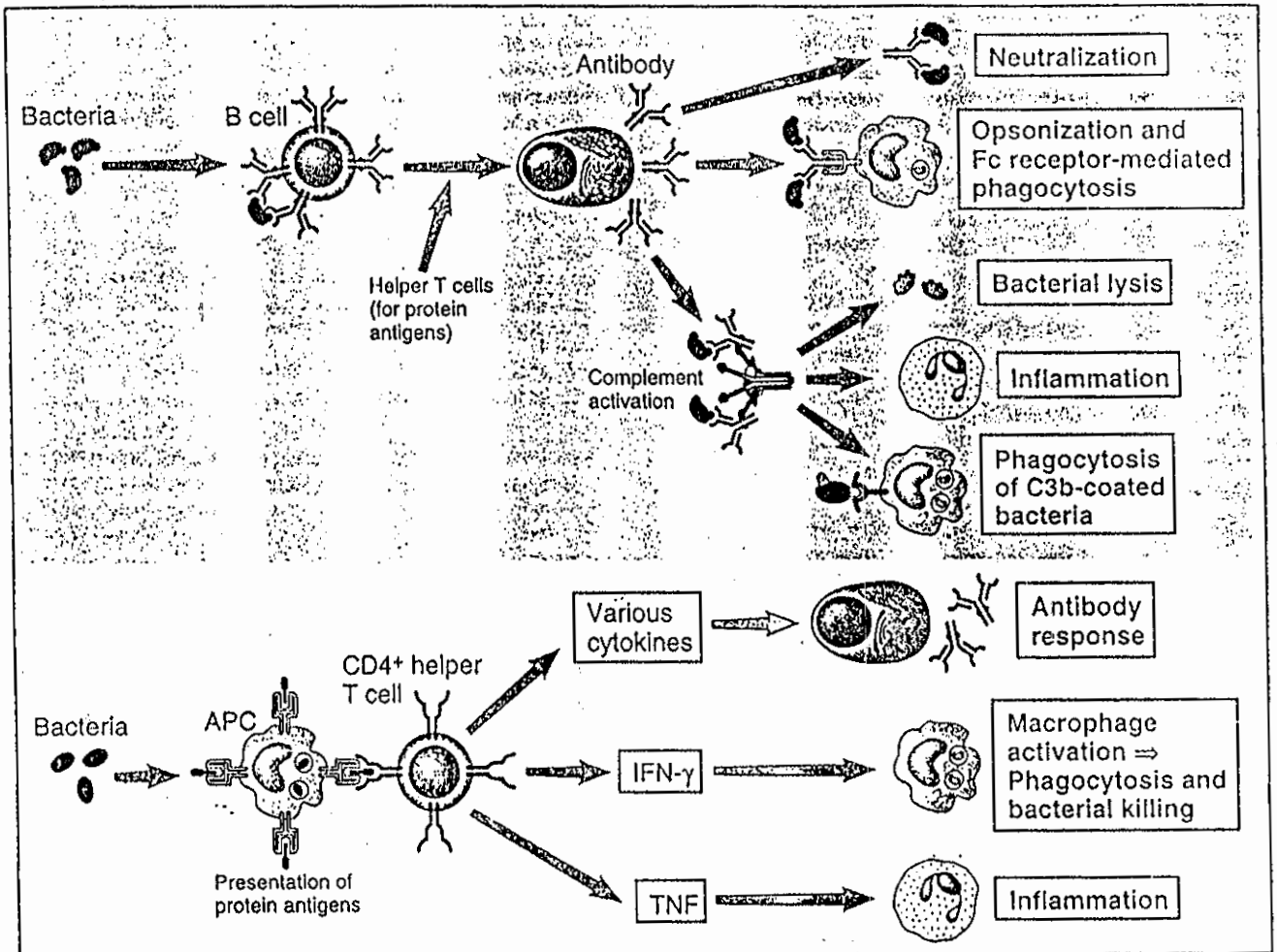
Prinsip utama respon imun terhadap bakteri extracelular adalah :

Bakteri ekstrasel dan antigen yang larut diinternalisasi APCs ( makrofag, sel dendritik, sel B ) → diproses → fragmen yang telah diproses berasosiasi dengan molekul MHC II.

Fungsi efektor  $CD4^+$  T sel yang merespon Ag-protein yang berhubungan dengan molekul MHC II tersebut dimediasi oleh sitokin yang disekresi yang dapat menstimulasi produksi antibodi, menginduksi lokal inflamai, meningkatkan fagositosis dan mengaktifkan mirobicidal makrofag.

Sitokin pengaktif makrofag yang utama adalah interferon gamma, sedangkan TNF dan limpotoksin mengaktifkan neutrofil.

Gambar 1. Mekanisme respon imun bakteri ekstrasel





## Bakteri intraselular

Karakteristik utama bakteri intraselular adalah kemampuannya untuk hidup dan bereplikasi didalam sel-sel fagosit. Dimana mikroba ini berhasil menemukan tempat yang tidak dapat dijangkau oleh antibodi. Untuk mengeliminasi membutuhkan mekanisme respon imun seluler yang berbeda dengan mekanisme respon imun terhadap bakteri ekstrasel.

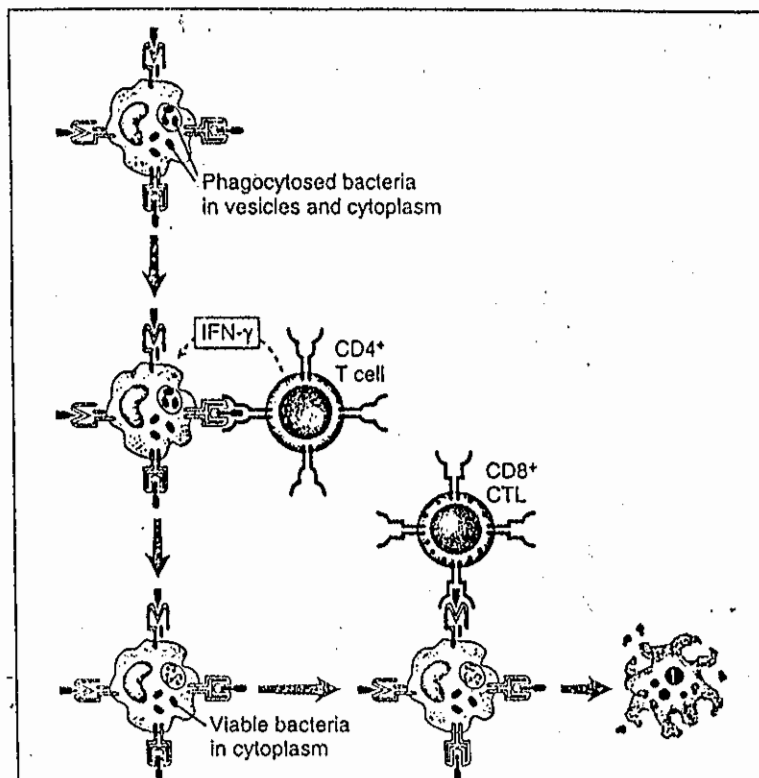
### Contoh bakteri intraseluler :

- Mycobacteria
- Listeria monocytogenes
- Legionelle pneumophila

### Mekanisme respon imun terhadap bakteri intraseluler :

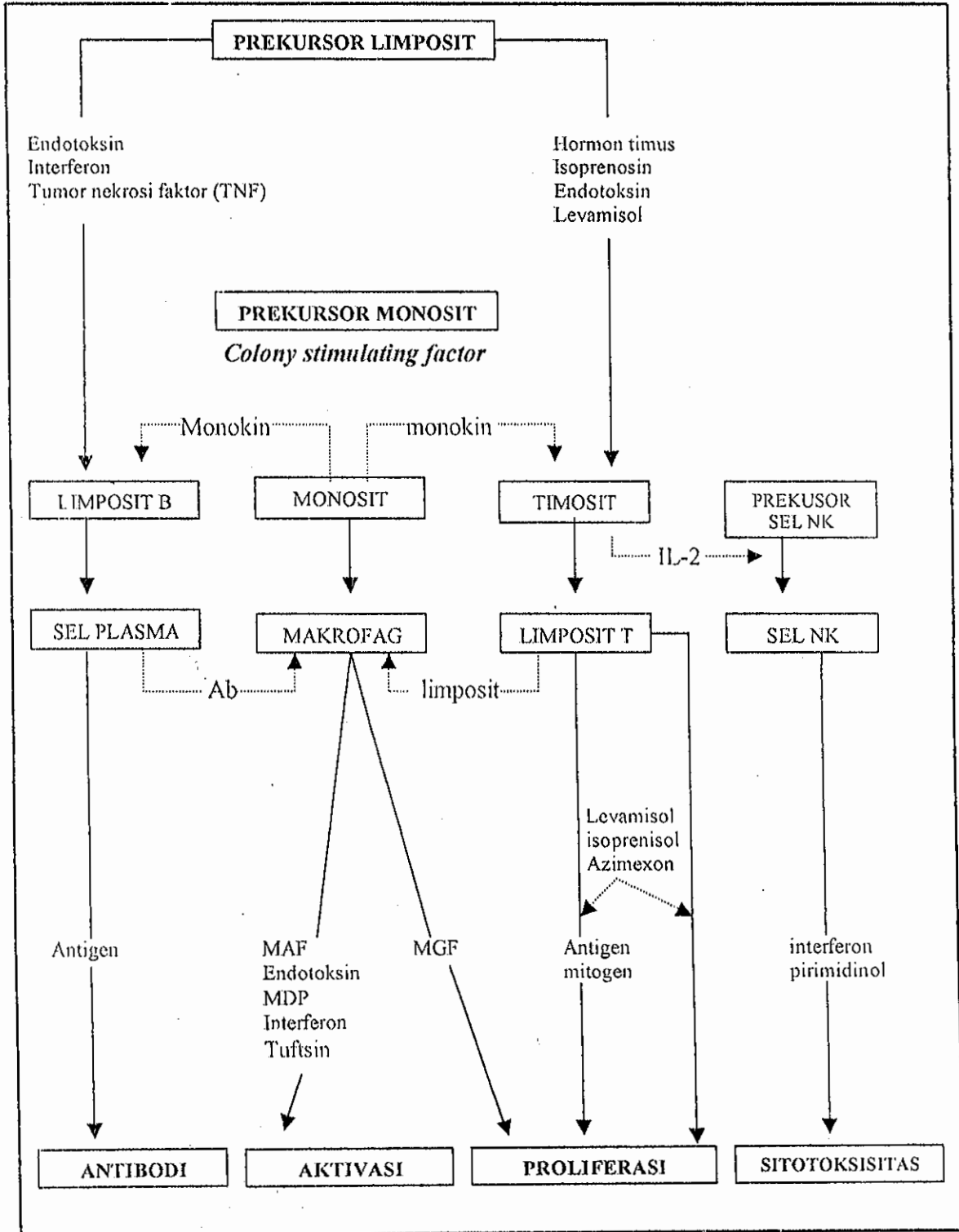
Bakteri intraseluler yang difagosit makrofag yang mungkin selamat dari fagositosis.  $CD^+$  T sel akan merespon MHC II yang berasosiasi dengan peptida antigen yang berasal dari bakteri intraseluler. Sel T ini akan memproduksi interferon gamma, yang akan menaktifkan macrophage untuk menghancurkan mikroba dalam fagosom.  $CD^8$  T sel akan merespon terhadap peptida yang berasal dari sitosol yang akan berasosiasi terhadap MHC I dan sel  $CD^8$  (CTL) tersebut akan membunuh sel yang terinfeksi tersebut. Mekanisme tersebut dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini.

Gambar 2. Mekanisme respon imun terhadap bakteri intraseluler



Pada gambar 3 ini akan diperlihatkan efek berbagai imunomodulator terhadap respon imun sebagai ringkasan.

**Gambar 3. Efek berbagai macam imunomodulator terhadap sistem imun**



## **Kesimpulan**

Dengan melihat berbagai macam jenis dan fungsi imunomodulator yang ada serta mengetahui secara tepat mekanisme respon imun terhadap bakteri intraseluler dan ekstraseluler, dapat disimpulkan jenis imunomodulator apa saja yang bisa diberikan untuk dapat mengeleminir infeksi bakteri.

Imunomodulator pada infeksi bakteri tersebut pada akhirnya akan menstimuli respon imun dengan cara merangsang produksi antibodi, aktivasi dan proliferasi sel T dan makrofag, dan aktivasi sel NK yang nantinya berfungsi sebagai sel yang dapat melisiskan sel yang terinfeksi dengan daya sitotoksitasnya untuk membunuh bakteri di dalamnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular Immunology*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997 : 341 – 360
2. Baratawidjaya KG. *Imunologi dasar*. Eds. 4<sup>th</sup>. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 2000: 246-256.
3. Roitt, I. *Essential Immunology*. 8<sup>th</sup> eds. Blackwell Scientific Publications. London. 1994 : 247 – 257.
4. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. *Mikrobiologi Kedokteran*. Jawetz, Melnick & Adelberg. Appleton & Lange, 1995 : 141 – 144.