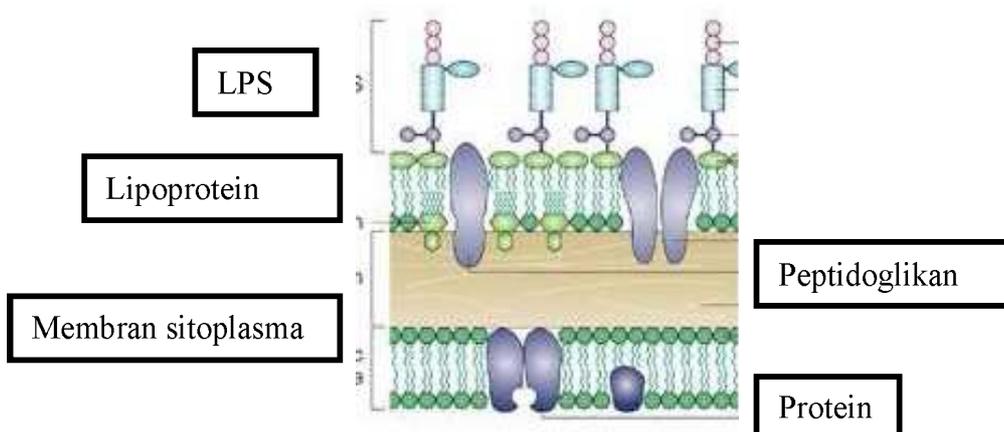


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lipopolisakarida

Endotoksin ialah lipopolisakarida (LPS) yang terdapat di membran luar bakteri gram negatif. Komposisi endotoksin terdiri atas rantai polisakarida (rantai O), yang di berbagai spesies bervariasi dan tidak toksik melapisi luar membran. Pemberian injeksi endotoksin murni atau lipid pada hewan coba dapat menimbulkan gejala syok sepsis. Beberapa mediator penyaji secara tidak langsung menyebabkan sepsis, endotoksin bakteri gram negatif mengikat larutan *LPS-binding protein* atau membran luar sel mononukleus. Pengaruh interaksi antara monosit, makrofag dan netrofil melepas mediator inflamasi seperti interleukin (IL), interferon (IF), *platelet activating factor* (PAF), dan *tumor necrosis factor*.⁴



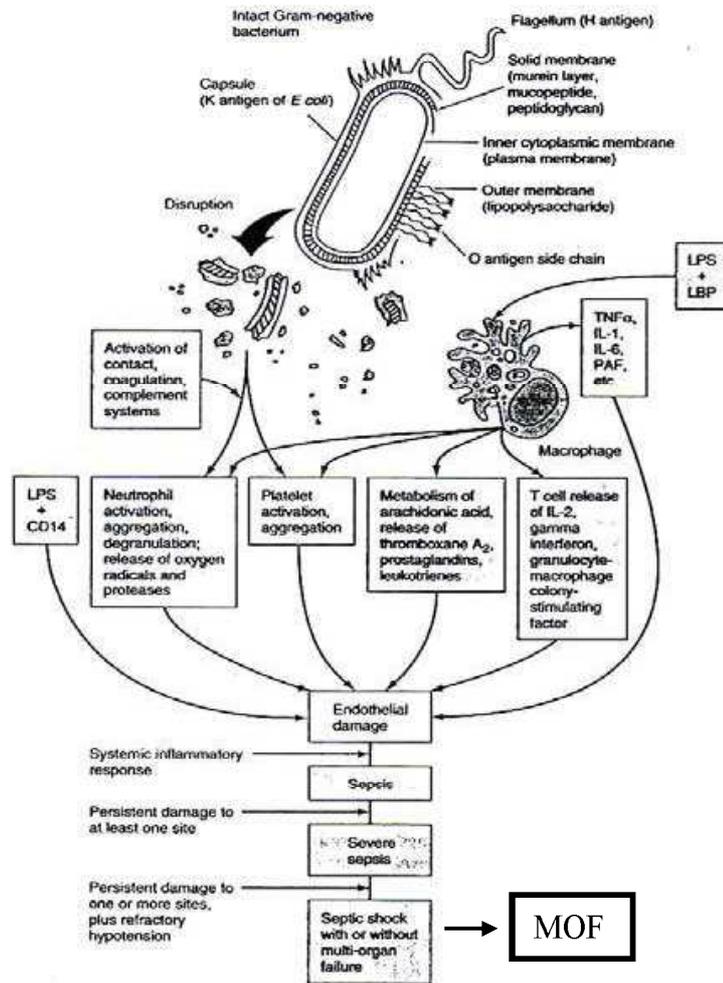
Gambar 1. Komponen membran luar gram negatif (LPS)
Dimodifikasi dari <http://textbookofbacteriology.net/structure.html>⁵

Toleransi terhadap endotoksin terjadi setelah pemberian berulang dosis kecil pada binatang dan ditandai oleh penurunan efek terhadap endotoksin dosis tinggi. Mekanisme dasar toleransi endotoksin kurang dimengerti tetapi toleransi endotoksin

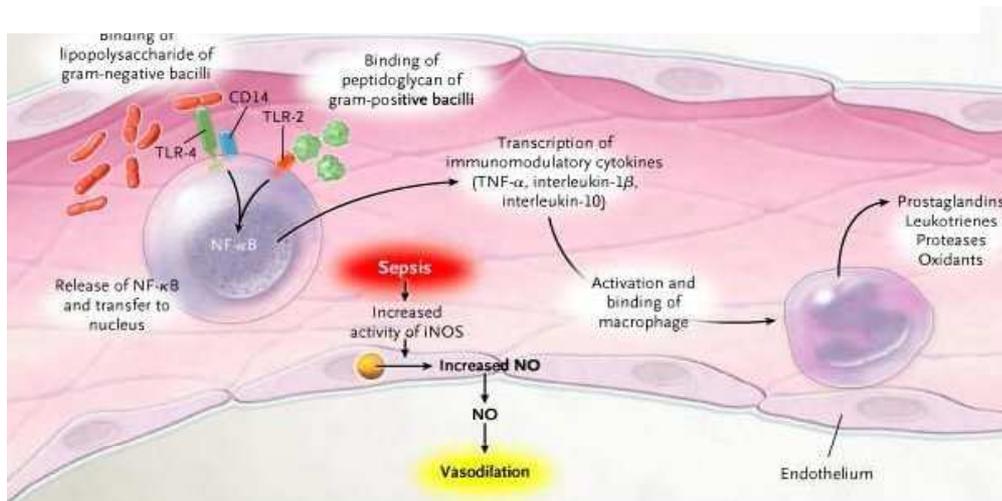
terjadi melalui dua fase. Toleransi fase awal terjadi dalam beberapa jam setelah terpapar endotoksin dan mekanismenya belum jelas. Toleransi fase lambat terjadi beberapa minggu setelah paparan awal terhadap endotoksin dan dihubungkan dengan produksi antigen-antibodi endotoksin.⁶⁻⁸

2.1.1. Hubungan LPS dengan produksi sitokin

Lipopolisakarida (LPS) merupakan faktor patogenik utama pada sepsis gram-negatif, yang ditandai dengan syok, koagulopati, dan disfungsi multiorgan. Respon terhadap paparan LPS sistemik, sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , dan interferon- γ diproduksi oleh *host*. Produksi sitokin proinflamasi dan induksi mediator yang lebih distal seperti *nitric oxide*, *platelet activation factor* (PAF), dan prostaglandin menyebabkan hipotensi, perfusi organ inadekuat, dan kematian sel yang berhubungan dengan MODS. Status proinflamasi ini didefinisikan sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Induksi sistem imunitas *innate* secara besar-besaran ini dapat dan seringkali menimbulkan efek katastrofik pada pasien dengan sindroma sepsis.^{8,11,12}



Gambar 2. Respons terhadap paparan LPS sistemik
Dimodifikasi dari Lorente AJ, Landin L, Esteban A.¹



Gambar 3. Mekanisme terjadinya sepsis oleh karena LPS
Dimodifikasi dari Jonathan Cohen.¹

2.2. Makrofag

Mekanisme pertahanan *host* terdiri dari imunitas alami dan imunitas adaptif. Imunitas alami merupakan pertahanan yang paling pertama. Komponen imunitas alami atau *innate immunity* terdiri dari barier epitel, fagosit sel NK, sistem komplemen, dll. Selain imunitas alami, juga terdapat sistem imunitas adaptif. Sistem imunitas adaptif ini terdapat dua tipe, yaitu *cell mediated immunity* dan *humoral mediated immunity*.⁵

Sistem imunitas alami yang berperan melawan mikroba yang masuk menembus epitel ialah sistem fagosit. Sistem fagosit yang bersirkulasi dalam darah terdapat dua tipe, yaitu netrofil dan monosit. Kedua sel tersebut bekerja pada tempat yang terinfeksi, dimana mereka mengenal dan mencerna mikroba.

Tipe sel kedua dalam sistem fagosit ialah sel monosit. Sel tersebut berjumlah 500 – 1000 per mm³ darah, lebih sedikit dibandingkan jumlah sel netrofil. Sel monosit mencerna mikroba dalam darah dan jaringan. Tidak seperti netrofil, monosit dapat masuk ke dalam jaringan ekstravaskuler dan bertahan di sana dalam waktu yang relatif lebih lama. Sel monosit akan berdiferensiasi menjadi sel makrofag di dalam jaringan. Sel monosit darah dan sel makrofag ialah dua sel yang sejenis, dimana kedua sel tersebut dinamakan sistem fagosit mononuklear.⁵⁻⁷

Netrofil dan monosit bermigrasi ke tempat ekstravaskuler dari infeksi dengan mengikat molekul adhesi endotel dan memproduksi kemokin untuk menghadapi mikroba. Jika mikroba infeksius menembus epitel dan masuk jaringan subepitel, makrofag mengenal mikroba dan meresponnya dengan memproduksi protein terlarut yaitu sitokin. Kedua sitokin itu ialah *tumor necrosis faktor (TNF)* dan *interleukin-1* (

IL-1), beraksi pada endotel pembuluh darah kecil pada tempat infeksi. Sitokin itu merangsang sel endotel untuk mengekspresikan dua molekul adhesi , yaitu *E-selectin* dan *P-selectin*. Netrofil dan monosit yang bersirkulasi mengekspresikan karbohidrat permukaan yang terikat lemah pada selektin. Netrofil menempel pada endotel, aliran darah mengganggu ikatan ini dan pada akhirnya leukosit berpindah ke permukaan endotel. Leukosit mengekspresikan molekul adhesi lainnya, yaitu *integrin*. *Integrin* ini mengintegrasikan sinyal ekstrinsik ke dalam perubahan sitoskeletal. Selain selektin dan *integrin*, *macrophage-derived TNF* and *IL-1* juga memproduksi kemokin. Kemokin terikat pada permukaan luminal sel endotel dan dengan pada akhirnya akan meningkatkan afinitas *integrin* leukosit terhadap ligan endotel. Bersamaan dengan itu, *TNF* dan *IL-1* beraksi pada endotel untuk merangsang ekspresi dari ligan *integrin*. Ikatan *integrin* dengan ligannya menghambat perpindahan leukosit pada endotel. Sitoskeleton leukosit ditata kembali dan sel menyebar pada permukaan endotel. Rangkaian *selectin mediated rolling*, *integrin mediated firm adhesion*, dan *chemokine mediated motility* mengakibatkan migrasi leukosit ke ekstravaskuler pada tempat infeksi dalam beberapa menit setelah infeksi. Akumulasi leukosit pada sisi infeksi, dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler dinamakan inflamasi.⁵⁻⁸

Sitokin aktifator makrofag yang poten adalah $IFN-\gamma$. Kiling terhadap bakteri menyangkut proses fagositosis dan pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Sitokin seperti $IFN-\gamma$ akan meningkatkan baik endositosis maupun fagositosis oleh monosit. Fagositosis terhadap partikel bakteri dapat ditingkatkan dengan molekul IgG atau komplemen. Setelah bakteri masuk ke dalam fagolisosom sel maka makrofag akan membunuh dengan pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)* melalui jalur

Reactive Oxygen Intermediates (ROI). Proses *killing* terhadap bakteri dibedakan menjadi 2 yaitu untuk bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Pada bakteri ekstraseluler, setelah dicerna didalam fagolisosom dengan menggunakan ROS termasuk NO, maka makrofag ini akan memproses antigen bakteri tersebut dan mengekspresikannya ke permukaan sel makrofag bersama dengan MHC II, yang selanjutnya akan dikenali oleh sel T-Helper CD4 yang akan mensekresikan IFN- γ , IFN- γ ini akan mengaktifasi proses pencernaan dalam fagolisosom makrofag. Sedangkan pada bakteri intraseluler, setelah masuk ke dalam fagolisosom bakteri ini akan masuk ke sitoplasma makrofag dan *survive* didalam APC tersebut. Bakteri akan mempengaruhi sel host untuk mensintesa protein-protein tertentu, yang merupakan antigen yang akan dipresentasikan ke permukaan makrofag bersama MHC I, MHC I ini akan dikenali oleh CD8 yang selanjutnya akan dilakukan proses *killing*.⁵

2.2.1 Fagositosis

Fagositosis merupakan proses pemasukan yang dilanjutkan dengan pencernaan seluler terhadap bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh dengan maksud mengganggu sistem homeostasis tubuh.

Proses fagositosis secara garis besar dapat dibedakan dalam 3 tahap :

1. Pengenalan dan pengikatan bahan asing.
2. Pemasukan (*ingestion*)
3. Pencernaan.

Fagositosis sebagian besar diperankan oleh makrofag sebab kemampuan fagositosisnya

jauh lebih kuat dibandingkan dengan sel fagosit yang yang lain. Segera setelah menelan bahan asing tersebut, membran makrofag akan menutup. Kemudian partikel tersebut digerakkan ke dalam sitoplasma sel dan terbentuk vakuol fagosit. Lisosom adalah kantung-kantung dengan enzim, bersatu dengan fagosom membentuk fagolisosom. Pada keadaan ini dimulailah proses pencernaan intraseluler dan pembentukan zat bakterisidal jika lisosom gagal menerima bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh. Makrofag jaringan mempunyai kemampuan serupa makrofag mobil yang mampu mengembara ke seluruh jaringan, yaitu memfagosit bahan-bahan asing yang infeksius. Jika makrofag jaringan terpapar rangsangan antigen yang sesuai, makrofag akan melepaskan diri dari jaringan sebagai makrofag mobil dan bereaksi terhadap antigen dengan memproduksi sitokin proinflamasi untuk reaksi inflamasi.⁵

Netrofil (juga disebut Leukosit polimorfonuklear) yang berjumlah 4000 – 10.000 per mm³ ialah jenis leukosit yang terbanyak di dalam darah. Dalam respon terhadap infeksi, produksi neutrofil dari sumsum tulang meningkat cepat sampai melewati angka 20.000 per mm³. Produksi dari netrofil dirangsang oleh sitokin, yaitu mediator yang diproduksi oleh berbagai macam tipe sel sebagai respon terhadap infeksi. Netrofil ialah tipe sel pertama yang merespon infeksi, baik infeksi bakteri maupun fungi. Sel netrofil mencerna mikroba dalam sirkulasi dan sel netrofil dengan cepat masuk ke dalam jaringan ekstravaskuler pada sisi infeksi, dimana sel ini juga mencerna mikroba dan mati setelah beberapa jam.⁴⁻⁵

2.2.2 Peran makrofag dalam sepsis

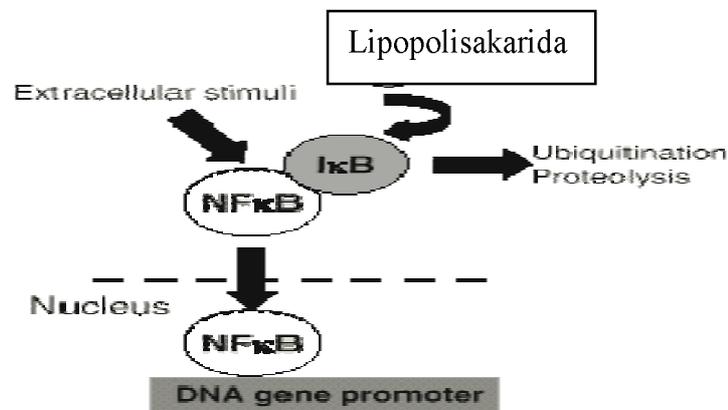
Sebagai respon terhadap mikroba, makrofag dan sel lainnya mensekresi protein yaitu sitokin yang memperantarai banyak reaksi seluler dalam imunitas alami. Sitokin ialah protein terlarut yang memperantarai imunitas dan reaksi inflamasi. Dalam imunitas alami, sumber utama dari sitokin ialah makrofag yang teraktivasi oleh adanya mikroba. Semua sitokin diproduksi dalam jumlah kecil sebagai respon terhadap stimulus eksternal, seperti mikroba. Sitokin mengikat reseptor pada sel target dengan afinitas tinggi. Sebagian besar sitokin beraksi pada sel yang memproduksinya (*autocrine actions*) atau pada sel yang berdekatan (*paracrine actions*). Dalam reaksi imun alami melawan infeksi, makrofag dapat diaktivasi dalam jumlah besar oleh sitokin yang diproduksi.⁵⁻⁸

Sitokin dari imunitas alami melayani berbagai macam fungsi dalam pertahanan tubuh. Sitokin terlibat dalam perekrutan neutrofil darah dan monosit pada tempat infeksi. Pada konsentrasi tinggi, TNF meningkatkan trombosis darah dan menurunkan tekanan darah. Selain itu, TNF juga menurunkan kontraktilitas miokardium dan mengakibatkan vasodilatasi. Penyebaran infeksi bakteri gram negatif yang berat potensial memberikan sindrom klinik yang dinamakan syok septik. Karakteristik dari syok septik ini ialah penurunan tekanan darah (syok), *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, dan gangguan metabolik.⁵

2.2.3 Hubungan produksi makrofag dengan LPS

TNF alfa dan IL-1 diproduksi dalam jumlah besar oleh lekosit mononuklear sebagai respon terhadap lipopolisakarida. TNF alfa dan IL-1 menyebabkan peningkatan

sintesis dan merangsang produksi IL-6, IL-8, dan IL-10. TNF alfa dan IL-1 menyebabkan demam, mengaktifkan penjendalan darah dan memperantarai inflamasi melalui produksi IL-8 dan dengan merangsang ekspresi dari molekul adhesi. IL-6 merangsang produksi protein fase akut dari hepar dan beraksi menghambat produksi TNF alfa dan IL-1. Ada beberapa tipe reseptor yang berbeda yang dapat ditemukan pada molekul mikroba. *Toll-like receptors* (TLRs) ialah komponen mikroba yang berbeda secara spesifik. Dalam hal ini TLRs 4 cukup esensial bagi makrofag sebagai respon terhadap lipopolisakarida / endotoksin. Pembangkitan sinyal oleh TLRs4 mengaktifkan faktor transkripsi yang dinamakan *nuclear factor kappa B* (NFkB), dimana faktor ini merangsang produksi dari sitokin, enzim, dan protein lain yang terlibat sebagai antimikroba.^{5-8,13}



Gambar 4. Mekanisme LPS mengaktifkan NFkB Dimodifikasi dari R.L.Paterson⁶

2.3. Vitamin C

Vitamin C (L-ascorbic acid, L-xyloascorbic acid, L-3-ketothreohexuronic acid lactone, vitamin antiskorbut) adalah molekul dengan 6 karbon laktone yang berasal dari glukosa dan disintesa di dalam hepar. Kebanyakan mamalia dapat

memproduksi sendiri kebutuhan vitamin C, tapi manusia tidak mampu, karena tidak memiliki enzim glutathione oksidase (GpX)¹⁰. Maka untuk memenuhi kebutuhannya akan vitamin C maka manusia harus mendapat asupan vitamin C dari makanannya. Asam askorbat pertama kali diisolasi dari buah lemon pada tahun 1932.⁵ Vitamin C terdapat dalam buah dan sayur, terutama dalam keadaan segar. Kacang – kacang, gandum, produk hewani, hampir tidak mengandung vitamin C. Vitamin C bersifat larut dalam air dan termasuk vitamin yang stabil. Perlakuan saat memasak makanan dapat merusak kandungan vitamin C dalam material makanan. Selain itu vitamin C juga mudah mengalami proses oksidasi dan sensitif terhadap cahaya. Oleh karena itu, untuk mempertahankan kadar vitamin C dalam material makanan, sangat dianjurkan dalam proses memasak dilakukan dengan cara merebus.^{9,13}

Kebutuhan vitamin C yang direkomendasikan yaitu:⁹

1. Kebutuhan minimal vitamin C dalam satu hari 100 -200 mg / hari iv
2. Pada pasien dengan konsentrasi vitamin C pada plasma rendah seperti sepsis, ARDS, HIV dan penyakit kronis lainnya dibutuhkan dosis yang lebih besar.
3. Dosis 1000 mg / hari iv merupakan dosis yang aman karena pada dosis tersebut tidak menimbulkan hiperoxaluria namun vitamin C bersifat prooksidan.

2.3.1. Fisiologi, absorpsi dan ekskresi vitamin C

Bioavailabilitas vitamin C dalam tubuh manusia, diatur oleh 3 mekanisme, yaitu pengangkutan di jaringan, absorpsi dan ekskresi. Ketiga mekanisme ini bekerja secara sinergis. Absorpsi vitamin C diatur oleh mekanisme yang tergantung pada dosis. Proses ekskresi ditentukan oleh mekanisme kerja ginjal untuk membuang askorbat yang tidak diabsorpsi.⁹

Vitamin C pada plasma darah terdapat 2 bentuk, asam askorbat dan asam dehidroaskorbat. Asam askorbat diangkut ke dalam sel oleh *Specific sodium-dependent Vitamin C Transporter 1* (SVCT1) dan *Specific sodium-dependent Vitamin C Transporter 2* (SVCT2) yang merupakan pengangkut vitamin C yang tergantung natrium. SVCT1 dan SVCT2 ditemukan hampir disemua jaringan tubuh termasuk intraperitoneal. Asam dehidroaskorbat diangkut oleh pengangkut glukosa *Glucose Transporters* (GLUT1), GLUT3, dan di dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin oleh GLUT4.¹³

Berdasarkan mekanisme pengangkutan di jaringan, absorpsi dan ekskresi ini maka Levine dkk berkesimpulan bahwa bila diberikan per oral, asam askorbat akan diabsorpsi dengan baik pada dosis rendah, dan absorpsi akan berkurang bila dosis dinaikkan. Oleh karena itu, Levine merekomendasikan untuk mengkonsumsi rata – rata 200 mg per hari. Bila asam askorbat diberikan secara intravena, mekanisme absorpsi yang terbatas menjadi tidak ada dan berakibat tingginya kadar dalam plasma. Pemberian 1,25 gr intravena, menyebabkan kadar plasma sebesar 1000 $\mu\text{mol/L}$, bila diberikan 5 – 10 gr intravena, kadar plasma mencapai 5000 $\mu\text{mol/L}$.^{9,13}

2.3.2. Efek samping vitamin C

Vitamin C dosis tinggi dapat mempengaruhi beberapa pemeriksaan laboratorium seperti kadar glukosa, asam urat, kreatinin dan fosfat anorganik serta mempengaruhi pemeriksaan darah samar pada feses, selain itu juga dapat mempengaruhi absorpsi antikoagulan, besi, vitamin B12, dan vitamin E. Efek samping sangat jarang terjadi, namun dapat berupa mual, diare, batu ginjal. Levine menyimpulkan bahwa vitamin C memiliki toksisitas minimal. Meskipun dikonsumsi dalam dosis tinggi (10.000 – 20.000 mg/hari) untuk jangka waktu yang lama, ternyata tidak menimbulkan efek samping.⁹

2.3.3. Efek vitamin C pada sepsis

Sepsis merupakan penyakit yang kompleks, dimana terjadi suatu respons sistemik yang melepaskan mediator-mediator inflamasi atau sitokin. Pelepasan mediator atau sitokin ini akan berdampak pada organ tubuh. Jika respons tubuh tidak adekuat akan menyebabkan kerusakan pada organ tubuh.^{1,2,3}

Senyawa oksigen reaktif secara biologis selalu dibentuk didalam tubuh. Radikal bebas ini berfungsi mematikan kuman. Kelebihan radikal bebas akan diredam oleh antioksidan. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan akan menimbulkan *oxydative stress*. Antioksidan merupakan suatu sistem perlindungan tubuh terhadap aktivitas radikal bebas yang dihasilkan baik secara endogen maupun eksogen yang dimiliki setiap sel normal. Antioksidan didefinisikan sebagai komponen yang meskipun terdapat dalam jumlah sangat sedikit bila dibandingkan dengan komponen yang dilindunginya dapat melindungi komponen tersebut terhadap proses

oksidasi yang mengubahnya menjadi radikal bebas.⁹⁻¹⁰ Proses ini bisa terjadi pada mitokondria (transport elektron), retikulum endoplasmik pada waktu pembentukan urat (xanthine oksidase) dan autooksidasi. Enzim lipoksigenase dan siklooksigenase dapat diaktifkan untuk merangsang pembentukan radikal bebas oksigen oleh trauma, infeksi, radiasi, toksin, iskemia.

Vitamin C merupakan oksidan yang larut dalam air (*aqueous antioxidant*), juga merupakan prooksidan. Vitamin C dapat menangkal radikal hidroksil (OH) dan sebagai donor hidrogen untuk perubahan radikal tokoferil menjadi alfa tokoferol. Asam askorbat sendiri setelah teroksidasi menjadi radikal dehidroaskorbat yang mana akan kembali menjadi asam askorbat setelah mendapat ion H⁺ dari NADH atau pembawa hidrogen lainnya.⁹⁻¹⁰

Saat sepsis radikal bebas akan meningkat dan konsentrasi vitamin C dalam plasma dan jaringan akan menurun dan injeksi vitamin C akan meningkatkan survival.¹⁰ Pemberian vitamin C pada dosis besar akan meningkatkan ekspresi dari fosfolipase A₂ dan siklooksigenase (COX)-1 sitosolik. Peningkatan ekspresi kedua enzim ini pada kaskade asam arakhidonat akan meningkatkan prostasiklin, suatu faktor vasodilatasi dan inhibitor agregasi platelet pada manusia. Enzim lipoksigenase dan siklooksigenase dapat diaktifkan untuk merangsang pembentukan radikal bebas oksigen pada kondisi iskemia. Selama kondisi iskemik, proses yang terkait dengan kalsium akan menghasilkan *reactive oxygen species (ROS)*. Selama ini telah diyakini bahwa mitokondria merupakan sumber utama pembentukan radikal bebas segera, selama dan setelah stroke. ROS dalam jumlah yang lebih banyak daripada sistem antioksidan endogen memiliki efek merugikan. Lipid, protein dan DNA banyak

terkena akibat adanya radikal bebas.¹⁵⁻¹⁶

LPS akan merangsang produk intraselular akibat *injury* jaringan. Respon ini terjadi perubahan mikrovaskular seperti menurunnya perfusi kapilar, peningkatan permeabilitas vaskular (kehilangan fungsi barrier yang ditandai dengan udem).¹³ Penyuntikan vitamin C mempunyai efek pada mikrovaskular. Sepsis terjadi peningkatan NADPH oksidase (Nox) dan menginduksi nitrit okside sintetase (iNOS) yang dapat meningkatkan reaktif oksigen spesies (ROS) dan peroksinitrit (ONOO⁻). ROS dan ONOO⁻ memperbaiki aliran darah kapiler, fungsi barrier kapiler, respon arteri untuk vasokonstriksi dan vasodilatasi. Vitamin C dan dehidroaskorbat (DHA) memasuki sel melalui sodium dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) dan glukosa transporter 1 (GLUT 1). Vitamin C intravaskular bersama ROS dan ONOO⁻ yang menstimulasi tetrahidrobiopterin (BH4) dan dependen endotelial nitritokside sintetase (eNOS) untuk meningkatkan konsentrasi nitritokside (NO)¹⁰.

2.3.4 Hubungan antara vitamin C dengan aktifitas fagositosis makrofag

Berbagai penelitian melaporkan vitamin C mampu meningkatkan respon imun tubuh. Penelitian terhadap respon fagositosis makrofag terhadap bakteri dan virus dan jamur juga sudah ada dilaporkan, tetapi yang menggunakan latex bead jarang dilaporkan. Vitamin C berpindah ke endothelial sel karena stimulasi mekanisme kalsium, tetapi pada sel normal konsentrasi vitamin C intraselular tetap lebih tinggi daripada ekstraselular¹³. Vitamin C merupakan antioksidan poten yang telah banyak terbukti mempunyai peranan meningkatkan respon imun seluler baik pada proses perlekatan (*adherence*), kemotaksis, fagositosis maupun

produksi anion superoksida dengan melalui respon proliferasi limfosit, stimulasi proses fagositosis makrofag.¹⁷ Fuente dkk (2000) telah membuktikan bahwa pada pemberian vitamin C dapat menstimulasi proses fagositosis makrofag, melalui pelepasan sitokin terutama IFN- γ , dengan cara meregulasi sistem imun sehingga terjadi perbaikan respon imun¹⁸. Respon imun terhadap LPS adalah imunitas seluler (*Cell-mediated immunity*). Reaksi yang terjadi dalam respon imun tersebut adalah: Penghancuran LPS yang difagosit oleh makrofag yang diaktifasi sitokin-sitokin yang diproduksi limfosit T, dan lisis terhadap sel yang terinfeksi oleh sel T CD 8⁺ dan sel NK. Limfosit T akan merespon LPS yang difagosit oleh makrofag yang berikatan dengan molekul MHC kelas II ke permukaan sel. Kemudian makrofag akan memproduksi IL-1 yang selanjutnya akan mengaktifkan sel B untuk menghasilkan imunoglobulin yang berperan dalam proses opsonisasi, yang meningkatkan aktifitas fagositosis. LPS akan menstimulasi makrofag untuk memproduksi IL-12 yang akan mengaktifkan sel NK, yang kemudian akan mensekresi IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag. Makrofag juga akan terstimulasi untuk memproduksi TNF- α yang akan mengaktifkan makrofag lainnya.¹⁹ Latex beads berfungsi sebagai benda asing untuk merangsang fagosit makrofag yang mudah digunakan untuk penelitian.