

PERANAN SITOKIN PADA INFEKSI MALARIA

Penulis:

Dr. dr. Istiana, M.Kes

Dr. dr. Nelly Al Audhah, M.Sc

dr. Yulia Syarifa, Sp.PD

Muhammad Dawud Ashari

Rifqi Madani



PERANAN SITOKIN PADA INFEKSI MALARIA

Penulis:

Dr. dr. Istiana, M.Kes
Dr. dr. Nelly Al Audhah, M.Sc
dr. Yulia Syarifa, Sp.PD
Muhammad Dawud Ashari
Rifqi Madani

PENERBIT:

Diterbitkan oleh: Universitas Lambung Mangkurat Press, 2023
d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM
Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM
Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123
Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin
tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - VII + 143 hal, 15,5 × 23 cm

Diterbitkan atas Universitas Lambung Mangkurat Press

KATA PENGANTAR

Buku referensi ini berisi substansi hasil penelitian tim penulis dengan judul yang sama. Buku ini merupakan pembahasan pada satu topik atau satu bidang ilmu yang disesuaikan dengan kompetensi dan kemampuan penulis dibidang kedokteran tropis, khususnya imunologi penyakit parasit. Secara teknis, buku ini disusun dan dilengkapi oleh beberapa elemen, seperti pembahasan tentang definisi sitokin terbaru, proses produksinya, peranannya dalam perkembangan penyakit, dan akhirnya membahas secara mendalam tentang peranan sitokin pada infeksi malaria dengan memuat data hasil penelitian yang telah dilakukan serta referensinya.

Penulis berharap buku ini akan memberikan manfaat untuk semua pembaca yang tertarik dengan bidang Ilmu Kedokteran Tropis khususnya Imunologi Penyakit Parasit, termasuk mahasiswa dan dosen, peneliti, atau pihak lain. Penulis menganggap buku ini masih banyak kekurangan yang perlu disempurnakan, oleh karena itu kami berharap ada kritik atau masukan agar buku ini menjadi lebih baik lagi.

Banjarmasin, September 2023

Tim Penulis

UCAPAN TERIMAKASIH

Penyusunan buku ini telah melewati proses yang cukup panjang, oleh karena itu keberhasilan dalam penyusunan buku ini bukan hanya dilakukan oleh penulis saja, namun juga berbagai pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian dan penyusunan buku ini. Beberapa nama ingin penulis sebutkan di bawah ini sebagai ungkapan rasa terima kasih yang sangat mendalam sehingga buku ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan jalan terwujudnya buku referensi ini, yaitu seluruh anggota tim penelitian baik dari dosen maupun mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, pihak pemerintah daerah atas kesediaannya menjadi tempat penelitian, pihak Universitas Lambung Mangkurat atas pembiayaan yang diberikan, serta seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Banjarmasin, september 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
UCAPAN TERIMAKASIH.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I <u>P</u> ENDAHULUAN.....	1
A. Definisi, Struktur, dan Fungsi Sitokin.....	1
B. Sekresi Sitokin	3
C. Reseptor Sitokin.....	10
D. Regulasi Sitokin	12
BAB II <u>S</u> ITOKIN PADA SISTEM IMUN BAWAAN (INNATE IMMUNITY).....	15
A. Interleukin-1 (IL-1)	16
B. Interleukin-6 (IL-6)	18
C. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)	22
D. Interferon	25
E. Interleukin-10 (IL-10).....	27
F. Interleukin-12 (IL-12).....	30
G. Interleukin-15 (IL-15).....	32
H. Interleukin-18 (IL-18).....	35
BAB III <u>S</u> ITOKIN PADA RESPON IMUN DIDAPAT (<i>ADAPTIVE IMMUNITY</i>).....	38
A. Interleukin 2 (IL-2).....	40
B. Interleukin4 (IL-4).....	45
C. Interleukin 5 (IL-5).....	48
D. Interleukin 10 (IL-10).....	52

E.	<i>Transforming growth factor beta</i> (TGF- β)	54
F.	Interferon Gamma (IFN- γ)	57
BAB IV SITOKIN DAN PENYAKIT INFEKSI PARASIT		60
A.	Aktivasi Sistem Kekebalan Oleh Infeksi Cacing Parasit	62
B.	Aktivasi Sistem Kekebalan Oleh Infeksi Protozoa.....	68
BAB V SITOKIN PADA INFEKSI MALARIA		74
A.	Malaria	74
B.	Respon Imun Terhadap Malaria	95
C.	Peran Sitokin Dalam Perlindungan terhadap Infeksi.....	96
D.	Peranan Sitokin Pada Immunopatologi Malaria	109
E.	Peranan TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β terhadap gejala demam.....	112
F.	Peranan sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β terhadap Anemia.....	118
G.	Peranan Parasitemia Terhadap Produksi Sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β	120
H.	Peran Sitokin Dalam Diagnosis Dan Prognosis Malaria ..	126
BAB VI		129
PENUTUP		129
DAFTAR PUSTAKA.....		131
GLOSARIUM.....		135
INDEX.....		138
PROFIL PENULIS		141

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jaringan sitokin. Sel B, sel T, makrofag, sel mast, neutrofil, basofil, dan eosinofil	14
Gambar 2. Profil sitokin pada infeksi cacing.....	64
Gambar 3. Profil sitokin pada infeksi protozoa	73
Gambar 4. Siklus hidup Plasmodium di dalam.....	80

BAB I

PENDAHULUAN

A. Definisi, Struktur, dan Fungsi Sitokin

Sitokin adalah molekul protein terlarut yang dikeluarkan oleh sel, dan berfungsi untuk memfasilitasi komunikasi antar sel. Nama lain sitokin adalah limfokin (sitokin yang dibuat oleh limfosit), monokin (sitokin yang dibuat oleh monosit), kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik), dan interleukin (sitokin yang dibuat oleh satu leukosit dan bekerja pada leukosit lainnya). Sitokin dapat bekerja pada sel yang mengeluarkannya (aksi autokrin), pada sel yang terdekat (aksi parakrin), atau dalam beberapa kasus pada sel yang jauh (aksi endokrin).

Sitokin merupakan molekul pensinyalan kuat yang sama pentingnya bagi kehidupan seperti hormon dan neurotransmitter. Sitokin memiliki berat molekul rendah yang diproduksi oleh banyak jenis sel, terutama sel sistem kekebalan.

Secara struktural, sitokin umumnya terdiri dari rantai polipeptida yang terlipat menjadi struktur tiga dimensi yang khas. Struktur ini dapat melibatkan domain heliks, lembaran lembar beta, loop, dan struktur ikatan disulfida yang memainkan peran penting dalam fungsi biologis sitokin.

Satu jenis sitokin dapat disekresi oleh berbagai tipe sel yang berbeda tetapi memiliki sel target yang sama (disebut redundansi). Contoh sifat redundansi ini adalah sitokin IL-2, IL-4 dan IL-5 menargetkan sel yang sama yaitu limfosit B. Ada juga sitokin tertentu yang hanya diproduksi oleh satu sel tetapi dapat bekerja pada beberapa tipe sel yang berbeda (disebut pleiotropisme), contohnya adalah IL-4 yang dihasilkan oleh sel Th, memiliki sel target yaitu limfosit B, makrofag, dan sel Th itu sendiri. Sitokin juga dapat bekerja bersama-sama untuk mengaktivasi molekul yang sama (bersifat sinergi) seperti IFN- γ dan TNF- α yang dihasilkan oleh makrofag, Bersama-sama menstimulasi Major Compatibility Complex Kelas 1 (MHC 1). Adapula sitokin yang dapat menghambat produksi sitokin lainnya (antagonis) seperti IL-10 akan menghambat produksi sitokin TNF- α .

Sitokin ditemukan pada tahun 1960-1970an, dan saat ini, lebih dari 100 protein berbeda dikenal sebagai sitokin. Molekul-molekul ini mengatur berbagai proses mulai dari pengaturan inflamasi lokal, sistemik hingga proliferasi sel, metabolisme, kemotaksis, dan perbaikan jaringan. Fungsi utama sitokin adalah untuk mengatur inflamasi, sehingga berperan penting dalam mengatur respon imun terhadap penyakit.

Secara detil fungsi sitokin adalah:

1. Menstimulasi berbagai respon sel yang terlibat dalam sistem imun dan peradangan
2. Merangsang pertumbuhan dan diferensiasi limfosit
3. Mengaktivasi berbagai sel efektor yang berbeda untuk mengeliminasi mikroba dan antigen lainnya
4. Merangsang perkembangan sel hemopoetik
5. Digunakan sebagai obat dan target antagonis spesifik dalam berbagai penyakit imun dan infeksi.

B. Sekresi Sitokin

Sekresi sitokin adalah proses di mana sitokin yang diproduksi oleh sel kekebalan atau sel non-kekebalan dilepaskan ke dalam lingkungan ekstraseluler untuk berinteraksi dengan sel-sel target. Jalur sekresi sitokin melibatkan serangkaian langkah yang kompleks dan teratur untuk memastikan pengiriman sitokin yang efektif.

Sekresi sitokin oleh sel merupakan respon terhadap cedera atau infeksi dalam tubuh. Kerusakan sel atau masuknya patogen memicu sekresi sitokin oleh sel-sel imun yang bertujuan untuk memperbaiki kerusakan atau mengeliminasi patogen tersebut. Sel pertama yang mensekresi sitokin sebagai respon terhadap sinyal patogen dan bahaya adalah sel epitel dan endotel.

Sel epitel bekerja sama dengan sistem imun bawaan untuk meningkatkan respons inflamasi yang sesuai. Sel imun bawaan mengatur respon imun terhadap adanya cedera atau infeksi dengan menghasilkan sitokin yang sesuai. Sel imun bawaan ini yaitu makrofag/monosit, sel dendritik (*Dendritic Cell /DC*), sel pembunuh alami (*Natural Killer Cell /sel NK*), sel mast, eosinofil, dan neutrofil. Sel ini bersama-sama berperan dalam mengendalikan berbagai infeksi seperti virus, bakteri, dan parasit. Sel ini juga dapat langsung mengenali patogen beserta zat toksik yang dihasilkannya melalui berbagai reseptor seperti *pattern recognition receptors* (PRRs) atau pola pengenalan reseptor dan *Toll-like receptor* (TLR). Sel imun bawaan dapat melawan patogen secara langsung dengan menghasilkan mediator sitotoksik, tetapi pada banyak kasus lebih sering dilakukan bersama dengan mekanisme lain seperti fagositosis dan pembunuhan patogen intraseluler.

Sekresi sitokin terdiri dari beberapa tahapan, yaitu produksi sitokin, Pengangkutan sitokin ke kompartemen sekresi, dan sekresi sitokin itu sendiri. Penjelasan tentang tahapan sekresi sitokin adalah sebagai berikut:

1. Produksi sitokin

Proses produksi sitokin melibatkan serangkaian tahapan yang kompleks dalam respons imun tubuh. Produksi sitokin dimulai dengan sintesis protein prekursor sitokin

dalam sitoplasma sel. Protein prekursor ini kemudian mengalami proses modifikasi post-translasi, seperti pemrosesan proteolitik dan glikosilasi, untuk menghasilkan bentuk aktif sitokin.

Berikut adalah tahapan umum dalam produksi sitokin:

1) Stimulasi sel

Produksi sitokin diawali dengan rangsangan atau stimulasi sel-sel imun oleh antigen atau agen patogen. Hal ini dapat terjadi ketika tubuh mengalami infeksi, peradangan, atau gangguan imun lainnya.

2) Aktivasi sel.

Sel imun, seperti sel T (sel Th atau sel T sitotoksik), sel B, dan makrofag, diaktifkan sebagai respons terhadap stimulasi. Aktivasi ini mengaktifkan jalur sinyal intraseluler dan menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen dalam sel.

3) Produksi sitokin:

Aktivasi sel menginduksi produksi dan sekresi sitokin. Sitokin dapat diproduksi oleh sel yang diaktifkan itu sendiri atau oleh sel lain di sekitarnya

4) Regulasi sitokin:

Proses produksi sitokin terkait erat dengan regulasi yang ketat. Sitokin juga dapat mengatur produksi dan sekresi sitokin lainnya, membentuk jaringan komunikasi kompleks dalam respons imun.

Sitokin dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh. Beberapa sumber utama sitokin meliputi:

- a. Sel T yaitu sel T helper (Th) dan sel T sitotoksik (Tc) merupakan sumber utama beberapa sitokin, termasuk sitokin Th1 (seperti IFN- γ), sitokin Th2 (seperti IL-4), dan sitokin Th17 (seperti IL-17).
- b. Sel B: merupakan sumber sitokin seperti IL-10 dan faktor pertumbuhan sel B (*B-cell growth factor*, BCGF).
- c. Makrofag: merupakan sumber utama sitokin pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan IL-1.
- d. Sel dendritik: Sel dendritik juga dapat memproduksi berbagai jenis sitokin, termasuk IL-12 yang penting untuk aktivasi sel T.
- e. Sel NK (Sel *natural killer*) merupakan sumber sitokin seperti IFN- α dan IFN- β , yang memainkan peran penting dalam respons terhadap virus.

Sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel tersebut kemudian berinteraksi dengan reseptor pada sel-sel target, baik itu sel imun lainnya atau sel non-imun seperti sel endotelium atau sel otot. Melalui tahapan ini, produksi sitokin berkontribusi pada regulasi sistem kekebalan tubuh. Sitokin memediasi respon imun, termasuk peradangan, aktivasi sel T dan sel B, koordinasi respons imun, dan pengaturan keseimbangan

imun. Dalam beberapa kasus, sitokin juga dapat diproduksi oleh sel non-imun seperti sel endotelium atau sel otot, tergantung pada kondisi dan stimulus spesifik yang diterima oleh sel-sel tersebut.

2. Pengangkutan sitokin ke kompartemen sekresi

Setelah diproduksi, sitokin harus diangkut ke kompartemen sekresi sel sebelum dilepaskan ke luar sel. Proses pengangkutan sitokin melibatkan berbagai mekanisme, termasuk pengikatan ke protein chaperone, pembentukan vesikel sekresi, dan perantara oleh molekul pengatur (Nickell & Rabouille, 2009).

Mekanisme pengangkutan sitokin melibatkan berbagai jalur komunikasi dalam tubuh untuk memfasilitasi perpindahan sitokin dari sel penghasil ke sel target. Berikut adalah beberapa mekanisme pengangkutan sitokin yang terjadi:

1) Difusi

Sitokin dapat berdifusi secara pasif melalui membran sel untuk mencapai sel target terdekat. Proses ini terjadi terutama untuk sitokin yang memiliki ukuran molekul kecil.

2) Sistem transport aktif

Beberapa sitokin memanfaatkan sistem transport aktif yang melibatkan reseptor spesifik pada permukaan sel

untuk memasuki atau meninggalkan sel. Contohnya adalah IL-2 yang menggunakan sistem transport aktif untuk memasuki sel target.

3) Transport melalui aliran darah

Sitokin yang diproduksi di satu lokasi dalam tubuh dapat diangkut melalui aliran darah untuk mencapai sel target yang berada jauh dari tempat produksi. Proses ini melibatkan pelepasan sitokin ke dalam sirkulasi darah oleh sel penghasil dan pengikatan sitokin dengan reseptor pada sel target.

4) Transport seluler

Sel imun seperti sel T, sel B, dan makrofag dapat membawa sitokin dengan mempertahankan sitokin di permukaan sel atau menyimpannya di dalam vesikel yang kemudian dilepaskan ke lingkungan sekitar. Sitokin ini kemudian dapat diambil oleh sel target yang memiliki reseptor yang sesuai.

3. Sekresi sitokin

Sekresi aktif sitokin melibatkan proses eksositosis vesikel sekresi yang mengandung sitokin aktif dari sel ke lingkungan ekstraseluler. Sitokin dilepaskan melalui pelepasan isi vesikel, yang dapat dipicu oleh berbagai rangsangan, seperti sinyal kalsium atau aktivasi reseptor permukaan sel (Gauthier & Roca-Cusachs, 2018).

Mekanisme sekresi sitokin melibatkan serangkaian proses intraseluler yang mengarah pada pelepasan sitokin dari sel penghasil ke lingkungan ekstraseluler. Berikut adalah beberapa mekanisme sekresi sitokin yang terjadi:

1) Sekresi konstitutif:

Beberapa sitokin dapat disekresikan secara konstitutif secara terus-menerus tanpa adanya stimulus eksternal yang spesifik. Mekanisme ini terjadi pada sitokin seperti IL-2 dan IL-4.

2) Sekresi terinduksi:

Sitokin disekresikan sebagai respons terhadap stimulus eksternal, seperti infeksi, peradangan, atau aktivasi sel imun lainnya. Sekresi terinduksi melibatkan perubahan intraseluler yang mengarah pada pelepasan sitokin ke lingkungan sekitarnya.

3) Sekresi eksositosis:

Salah satu mekanisme utama sekresi sitokin adalah melalui jalur eksositosis. Sitokin yang disintesis di sitoplasma sel dikemas dalam vesikel sekresi dan kemudian dilepaskan ke luar sel melalui peleburan membran vesikel dengan membran plasma. Proses ini terjadi pada berbagai jenis sel, termasuk sel T, sel B, dan makrofag.

4) Sekresi granula sitoplasma:

Beberapa sitokin seperti IFN- γ , disimpan dalam granula sitoplasma dalam bentuk tidak aktif. Ketika sel

diaktifkan, granula sitoplasma dilepaskan ke lingkungan sekitarnya sehingga memungkinkan terjadinya pelepasan sitokin.

C. Reseptor Sitokin

Setiap sitokin berikatan dengan reseptor pada permukaan sel tertentu untuk menghasilkan kaskade/tahapan pensinyalan yang mempengaruhi fungsi sel. Berikut adalah beberapa reseptor sitokin yang penting beserta mekanisme ikatannya:

1. Reseptor IL-2

IL-2 adalah sitokin yang berperan penting dalam regulasi respons imun. IL-2 berikatan dengan reseptor IL-2 (IL-2R) yang terdiri dari tiga subunit, yaitu α (IL-2R α), β (IL-2R β), dan γ (IL-2R γ). Mekanisme ikatan IL-2 dengan reseptornya melibatkan pengenalan IL-2 oleh subunit α , diikuti oleh pembentukan kompleks reseptor, dan kemudian terjadi aktivasi sinyal intraseluler. Penelitian awal tentang reseptor IL-2 dilakukan pada tahun 1980-an.

2. Reseptor *Tumor Necrosis Factor* (TNF)

TNF adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam pengaturan respons imun dan peradangan. TNF berikatan dengan dua jenis reseptor, yaitu TNF Receptor 1 (TNFR1) dan TNF Receptor 2 (TNFR2). Diawali dengan pengikatan TNF oleh reseptor,

kemudian ikatan ini akan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang terlibat dalam respon inflamasi. Studi awal mengenai reseptor TNF dilakukan pada tahun 1990-an.

3. Reseptor Interferon (IFN)

IFN adalah kelompok sitokin yang memiliki peran penting dalam perlindungan imun terhadap infeksi virus dan regulasi respons imun. IFN- α dan IFN- β berikatan dengan reseptor tipe I yang disebut IFN- α/β Receptor (IFNAR), sedangkan IFN- γ berikatan dengan reseptor tipe II yang disebut IFN- γ Receptor (IFNGR). Mekanisme ikatan IFN dengan reseptor IFN melibatkan pengenalan sitokin oleh reseptor yang mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang berperan dalam respons imun. Studi tentang reseptor IFN telah berlangsung sejak tahun 1980-an.

4. Reseptor IL-4.

IL-4 adalah sitokin yang memiliki peran penting dalam regulasi respons imun, terutama pada penyakit yang didominasi oleh produksi sel Th2 (polarisasi Th2). IL-4 berikatan dengan reseptor IL-4 (IL-4R) yang terdiri dari dua subunit, yaitu IL-4R α dan γ c (*common gamma chain*). Mekanisme ikatan IL-4 dengan reseptornya melibatkan pengenalan IL-4 oleh subunit IL-4R α , yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal intraseluler.

Penelitian awal tentang reseptor IL-4 dilakukan pada tahun 1990-an

D. Regulasi Sitokin

Jaringan sitokin merupakan suatu sistem yang kompleks, karena sitokin-sitokin akan saling berinteraksi dalam berbagai sel, jaringan dan organ tubuh untuk mengatur respons imun dan komunikasi antar sel. Regulasi jaringan sitokin sangat penting untuk mempertahankan keseimbangan dan homeostasis dalam sistem imun tubuh. Berikut ini beberapa mekanisme regulasi dalam jaringan sitokin:

1. Umpan balik negatif

Sitokin-sitokin tertentu dapat merangsang produksi sitokin lain, namun juga dapat memicu jalur umpan balik negatif untuk menghentikan atau menghambat produksinya lebih lanjut. Hal ini bertujuan untuk mencegah respons imun yang berlebihan. Contohnya, produksi IL-10 dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α

2. Regulasi oleh sel immunosupresor

Sel immunosupresor (sel penekan imun) seperti sel T regulator (Treg) dan sel B regulator (Breg) berperan dalam menghambat atau menyeimbangkan aktivasi sel-sel efektor dan produksi sitokin pro inflamasi. Mekanisme ini membantu menjaga keseimbangan antara respons imun pro-inflamasi dan anti-inflamasi.

3. Reseptor sitokin dan transduksi sinyal:

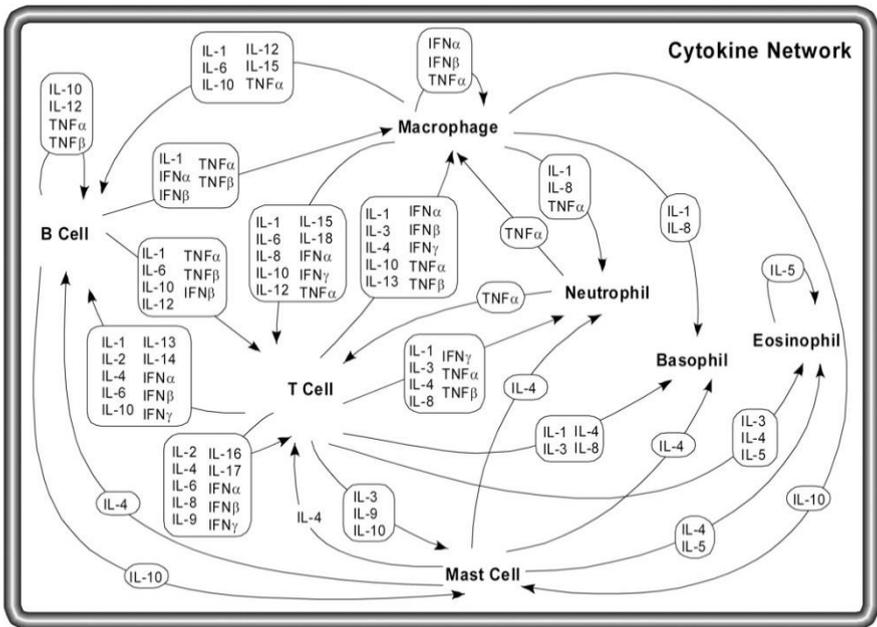
Sitokin berinteraksi dengan reseptornya pada permukaan sel target. Ikatan ini akan memicu jalur transduksi sinyal yang mengontrol produksi sitokin. Mekanisme ini dapat melibatkan berbagai molekul pengatur seperti faktor transkripsi dan kinase. Contohnya, jalur transduksi sinyal NF- κ B berperan dalam mengatur produksi berbagai sitokin pro-inflamasi.

4. Pengaturan ekspresi gen.

Sitokin juga dapat mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam produksi dan regulasi sitokin lainnya. Mekanisme ini melibatkan interaksi kompleks antara faktor transkripsi, elemen pengatur gen (*enhancer* dan *promoter*), dan modifikasi kromatin. Proses ini memungkinkan pengendalian produksi sitokin secara temporal dan spasial dalam jaringan.

5. Faktor lingkungan dan hormon:

Faktor lingkungan dan hormon juga dapat mempengaruhi regulasi sitokin dalam jaringan, seperti stres, polutan, dan paparan radiasi. Selain itu, hormon seperti kortisol dan estrogen juga memiliki efek regulasi pada produksi sitokin.



Gambar 1. Jaringan sitokin. Sel B, sel T, makrofag, sel mast, neutrofil, basofil, dan eosinofil

BAB II

SITOKIN PADA SISTEM IMUN BAWAAN (INNATE IMMUNITY)

Sel-sel seperti makrofag, sel dendritik, dan sel natural killer (sel NK), monosit, eosinophil dan basophil merupakan komponen penting dalam sistem imun bawaan. Sebagai pertahanan terdepan, sel-sel ini berperan dalam mengenali, merespons dan mengontrol invasi patogen seperti virus, jamur, bakteri dan parasit. Salah satu caranya adalah dengan melepaskan sejumlah sitokin dan kemokin untuk berkomunikasi dengan sel lain untuk mengatur respon imun yang sesuai. Beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel pada respon imun bawaan adalah TNF, IFN, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, CCL4/RANTES, dan TGF.

Sitokin yang disekresi oleh sel imun bawaan merupakan respons terhadap adanya *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs). PAMPs merupakan derivat dari mikroorganisme seperti lipopolisakarida (LPS), monomer peptidoglikan, asam teichoic, sitosin-guanin dinukleotida yang tidak termetilasi, CpG, serta RNA virus beruntai ganda. PAMPs akan dikenali oleh *Pattern Recognition Receptor* (PRR). Pengenalan ini akan memulai respon imun bawaan terhadap patogen atau benda asing dengan memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-1,

IL-6, IL-8, dan TNF- α . Sitokin ini terutama bekerja pada leukosit dan sel endotel di pembuluh darah untuk menghasilkan respon inflamasi awal. Sitokin yang diproduksi sebagai respons terhadap PRR yang mengenali asam nukleat virus, seperti IFN tipe I, berfungsi terutama menghambat replikasi virus di dalam sel inang yang terinfeksi.

A. Interleukin-1 (IL-1)

IL-1 adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik, dan beberapa jenis sel endotelial. IL-1 berperan dalam menimbulkan peradangan, sehingga memunculkan gejala klinis seperti demam. Sitokin ini mampu mengaktifkan respons imun adaptif, mengaktifkan jalur koagulasi, merangsang hati untuk menghasilkan protein fase akut, katabolisme lemak untuk konversi energi, merangsang sintesis kolagen dan kolagenase untuk pembentukan jaringan parut, merangsang sintesis faktor adhesi pada sel endotel dan leukosit untuk diapedesidasi dan mengaktifkan makrofag.

Sitokin IL-1 memiliki 3 (tiga) bentuk, yaitu IL-1 α , IL-1 β dan IL-1Ra. IL-1 α dan IL-1 β merupakan sitokin pro-inflamasi yang sangat kuat dan memiliki fungsi yang sebagian besar sama, serta sama-sama berikatan dengan reseptor IL-1 (IL-1R), akan tetapi kesamaan asam amino diantara keduanya hanya 25%. IL-1 β memiliki fungsi yang sama seperti TNF, yaitu sebagai sitokin penyebab pirogen endogen yang diproduksi dan dilepaskan pada tahap awal respons imun

terhadap infeksi, lesi, dan stres. Sel utama penghasil IL-1 β adalah monosit dan makrofag, tetapi juga disekresikan oleh sel NK, sel B, sel dendritik, fibroblas, dan sel epitel.

Selama peradangan, IL-1 β merangsang produksi protein fase akut dari hati dan bekerja pada sistem saraf pusat untuk menginduksi demam dan sekresi prostaglandin. Dalam sel mast, IL-1 β menginduksi pelepasan histamin, yang menyebabkan vasodilatasi dan peradangan lokal. Sitokin ini juga merupakan kemoatraktan untuk granulosit, meningkatkan ekspansi dan diferensiasi sel T CD4, dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel pada leukosit dan sel endotel. Selain itu, IL-1 β menambah ekspresi gen yang memproduksinya.

Untuk mengurangi kemampuan pro-inflamasi dari IL-1 α dan IL-1 β , maka sitokin IL-1Ra disekresikan, dan bersaing untuk berikatan dengan reseptor yang sama. IL-1Ra disekresikan melalui sekretori klasik, meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui. Ikatan antara IL-1Ra pada IL-1R tidak menginduksi program pensinyalan pro-inflamasi yang diinduksi oleh IL-1 α dan IL-1 β .

Sitokin IL-1 α disintesis secara de novo dalam makrofag terstimulasi, dan dapat disekresikan secara aktif ataupun dilepaskan secara pasif dari sel-sel apoptosis. Hal ini menunjukkan efek dari sitokin ini dapat bersifat intrakrin dan bertindak sebagai faktor transkripsi. IL-1 β disintesis sebagai prekursor yang harus dibelah oleh caspase-1 yang diaktifkan

oleh peradangan. Setelah aktivasi, autophagy memainkan peran utama dalam pelepasan sitokin ini.

Autophagy adalah proses yang banyak ditemukan pada eukariota di mana sitoplasma dan organel yang menyimpang atau rusak diasingkan dalam vesikel membran ganda dan dilepaskan ke dalam lisosom untuk dipecah dan akhirnya didaur ulang. Proses ini memainkan peran penting dalam adaptasi terhadap perubahan lingkungan, kelaparan, remodeling seluler selama perkembangan, dan penuaan. Autophagy ditandai dengan pembentukan vesikel membran ganda yang disebut autophagosomes, yang menangkap dan mengangkut bahan sitoplasma ke kompartemen asam dimana akan terjadi degradasi oleh enzim hidrolitik. Autophagy juga memediasi sekresi sitokin seperti IL-1 β dan IL-18.

B. Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang memiliki fungsi pro-inflamasi dan sekaligus anti-inflamasi. Sitokin ini merangsang diferensiasi sel B menjadi sel plasma, mengaktifkan sel T sitotoksik, dan mengatur homeostasis tulang. Serupa dengan TNF dan IL-1 β , IL-6 adalah pirogen endogen yang memicu demam dan produksi protein fase akut dari hati.

Sifat proinflamasi IL-6 muncul sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk infeksi, peradangan,

kerusakan jaringan, atau faktor stres. IL-6 dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk makrofag, sel dendritik, sel T, sel B, dan sel endotel. Pada keadaan normal, produksi IL-6 terbatas dan diatur dengan ketat, tetapi dalam situasi patologis, tingkat produksinya dapat meningkat secara signifikan.

Beberapa faktor dapat mempengaruhi waktu munculnya sifat proinflamasi IL-6, termasuk jenis rangsangan, keparahan kondisi, dan faktor-faktor individual. Dalam beberapa kasus, sifat proinflamasi IL-6 dapat muncul dalam hitungan menit hingga jam setelah rangsangan, sementara dalam kasus lain, waktu munculnya mungkin memakan waktu lebih lama.

Setelah diproduksi, IL-6 berperan dalam peradangan sistemik dengan mekanisme sebagai berikut:

a. Stimulasi produksi protein fase akut:

IL-6 merangsang hati untuk memproduksi protein fase akut, seperti C-reaktif protein (CRP) dan fibrinogen, yang berperan dalam respons inflamasi.

b. Pengaturan sistem kekebalan:

IL-6 berinteraksi dengan berbagai jenis sel kekebalan, termasuk sel T dan sel B, untuk mempengaruhi diferensiasi, proliferasi, dan fungsi mereka. Hal ini dapat meningkatkan respons imun terhadap infeksi atau peradangan.

c. Efek pada sistem saraf:

IL-6 dapat berinteraksi dengan sistem saraf dan mempengaruhi respons neuroendokrin, termasuk pengaturan suhu tubuh, nafsu makan, dan respons stres.

d. Aktivasi resorpsi tulang:

IL-6 dapat mempengaruhi sel osteoklas untuk meningkatkan resorpsi tulang, yang berkontribusi pada perubahan pada kondisi inflamasi atau penyakit autoimun.

Sifat proinflamasi IL-6 bermanfaat sebagai respon untuk melawan infeksi atau peradangan, tetapi peningkatan yang berlebihan dan kelainan dalam regulasi IL-6 dapat berkontribusi pada penyakit inflamasi kronis atau kondisi autoimun. Namun, dalam beberapa konteks, IL-6 juga dapat memiliki sifat antiinflamasi yang penting. Berikut adalah beberapa mekanisme sifat antiinflamasi IL-6:

1. Penghambatan TNF- α

IL-6 dapat menghambat produksi dan aktivitas TNF- α , yang merupakan sitokin proinflamasi kuat. Dengan menghambat TNF- α , IL-6 membantu mengendalikan peradangan berlebihan yang dapat terjadi dalam kondisi seperti penyakit autoimun.

2. Regulasi sitokin proinflamasi lainnya

IL-6 dapat mempengaruhi ekspresi dan fungsi sitokin lain yang terlibat dalam respons inflamasi, seperti IL-1 dan IL-17. Dalam beberapa kasus, IL-6 dapat menghambat produksi kedua sitokin ini, sehingga proses peradangan berkurang.

3. Regulasi respons imun

IL-6 dapat mempengaruhi diferensiasi dan aktivitas sel T dengan cara menginisiasi pembentukan sel T regulasi (Treg) yang memiliki sifat antiinflamasi dan dapat menekan respons imun berlebihan. IL-6 juga dapat menginduksi diferensiasi sel B menjadi sel B regulasi (Breg) yang juga berperan dalam pengendalian peradangan.

4. Efek jangka panjang pada regulasi imun

Dalam kondisi inflamasi yang berkepanjangan atau kronis, IL-6 dapat mempengaruhi reorganisasi sistem imun dan menginduksi toleransi imun. Proses ini dapat membantu menghentikan respons inflamasi yang terus menerus terjadi.

Perlu diketahui bahwa sifat antiinflamasi IL-6 bukanlah peran utamanya, dan peran ini hanya muncul dalam kondisi tertentu. Namun, pemahaman tentang sifat ini penting dalam merinci peran kompleks IL-6 dalam regulasi respons

inflamasi dan pengembangan strategi terapi yang ditargetkan pada penyakit inflamasi dan autoimun.

C. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

Tumor Necrosis Factor- α adalah salah satu sitokin utama yang terlibat dalam sistem imun dan peradangan TNF- α merupakan glikoprotein yang terdiri dari 185 asam amino. Sitokin ini bersifat pirogen kuat dan merupakan salah satu sitokin pertama yang dilepaskan sebagai respons terhadap pathogen (Beutler, 1999).

TNF- α diproduksi oleh berbagai jenis sel dalam sistem imun, termasuk sel makrofag, sel dendritik, sel NK, dan beberapa sel T. Produksi TNF- α dapat terjadi sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk infeksi bakteri, virus, jamur, dan parasit serta kerusakan jaringan.

Proses produksi TNF- α dimulai ketika sel imun teraktivasi oleh PAMPs pada patogen, seperti lipopolisakarida (LPS) pada dinding sel bakteri. Selain itu, sel imun juga dapat diaktifkan oleh molekul lain yang dilepaskan selama cedera, seperti molekul yang berasal dari jaringan terluka atau sel mati.

Aktivasi sel imun menyebabkan aktivasi jalur sinyal intraseluler, termasuk aktivasi faktor transkripsi NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Aktivasi NF- κ B menyebabkan transkripsi gen TNF- α dan sintesis prekursornya. Prekursor TNF- α kemudian diproses

dan dilepaskan ke ekstraseluler oleh enzim proteolitik yang disebut *TNF- α converting enzyme* (TACE) atau disebut juga ADAM17 (*a disintegrin and metalloproteinase 17*). TNF- α yang dilepaskan menjadi sitokin aktif yang dapat berinteraksi dengan berbagai sel target dalam sistem imun.

TNF- α memiliki peran penting dalam regulasi respons imun, peradangan, dan homeostasis seluler. Beberapa fungsi utama TNF- α adalah sebagai berikut:

1. Peradangan

TNF- α berperan dalam merangsang respons peradangan. Sitokin ini dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memfasilitasi migrasi sel imun ke area yang terinfeksi atau terluka, dan mempengaruhi ekspresi molekul adhesi untuk memudahkan interaksi sel-sel imun dengan sel target.

2. Aktivasi sel imun

TNF- α dapat mempengaruhi dan memodulasi aktivitas sel imun, termasuk peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel T, aktivasi sel NK, dan stimulasi produksi sitokin lainnya. Hal ini membantu meningkatkan respons imun terhadap patogen.

3. Efek sitotoksik:

TNF- α dapat memiliki efek sitotoksik terhadap beberapa jenis sel. Sitokin ini dapat merusak sel tumor, sel virus yang terinfeksi, dan sel abnormal lainnya

melalui mekanisme apoptosis (kematian sel terprogram).

4. Regulasi homeostasis:

TNF- α juga berperan dalam menjaga keseimbangan homeostasis seluler. Sitokin ini terlibat dalam regulasi pertumbuhan, diferensiasi, dan fungsi sel-sel normal, seperti sel hematopoietik, sel endotel, dan sel otot polos.

Pada sistem imun bawaan, TNF- α memiliki berbagai efek biologis seperti merangsang peradangan serta merangsang produksi sitokin dan molekul penanda inflamasi lainnya. TNF- α juga dapat mempengaruhi fungsi sel target seperti sel endotel, sel otot polos, dan sel tumor. Namun, produksi yang berlebihan atau kelainan dalam regulasi TNF- α dapat menyebabkan masalah kesehatan. Kelebihan TNF- α telah dikaitkan dengan penyakit inflamasi kronis, seperti rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, psoriasis, dan sepsis. Oleh karena itu, penghambatan TNF- α telah menjadi target terapi yang penting pada penyakit ini.

Sitokin TNF- α tidak hanya terlibat dalam sistem imun bawaan (*innate immunity*), tetapi juga berinteraksi dengan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Sitokin ini dapat mempengaruhi aktivasi, diferensiasi, dan fungsi sel T dan sel B, serta berpartisipasi dalam respons imun yang disesuaikan dan spesifik terhadap patogen.

Perlu diketahui bahwa sistem imun bawaan bekerja bersama dengan sistem imun adaptif (sel B dan sel T) untuk memberikan respons yang lengkap terhadap patogen. Meskipun TNF- α diproduksi dalam sistem imun bawaan, tetapi sitokin ini juga mempengaruhi dan berinteraksi dengan sel-sel dalam sistem imun adaptif untuk memodulasi respons imun yang tepat.

D. Interferon

Interferon (IFN) adalah kelompok sitokin yang dihasilkan oleh sel imun dan berperan penting dalam respons imun terhadap infeksi virus, serta pengaturan respons inflamasi dan imunitas sel tumor. Interferon memainkan peran kunci dalam sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*).

Terdapat tiga jenis utama interferon, yaitu Interferon tipe I (IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , dan IFN- ω), Interferon tipe II (IFN- γ), dan Interferon tipe III (IFN- λ). Setiap tipe interferon memiliki sifat dan fungsi yang berbeda, tetapi secara umum, mereka berkontribusi dalam perlindungan tubuh melawan infeksi virus dan pengaturan inflamasi.

Peran utama interferon adalah:

1. Respons antivirus:

Interferon tipe I (IFN- α dan IFN- β) diproduksi oleh sel dendritik plasmacytoid dan semua sel yang terinfeksi virus dan sel lain yang memberikan respon imun

bawaan terhadap virus. Mereka bekerja dengan menginduksi ekspresi gen antivirus di dalam sel-sel sekitarnya yang belum terinfeksi. Hal ini membantu menghambat replikasi virus dan mencegah penyebarannya ke sel lain yang masih sehat. IFN- α dan IFN- β juga merangsang aktivitas sel NK dan sitotoksitas sel T, yang berkontribusi pada pembersihan virus dari tubuh.

IFN tipe 1 ini juga berperan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel, dan merangsang aktivasi sel imun lainnya. Stimulus paling kuat dari jenis IFN ini adalah ikatan DNA atau RNA virus dengan reseptor seperti TLR-3, TLR-7 dan TLR-9 di membran endosomal. TLR-3 berfungsi untuk mengikat RNA virus beruntai ganda, TLR-7 mengikat RNA virus beruntai tunggal seperti virus HIV, dan TLR-9 berikatan dengan CpG DNA (dinukleotida sitosin-guanin yang tidak termetilasi) yang ditemukan dalam genom bakteri atau virus.

2. Modulasi imunitas:

Interferon tipe I dan IFN- γ mempengaruhi diferensiasi dan aktivasi sel T. Mereka meningkatkan presentasi antigen oleh sel dendritik, meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T, serta mengatur produksi dan fungsi sitokin lainnya. Interferon juga berperan dalam

regulasi keseimbangan antara respons imun pro-inflamasi dan anti-inflamasi.

3. Efek antiproliferatif:

Interferon tipe I dan IFN- γ dapat menghambat pertumbuhan sel tumor dan menginduksi apoptosis pada sel kanker. Mereka juga dapat menghambat angiogenesis, proses pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan tumor.

4. Anti-inflamasi:

Interferon tipe I dan IFN- γ berperan dalam mengatur respons inflamasi. Sitokin ini dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1, serta menghambat aktivitas sel imun yang terlibat dalam peradangan.

Interferon telah digunakan sebagai terapi untuk beberapa kondisi, termasuk infeksi virus (seperti hepatitis B dan C), kanker (seperti leukemia dan melanoma), serta beberapa kondisi autoimun (seperti multiple sclerosis). Pemberian eksogen interferon dapat membantu memperkuat respons imun tubuh dan memberikan perlindungan tambahan terhadap patogen atau sel kanker.

E. Interleukin-10 (IL-10)

Interleukin-10 (IL-10) berperan penting dalam modulasi atau pengaturan respon imun baik dalam sistem kekebalan

bawaan (innate immunity) maupun sistem kekebalan adaptif. Dalam innate immunity, IL-10 memiliki beberapa peran yang penting untuk memastikan respons imun yang tepat terhadap patogen atau bahan asing tanpa menyebabkan kerusakan yang berlebihan pada jaringan tubuh. Berikut adalah peran dan mekanisme produksi serta pensinyalannya dalam innate immunity:

Peran IL-10 dalam Innate Immunity:

a. Penghambatan Respon Inflamasi Berlebihan

IL-10 berperan dalam menghambat respon inflamasi yang berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Dalam kondisi infeksi atau cedera, sel-sel kekebalan seperti makrofag dan sel dendritik akan merespons dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi. Beberapa di antaranya adalah IL-1, IL-6, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). IL-10 bekerja dengan menghambat produksi dan aktivasi sitokin-sitokin ini, sehingga meredakan respon inflamasi yang berlebihan

b. Modulasi Aktivitas Makrofag

IL-10 dapat mengubah fungsi makrofag dari profil pro-inflamasi menjadi profil anti-inflamasi. Makrofag yang teraktivasi secara berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, namun dengan bantuan IL-10, mereka menjadi lebih mampu menangani patogen tanpa menyebabkan inflamasi yang merugikan.

c. Penghambatan Presentasi Antigen

IL-10 dapat menghambat presentasi antigen oleh sel dendritik. Presentasi antigen adalah tahap awal dalam respon imun dimana sel dendritik memperkenalkan antigen dari patogen kepada sel T untuk merangsang respon imun. Penghambatan ini membantu mencegah aktivasi berlebihan dari sel T yang dapat menyebabkan inflamasi yang berlebihan.

Proses Produksi IL-10 dalam *Innate Immunity*:

1. Makrofag dan sel dendritik yang teraktivasi oleh patogen atau stimulasi lainnya akan memproduksi IL-10 sebagai respons terhadap inflamasi.
2. Sinyal stimulasi dari patogen atau mikroba dapat merangsang produksi IL-10 secara langsung oleh sel-sel tersebut.
3. Sitokin lainnya seperti interferon-gamma (IFN- γ) dan IL-4 juga dapat mempengaruhi produksi IL-10. IFN- γ , yang merupakan sitokin pro-inflamasi, dapat merangsang produksi IL-10 sebagai mekanisme pengaturan dan pengendalian inflamasi.

Pensinyalan IL-10 dalam *Innate Immunity*:

IL-10 bekerja dengan berikatan pada reseptor spesifiknya, yang disebut IL-10 receptor (IL-10R), yang terdapat di permukaan sel target. Setelah berikatan, reseptor

IL-10R mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang menghasilkan respons seluler.

Salah satu jalur pensinyalan yang penting adalah jalur Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT). Setelah IL-10 berikatan dengan reseptor IL-10R, JAK diaktivasi dan mengfosforilasi STAT, yang kemudian berpindah ke inti sel untuk mengatur transkripsi gen dan menghasilkan efek anti-inflamasi.

Dalam kesimpulannya, IL-10 berperan penting dalam pengaturan respon imun innate immunity dengan menghambat inflamasi berlebihan dan memodulasi aktivitas sel kekebalan seperti makrofag dan sel dendritik. Proses produksi dan pensinyalannya menjadi mekanisme kunci dalam menjaga keseimbangan respon imun tubuh untuk melawan patogen tanpa menyebabkan kerusakan berlebihan pada jaringan tubuh.

F. Interleukin-12 (IL-12)

IL-12 adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. IL-12 berperan dalam mengaktifkan sel Th1 dan meningkatkan produksi IFN- γ yang penting untuk respons imun terhadap infeksi. IL-12 diproduksi terutama oleh monosit, makrofag, dan sel penyaji antigen lainnya, dan sitokin ini sangat penting untuk melawan penyakit infeksi menular dan kanker. IL-12 adalah sitokin heterodimer yang terdiri dari subunit p35 dan p40, yang bersatu setelah

sintesisnya. Penghapusan dalam gen p40 telah diamati pada pasien yang menderita koinfeksi bakteri.

IL-12 meningkatkan imunitas yang diperantarai sel melalui stimulasi sel Th1. Sitokin ini akan bersinergi dengan TNF dan sitokin proinflamasi lainnya untuk merangsang produksi IFN- γ . IL-12 juga dapat menghambat angiogenesis melalui upregulasi kemokin anti-angiogenik CXCL10 yang dimediasi IFN- γ . Keterlibatan sitokin ini dalam proses tersebut membuatnya menjadi target pada autoimun maupun kanker.

Fungsi utama dari IL-12 meliputi:

1. Pengaktifan Sel T: IL-12 berperan penting dalam mengaktifkan sel T, khususnya sel T CD4⁺ (T helper) dan sel T CD8⁺ (sel sitotoksik). Ketika terjadi infeksi, sel dendritik, makrofag, atau sel B yang terkena infeksi akan memproduksi IL-12. IL-12 ini kemudian membantu mengaktifkan sel T CD4⁺ menjadi dua sub-tipe, yaitu T helper 1 (Th1) dan T helper 17 (Th17), yang mampu mengarahkan respon imun terhadap infeksi.
2. Stimulasi Sel NK: IL-12 juga berperan dalam merangsang aktivitas sel NK (Natural Killer), yang merupakan tipe sel imun yang mengidentifikasi dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi oleh virus atau berubah menjadi sel kanker.
3. Induksi Produksi IFN- γ : IL-12 memicu produksi interferon-gamma (IFN- γ) oleh sel T dan sel NK. IFN-

γ adalah sitokin lain yang memiliki peran kunci dalam meningkatkan respon imun terhadap infeksi dan mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan patogen.

4. Promosi Respon Inflamasi: IL-12 merupakan sitokin proinflamasi, yang berarti ia berkontribusi dalam memicu peradangan untuk membantu melawan infeksi dan menyediakan lingkungan yang lebih menguntungkan bagi sel imun.

Sumber produksi IL-12 berasal dari beberapa jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh, termasuk:

1. Sel Dendritik: Sel dendritik adalah "antena" penting sistem kekebalan tubuh yang mengenali patogen dan mempresentasikan antigen kepada sel T untuk mengaktifkan respons imun.
2. Sel Makrofag: Sel makrofag adalah sel fagositik yang menelan dan menghancurkan patogen. Mereka juga memproduksi IL-12 untuk memicu respons imun.
3. Sel B: Sel B adalah sel yang memproduksi antibodi sebagai respons terhadap patogen. Mereka juga dapat berkontribusi dalam produksi IL-12.

G. Interleukin-15 (IL-15)

Interleukin-15 (IL-15) adalah sitokin yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan untuk berbagai jenis sel dalam

sistem kekebalan tubuh. Sitokin ini memiliki peran penting dalam mengatur respons imun dan merangsang pertumbuhan, diferensiasi, serta aktivasi sel-sel kekebalan tubuh, khususnya sel T dan sel alami pembunuh (NK cells). Peranan dan fungsi utama dari Interleukin-15 (IL-15) meliputi:

1. Pertumbuhan dan Proliferasi Sel T: IL-15 berperan dalam merangsang pertumbuhan dan proliferasi sel T, yang merupakan komponen penting dari sistem kekebalan tubuh. Sel T bertanggung jawab untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi oleh virus atau sel kanker. IL-15 membantu mempertahankan populasi sel T yang cukup untuk melawan infeksi.
2. Aktivasi Sel T dan NK cells: IL-15 berkontribusi dalam mengaktifkan sel T dan sel NK. Aktivasi ini memicu sel T untuk berproliferasi dan menjadi sel efektor yang siap untuk melawan infeksi. Sel NK juga diaktifkan oleh IL-15 dan menjadi lebih efisien dalam mengidentifikasi dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi.
3. Pengaturan Homeostasis Sel T: IL-15 membantu mengatur keseimbangan antara sel T efektor aktif dan sel T memori dalam sistem kekebalan tubuh. Sel T memori adalah sel-sel yang "mengingat" infeksi sebelumnya, dan keberadaan mereka penting untuk

memberikan perlindungan yang lebih cepat dan efektif dalam kasus infeksi berulang.

4. Pengaruh pada Sel-sel lain: Selain sel T dan sel NK, IL-15 juga dapat mempengaruhi sel-sel lain dalam sistem kekebalan tubuh, termasuk sel B dan sel dendritik.

Produksi IL-15 terjadi di berbagai jenis sel dalam tubuh, termasuk:

1. Sel Makrofag: Sel makrofag adalah fagosit yang menelan dan menghancurkan patogen serta sel-sel mati. Mereka juga dapat memproduksi IL-15 untuk mempengaruhi respons imun.
2. Sel Dendritik: Sel dendritik adalah sel penting dalam mengaktifkan respons imun. Mereka dapat memproduksi IL-15 untuk membantu mengaktifkan sel T dan sel NK.
3. Sel Epitel: Beberapa jenis sel epitel juga dapat memproduksi IL-15 sebagai bagian dari respons imun terhadap infeksi atau peradangan.
4. Sel Endotel: Sel endotel yang melapisi pembuluh darah juga dapat memproduksi IL-15 sebagai respons terhadap peradangan atau cedera.

IL-15 juga memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis dan fungsi jaringan normal. Namun, keberadaannya yang terlalu tinggi atau rendah dapat

menyebabkan gangguan kesehatan dan terkait dengan beberapa kondisi penyakit, termasuk penyakit autoimun dan kanker. Pengaturan yang tepat dari IL-15 adalah kunci untuk menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh dan melawan infeksi atau penyakit dengan efektif.

H. Interleukin-18 (IL-18)

Interleukin-18 (IL-18) adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam merespons infeksi dan peradangan dalam tubuh. IL-18 termasuk dalam keluarga sitokin IL-1 dan dihasilkan oleh berbagai jenis sel, terutama oleh sel dendritik, makrofag, dan sel epitel. Meskipun fakta bahwa IL-18 memberikan sinyal yang mirip dengan IL-1 β , IL-18 bukanlah pirogen, dan bahkan dapat meredakan demam yang diinduksi IL-1 β .

Fungsi utama dari Interleukin-18 (IL-18) meliputi:

1. Merangsang Respon Imun: IL-18 berfungsi sebagai stimulan kuat bagi sistem kekebalan tubuh. Ketika tubuh terpapar oleh patogen, sel dendritik dan makrofag akan memproduksi IL-18. Sitokin ini kemudian berinteraksi dengan sel-sel lain, seperti sel T dan sel NK, untuk merangsang dan meningkatkan respons imun terhadap infeksi
2. Aktivasi Sel NK: Salah satu fungsi penting dari IL-18 adalah dalam merangsang dan mengaktifkan sel NK (Natural Killer). Sel NK adalah jenis sel kekebalan yang

mampu mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus atau sel kanker. Aktivasi sel NK oleh IL-18 membantu meningkatkan efisiensi dan kecepatan dalam merespons infeksi.

3. Produksi Sitokin Proinflamasi Lainnya: IL-18 juga berkontribusi dalam merangsang produksi sitokin proinflamasi lainnya, seperti interferon-gamma (IFN- γ) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Sitokin-sitokin ini penting untuk memicu dan mempertahankan respon inflamasi dalam melawan infeksi.
4. Pengaturan Respon Th1: IL-18 berperan dalam mengarahkan sel T CD4+ (T helper) untuk menjadi subset T helper 1 (Th1). Sel Th1 berfungsi dalam melawan infeksi intraseluler, seperti infeksi virus dan bakteri intraseluler.

Sumber produksi Interleukin-18 (IL-18) berasal dari beberapa jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh, antara lain:

1. Sel Dendritik: Sel dendritik adalah sel yang penting dalam mengaktifkan respons imun. Mereka merupakan sumber utama dari produksi IL-18.
2. Sel Makrofag: Sel makrofag juga memproduksi IL-18 sebagai tanggapan terhadap infeksi atau peradangan.

3. Sel Epitel: Beberapa jenis sel epitel yang melapisi jaringan dalam tubuh juga dapat memproduksi IL-18 sebagai bagian dari respons imun.

Regulasi produksi dan aksi IL-18 penting untuk menjaga keseimbangan respon imun dalam tubuh. Kelebihan produksi IL-18 atau gangguan dalam regulasinya dapat menyebabkan peradangan berlebihan yang terkait dengan berbagai kondisi penyakit, termasuk penyakit autoimun dan inflamasi kronis. Oleh karena itu, IL-18 menjadi fokus penelitian yang terus berlanjut dalam upaya untuk memahami lebih baik peran dan potensinya dalam pengobatan penyakit.

BAB III

SITOKIN PADA RESPON IMUN DIDAPAT (*ADAPTIVE IMMUNITY*)

Sitokin pada imunitas adaptif sangat penting untuk pengembangan respon imun dan untuk aktivasi sel efektor yang berfungsi untuk menghilangkan patogen dan antigen lain karena berperan dalam komunikasi dan regulasi sel untuk mengkoordinasikan respons imun yang tepat.

Berikut adalah beberapa peranan penting sitokin dalam imunitas adaptif:

1. Aktivasi dan proliferasi sel T dan sel B: Sitokin berperan dalam mengaktivasi sel T dan sel B untuk berkembang biak dan memperbanyak diri. Hal ini penting dalam memperkuat respons imun terhadap patogen yang sedang menyerang tubuh.
2. Diferensiasi sel T: Sitokin mempengaruhi diferensiasi sel T menjadi berbagai subpopulasi sel T yang memiliki fungsi khusus. Misalnya, interleukin-2 (IL-2) menginduksi diferensiasi sel T menjadi sel T sitotoksik yang bertugas membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor.
3. Pembentukan sel memori: Sitokin berkontribusi pada pembentukan sel memori, yang memungkinkan sistem

kekebalan tubuh untuk mengingat patogen yang telah dikenali sebelumnya. Sel memori memungkinkan respons imun yang lebih cepat dan lebih kuat jika patogen yang sama datang lagi di masa depan.

4. Pengaturan produksi antibodi: Sitokin seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-6 (IL-6) mempengaruhi produksi antibodi oleh sel B. Antibodi merupakan molekul protein yang dihasilkan oleh sel B dan berfungsi untuk mengenali dan mengikat patogen agar dapat dieliminasi oleh sel-sel kekebalan lainnya.
5. Toleransi imun: Sitokin juga berperan dalam pengaturan respons imun, termasuk menekan respons imun berlebihan atau tidak diinginkan terhadap zat-zat yang tidak berbahaya, seperti alergen atau antigen dari makanan tertentu.

Sitokin memiliki peran sentral dalam mengatur dan mengkoordinasikan respon imun selama proses imunitas adaptif. Mereka memastikan bahwa sistem kekebalan tubuh bekerja secara efisien dan efektif dalam melawan patogen serta mempertahankan keseimbangan yang tepat untuk mencegah kerusakan yang disebabkan oleh respons imun yang berlebihan.

Sebagian besar imunitas adaptif diperankan oleh sitokin yang dapat diproduksi oleh subpopulasi sel Th. Berbagai jenis patogen merangsang sel T CD4⁺ naif untuk berdiferensiasi

menjadi sel efektor yang menghasilkan sitokin yang berbeda dan melakukan fungsi yang berbeda.

Sebagian besar patogen intraseluler (bakteri dan virus) menginduksi perkembangan sel Th1, yang menghasilkan IFN yang mampu mengaktifkan fagosit dan merangsang produksi antibodi opsonisasi yang meningkatkan kerja fagositosis. Parasit cacing merangsang perkembangan sel Th2, yang menghasilkan IL-4 dan IL-5. IL-4 meningkatkan produksi antibodi IgE spesifik cacing, yang melapisi parasit, dan IL-5 mengaktifkan eosinofil, yang berikatan dengan parasit yang dilapisi IgE dan menghancurkannya. Dengan demikian, sitokin yang penting untuk pengembangan dan efektivitas sistem imun adaptif meliputi: - IL-2, IL-4, IL-5, TGF β , IL-10 dan IFN- γ .

A. Interleukin 2 (IL-2)

Interleukin-2 (IL-2) adalah salah satu jenis sitokin yang berperan sangat penting dalam imunitas adaptif. IL-2 diproduksi oleh sel T, terutama oleh sel T CD4⁺ (sel Th) dan sel T CD8⁺ (sel T sitotoksik), serta beberapa sel lain seperti sel NK dan sel dendritik. Peran IL-2 dalam imunitas adaptif sangat beragam dan penting, dan di antaranya adalah sebagai berikut:

1. Aktivasi dan Proliferasi Sel T

IL-2 berfungsi sebagai faktor pertumbuhan (growth factor) untuk sel T, yang berarti bahwa IL-2

merangsang aktivasi dan proliferasi sel T. Setelah sel T mengenali antigen yang spesifik, mereka membutuhkan sinyal tambahan untuk berkembang biak dan menjadi efektif dalam melawan patogen. IL-2 berperan krusial dalam proses ini, karena membantu mengaktifkan sel T yang telah mengenali antigen dan mendorong mereka untuk memperbanyak diri.

2. Diferensiasi Sel T Sitotoksik

IL-2 berperan dalam diferensiasi sel T CD8⁺ menjadi sel T sitotoksik (CTLs atau *cytotoxic T lymphocytes*). Sel T sitotoksik adalah jenis sel T yang memiliki kemampuan untuk mengenali dan membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor. IL-2 membantu mentransformasi sel T CD8⁺ menjadi CTL yang aktif dan efisien dalam menghancurkan sel yang terinfeksi.

3. Pengembangan Sel Memori

IL-2 juga berperan dalam pembentukan sel memori. Sel memori adalah sel T yang dihasilkan setelah respon imun awal terhadap antigen. Mereka memiliki kemampuan untuk "mengingat" antigen yang telah dihadapi sebelumnya, sehingga jika antigen tersebut muncul kembali di masa depan, respon imun akan lebih cepat dan lebih kuat. IL-2 membantu dalam pembentukan dan pemeliharaan sel memori, yang menjadi penting dalam memberikan kekebalan jangka panjang terhadap patogen.

4. Regulasi Respons Imun

IL-2 berperan dalam mengatur keseimbangan antara respons imun yang berlebihan dan toleransi imun. Jika terlalu banyak IL-2, hal ini dapat menyebabkan respons imun berlebihan, yang pada gilirannya dapat menyebabkan penyakit autoimun. Sebaliknya, jika terlalu sedikit IL-2, respons imun dapat menjadi lemah, dan tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi.

5. Terapi Kanker dan Transplantasi

IL-2 telah digunakan dalam terapi kanker dan transplantasi organ sebagai terapi imunomodulator. Penggunaan IL-2 sebagai terapi kanker bertujuan untuk meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker, sementara dalam transplantasi, IL-2 digunakan untuk menghambat respons imun untuk mencegah penolakan organ transplantasi.

Mekanisme kerja Interleukin-2 (IL-2) dalam imunitas adaptif melibatkan serangkaian langkah yang kompleks dan penting untuk mengatur dan mengaktifkan respons imun tubuh terhadap patogen. Berikut adalah mekanisme kerja IL-2 dalam imunitas adaptif:

1. Pengenalan Antigen:

Mekanisme kerja IL-2 dimulai dengan pengenalan antigen oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh, terutama oleh sel T. Sel T adalah jenis sel yang memiliki

kemampuan untuk mengenali bagian-bagian tertentu dari patogen yang disebut antigen. Ketika sel T mengenali antigen yang spesifik, mereka aktifkan mekanisme respon imun.

2. Aktivasi Sel T

Setelah sel T mengenali antigen, mereka memerlukan sinyal tambahan untuk menjadi aktif dan berfungsi dengan baik. Inilah peran penting IL-2. Sel-sel T yang telah mengenali antigen akan melepaskan IL-2, dan IL-2 ini berinteraksi dengan reseptor IL-2 yang terdapat di permukaan sel T, mengaktifasi sel T tersebut.

3. Proliferasi Sel T

Aktivasi reseptor IL-2 pada sel T memicu respons pertumbuhan seluler. Dalam hal ini, IL-2 bertindak sebagai faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang memicu proliferasi atau pembelahan sel T yang telah diaktifkan. Dengan memperbanyak diri, jumlah sel T yang dapat mengenali dan merespons patogen meningkat, meningkatkan kemampuan sistem kekebalan untuk melawan infeksi.

4. Diferensiasi Sel T Sitotoksik

Selain memicu proliferasi, IL-2 juga berperan dalam diferensiasi sel T. IL-2 membantu mentransformasi sel T CD8⁺ (sel T sitotoksik) menjadi CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) yang aktif dan efisien dalam mengenali

dan membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor.

5. Pembentukan Sel Memori

Salah satu peran penting IL-2 adalah dalam pembentukan sel memori. Setelah infeksi diatasi, sejumlah sel T yang diaktifkan akan menjadi sel memori. Sel memori adalah sel T yang dapat "mengingat" antigen yang telah dihadapi sebelumnya. IL-2 membantu dalam pembentukan dan pemeliharaan sel memori, yang memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk memberikan respons yang lebih cepat dan lebih kuat jika patogen yang sama muncul lagi di masa depan.

6. Regulasi Respons Imun

Selain berperan dalam mengaktifkan dan memperkuat respon imun, IL-2 juga terlibat dalam regulasi respons imun. Konsentrasi IL-2 yang tepat mengatur keseimbangan antara respons imun yang berlebihan dan toleransi imun. Terlalu banyak IL-2 dapat menyebabkan respons imun berlebihan, yang dapat menyebabkan penyakit autoimun, sementara terlalu sedikit IL-2 dapat melemahkan respons imun, meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.

B. Interleukin4 (IL-4)

Interleukin-4 (IL-4) adalah salah satu jenis sitokin yang berperan penting dalam sistem imun adaptif. IL-4 diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel T CD4+ (sel Th), sel T CD8+ (sel T sitotoksik), sel mast, dan sel basofil. Produksi IL-4 diatur oleh aktivasi sel-sel tersebut melalui berbagai sinyal dan mekanisme.

IL-4 bekerja pada sel B, sel T, makrofag, sel endotel, fibroblas, dan sel mast. IL-4 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B, dan dapat menginduksi diferensiasi sel B untuk memproduksi IgE dan oleh karena itu, IL-4 ini sangat penting dalam pengembangan reaksi alergi. IL-4 meningkatkan perkembangan sel T sitotoksik dari sel T naif, membuat sel Th tumbuh tanpa adanya IL-2 dan menstimulasi pertumbuhan timosit, granulosit, dan sel mast janin. IL-4 juga memiliki efek kompleks pada makrofag yang menyebabkan penurunan sekresi IL-1, IL-6, dan TNF- α oleh monosit, sehingga meningkatkan ekspresi MHC kelas II, kemampuan APC, dan aktivitas sitotoksiknya (Tizard.R, 1998).

Mekanisme produksi IL-4:

1. Pengenalan Antigen

Mekanisme produksi IL-4 dimulai dengan pengenalan antigen oleh sel T CD4+ atau sel B. Sel-sel ini berfungsi sebagai pemroses utama dalam sistem imun adaptif

dan bertugas mengenali antigen dari patogen atau zat asing lainnya.

2. Aktivasi Sel T CD4+

Jika sel T CD4+ mengenali antigen yang spesifik, mereka akan menjadi aktif. Aktivasi ini melibatkan interaksi antara reseptor sel T dengan molekul MHC yang mempresentasikan antigen pada permukaan sel.

3. Aktivasi Sel B

Sel T CD4+ yang telah diaktifkan kemudian dapat berinteraksi dengan sel B melalui molekul reseptor dan berbagai sitokin, termasuk IL-4.

4. Produksi IL-4

Interaksi antara sel T CD4+ dan sel B, serta sinyal dari sel-sel lain dalam lingkungan mikro, merangsang produksi IL-4. Sel T CD4+ adalah salah satu produsen utama IL-4, tetapi sel mast, sel basofil, dan sel T CD8+ juga dapat berkontribusi pada produksinya.

Peran IL-4 dalam sistem imun adaptif:

1. Stimulasi Diferensiasi Sel B

Salah satu peran utama IL-4 adalah dalam stimulasi diferensiasi sel B. Setelah sel B diaktifkan oleh antigen yang tepat dan interaksi dengan sel T CD4+, IL-4 membantu dalam mengarahkan sel B untuk menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Antibodi merupakan senjata penting dalam melawan infeksi

karena dapat mengikat dan menghancurkan patogen, atau membantu sel-sel kekebalan lainnya untuk melakukannya.

2. Perubahan Isotipe Antibodi

IL-4 juga mempengaruhi perubahan isotipe antibodi yang diproduksi oleh sel B. Isotipe adalah variasi dari bagian konstan dari molekul antibodi yang mempengaruhi fungsi dan distribusi mereka dalam tubuh. IL-4 mendorong sel B untuk memproduksi isotipe IgE dan IgG1, yang berperan dalam respons alergi dan melawan infeksi parasit, masing-masing.

3. Dukungan Respon Imun Tipe 2

IL-4 termasuk dalam kelompok sitokin yang memicu respons imun tipe 2. Respons imun tipe 2 melibatkan produksi antibodi dan aktivitas sel T pembantu yang bertujuan untuk melawan infeksi parasit dan merespons alergen. IL-4 berperan dalam mengaktifkan dan mengkoordinasikan sel-sel yang terlibat dalam respons imun tipe 2.

4. Regulasi Keseimbangan Respons Imun

Seperti sitokin lainnya, IL-4 juga berperan dalam mengatur keseimbangan respons imun dan mencegah respons imun yang berlebihan atau tidak diinginkan terhadap zat-zat yang tidak berbahaya, seperti alergen atau antigen dari makanan tertentu.

Secara keseluruhan, interleukin-4 (IL-4) merupakan sitokin kunci dalam imunitas adaptif yang berperan dalam mengatur respons imun terhadap infeksi, khususnya dalam merangsang produksi antibodi oleh sel B dan mengarahkan sel B untuk memproduksi isotipe antibodi yang tepat sesuai dengan jenis patogen yang dihadapi.

C. Interleukin 5 (IL-5)

Interleukin-5 (IL-5) adalah sitokin yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh, terutama dalam pengaturan respon imun terhadap parasit dan patogen lain yang melibatkan respons imun tipe 2. IL-5 diproduksi oleh sel-sel T CD4⁺ (sel Th) dan sel-sel mast, serta beberapa sel lainnya, terutama sel-sel yang terlibat dalam respons alergi dan imunologi terhadap parasit.

Proses produksi IL-5 melibatkan beberapa langkah dan regulasi yang melibatkan berbagai sel dan sinyal. Berikut adalah gambaran tentang bagaimana IL-5 diproduksi:

1. Pengenalan Antigen

Mekanisme produksi IL-5 dimulai dengan pengenalan antigen oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh, terutama sel T CD4⁺. Sel T CD4⁺ memiliki reseptor yang dapat mengenali antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik atau makrofag.

2. Aktivasi Sel T CD4+

Setelah mengenali antigen yang spesifik, sel T CD4+ menjadi aktif. Aktivasi ini melibatkan interaksi antara reseptor sel T dan antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC pada permukaan sel dendritik atau makrofag.

3. Diferensiasi ke Sel Th2

Sel T CD4+ yang telah diaktifkan dapat mengalami diferensiasi menjadi sel Th2. Diferensiasi ini dipicu oleh sinyal sitokin, terutama interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-2 (IL-2), yang dihasilkan oleh sel-sel lain dalam lingkungan mikro.

4. Produksi IL-5 oleh Sel Th2

Sel Th2 yang telah diferensiasi menjadi produsen utama IL-5. Th2 merespon sinyal sitokin seperti IL-4 dan IL-2 untuk memicu produksi IL-5. Selain Th2, sel mast juga dapat berkontribusi pada produksi IL-5.

Peran IL-5 dalam sistem imun adaptif:

1. Stimulasi Diferensiasi dan Aktivasi Sel Eosinofil

Salah satu peran utama IL-5 adalah dalam stimulasi diferensiasi dan aktivasi sel eosinofil. Eosinofil adalah jenis sel darah putih yang berperan dalam melawan infeksi parasit dan berpartisipasi dalam respons alergi. IL-5 merangsang pembentukan dan pelepasan eosinofil dari sumsum tulang dan aktivasi mereka, yang

berkontribusi pada melawan infeksi parasit dan respons alergi.

2. Peningkatan Produksi Antibodi IgA

IL-5 juga dapat mempengaruhi produksi antibodi kelas IgA oleh sel plasma. IgA adalah jenis antibodi yang berperan dalam melindungi selaput lendir di saluran pencernaan, pernapasan, dan saluran kemih dari infeksi.

3. Regulasi Respon Imun Tipe 2

IL-5 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mengatur respon imun tipe 2. Respon imun tipe 2 melibatkan produksi antibodi dan aktivasi sel-sel seperti eosinofil, basofil, dan sel mast. Respon ini bertujuan untuk melawan infeksi parasit dan merespons alergen.

Interleukin-5 (IL-5) bekerja pada beberapa jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh. Berikut adalah beberapa sel di mana IL-5 berperan:

1. Eosinofil: Eosinofil adalah jenis sel darah putih yang memiliki peran khusus dalam melawan infeksi parasit dan berpartisipasi dalam respons alergi. IL-5 merupakan sitokin kunci yang berperan dalam aktivasi dan proliferasi eosinofil. IL-5 merangsang pembentukan dan pelepasan eosinofil dari sumsum tulang dan mempengaruhi fungsi serta aktivitas

mereka untuk melawan patogen parasit dan berkontribusi dalam merespons alergen.

2. Sel Plasma: Sel plasma adalah sel yang menghasilkan antibodi (imunoglobulin) untuk melawan infeksi dan membantu dalam respon imun. IL-5 berperan dalam meningkatkan produksi antibodi kelas IgA oleh sel plasma. Antibodi IgA berperan penting dalam melindungi selaput lendir di saluran pencernaan, saluran pernapasan, dan saluran kemih dari infeksi.
3. Sel Th2: Sel Th2 adalah subpopulasi sel T CD4+ yang diaktifkan oleh antigen dan diferensiasi menjadi sel T helper yang menghasilkan sitokin-sitokin tipe 2, termasuk IL-5. IL-5 diproduksi oleh sel Th2 dan berperan dalam mengatur respon imun tipe 2, yang melibatkan aktivasi eosinofil, produksi antibodi IgA, dan respon imun terhadap alergen dan infeksi parasit.
4. Sel Mast: Sel mast adalah jenis sel kekebalan tubuh yang memiliki peran penting dalam respons alergi dan pertahanan terhadap parasit. IL-5 juga dapat berperan dalam aktivasi dan fungsi sel mast, yang berkontribusi pada respons alergi dan mekanisme imun terhadap parasit.

Secara keseluruhan, interleukin-5 (IL-5) berperan kunci dalam pengaturan respon imun tipe 2, yang melibatkan aktivasi eosinofil dan produksi antibodi IgA. Dengan cara ini,

IL-5 membantu melawan infeksi parasit dan berkontribusi pada respons imun terhadap alergen dan kondisi yang melibatkan mekanisme imun tipe 2.

D. Interleukin 10 (IL-10)

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi yang berperan penting dalam pengaturan respon imun adaptif. IL-10 diproduksi oleh berbagai jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh, termasuk sel T CD4⁺ (sel T pembantu), sel T CD8⁺ (sel T sitotoksik), sel B, sel makrofag, dan sel dendritik. Peran utama IL-10 adalah untuk menghambat dan mengatur respons imun adaptif, dengan beberapa mekanisme yang berguna bagi tubuh.

Berikut adalah beberapa peran penting IL-10 dalam respon imun adaptif:

1. Penghambatan Respon Inflamasi Berlebihan

Salah satu peran utama IL-10 adalah untuk menghambat respon inflamasi berlebihan dalam tubuh. Inflamasi adalah respons alami tubuh terhadap cedera atau infeksi, tetapi jika tidak diatur dengan baik, inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan penyakit autoimun. IL-10 menekan produksi sitokin pro-inflamasi dan mencegah aktivasi berlebihan sel-sel kekebalan yang dapat menyebabkan inflamasi.

2. Supresi Respon Th1 dan Th17

IL-10 berperan dalam menghambat respon Th1 dan Th17. Respon Th1 dan Th17 adalah tipe respon imun adaptif yang berperan dalam melawan infeksi intraselular dan infeksi bakteri. Namun, jika respon ini berlebihan atau tidak terkendali, dapat menyebabkan kerusakan jaringan. IL-10 membantu dalam menghambat aktivasi dan proliferasi sel-sel Th1 dan Th17 untuk mencegah respon imun berlebihan.

3. Penguatan Respon Th2

Meskipun IL-10 menghambat respon Th1 dan Th17, sitokin ini memiliki efek penguatan pada respon Th2. Respon Th2 melibatkan produksi sitokin tipe 2 seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-5 (IL-5), yang berperan dalam melawan infeksi parasit dan merespons alergen. IL-10 meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T helper tipe 2 (Th2), yang memperkuat respon Th2 yang penting dalam melawan parasit dan alergi.

4. Supresi Respon Sel T Sitotoksik

Selain mengatur respon sel Th, IL-10 juga dapat menghambat aktivasi sel T sitotoksik (CD8+). Respon sel T sitotoksik adalah bagian dari respon imun adaptif yang bertujuan untuk mengenali dan membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor. Supresi respon sel T sitotoksik oleh IL-10 membantu mencegah kerusakan

jaringan yang disebabkan oleh respon imun berlebihan.

Secara keseluruhan, peranan interleukin-10 (IL-10) dalam respon imun adaptif adalah untuk mengatur dan mengendalikan respon kekebalan tubuh. IL-10 berperan dalam menghambat respon inflamasi berlebihan, menghambat respon Th1 dan Th17 yang berlebihan, serta menguatkan respon Th2 yang berperan dalam melawan infeksi parasit dan merespons alergen. Peran ini membantu menjaga keseimbangan dan menghindari respons imun yang berlebihan atau merugikan tubuh.

E. *Transforming growth factor beta* (TGF- β)

Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) adalah salah satu jenis sitokin yang berperan penting dalam imunitas adaptif. TGF- β memiliki beragam efek pada berbagai sel dan berfungsi sebagai regulator sentral dalam respons imun. Produksi TGF- β dapat dilakukan oleh berbagai jenis sel, termasuk sel T, sel B, sel dendritik, makrofag, dan sel epitel. Peran TGF- β dalam Imunitas Adaptif:

1. Pengaturan Diferensiasi Sel T

TGF- β berperan dalam mengatur diferensiasi sel T menjadi berbagai subpopulasi sel T. TGF- β berkolaborasi dengan interleukin-6 (IL-6) untuk mengarahkan sel T CD4⁺ (sel T pembantu) untuk

mengalami diferensiasi menjadi sel T regulator (Treg). Sel Treg memiliki peran penting dalam mengendalikan respon imun dan menjaga toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya.

2. Penghambatan Proliferasi Sel T

TGF- β memiliki efek immunosupresif, yang berarti ia dapat menghambat proliferasi sel T dan mengurangi aktivasi sel T yang merugikan. Ini membantu dalam mengontrol respon imun yang berlebihan atau merusak.

3. Pengaturan Diferensiasi Sel B

Selain mengatur sel T, TGF- β juga mempengaruhi diferensiasi sel B. Sitokin ini mendukung diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Oleh karena itu, TGF- β berkontribusi pada produksi antibodi dalam imunitas adaptif.

4. Modulasi Respon Imun Anti-Inflamasi

TGF- β berperan dalam mengarahkan respon imun ke arah anti-inflamasi. Sitokin ini menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interferon-gamma (IFN- γ) dan interleukin-1 (IL-1), serta merangsang produksi sitokin anti-inflamasi, seperti interleukin-10 (IL-10). Dengan demikian, TGF- β membantu mengendalikan inflamasi dan mencegah kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respon inflamasi berlebihan.

5. Peran dalam Proses Proliferasi dan Perbaikan Jaringan
TGF- β berperan dalam proses proliferasi dan perbaikan jaringan. Sitokin ini merangsang produksi matriks ekstraseluler dan mempromosikan proliferasi sel-sel jaringan, yang mendukung proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan.

Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) merupakan sitokin multifungsi yang berperan penting dalam mengatur respon imun adaptif. TGF- β berpartisipasi dalam diferensiasi sel T dan sel B, menghambat proliferasi dan aktivasi sel T yang berlebihan, serta berperan dalam pengaturan respons imun yang bersifat anti-inflamasi. Efek TGF- β dalam imunitas adaptif membantu menjaga keseimbangan dan koordinasi respon imun tubuh untuk melawan infeksi dan menjaga kesehatan jaringan.

Beberapa sel T regulator menghasilkan TGF- β , bersama dengan IL-10, yang sama-sama memiliki aktivitas immunosupresif. TGF- β juga bekerja pada sel lain, seperti neutrofil dan sel endotel, yang bertujuan untuk menghambat efek sitokin pro-inflamasi. TGF- β juga merangsang produksi antibodi IgA dengan menginduksi sel B untuk beralih ke isotipe ini. TGF- β menyebabkan sintesis protein matriks ekstraseluler seperti kolagen, enzim pengubah matriks seperti matrix metalloproteinases, dan reseptor seluler untuk protein matriks seperti integrin. Proses ini dapat meningkatkan

perbaikan jaringan setelah reaksi imun dan inflamasi lokal telah dikendalikan (Abbas dan Lichtman, 2003).

F. Interferon Gamma (IFN- γ)

Interferon-gamma (IFN- γ) adalah sitokin larut terdimerisasi yang merupakan satu-satunya anggota kelas interferon tipe II. IFN- γ adalah sitokin yang sangat penting untuk kekebalan bawaan dan adaptif terhadap infeksi virus dan bakteri intraseluler serta untuk pengendalian tumor. Peran IFN- γ dalam sistem imunitas sebagian berasal dari kemampuannya menghambat replikasi virus secara langsung dan berperan penting pada stimulasi dan modulator imunitas. IFN- γ diproduksi terutama oleh sel NK dan sel *natural killer* T (NKT) sebagai bagian dari respon imun bawaan, dan oleh sel T CD4+ dan sel T CD8+.setelah imunitas adaptif berkembang (Asirvatham, dkk, 2008).

Peran Interferon Gamma pada Sistem Imun Adaptif:

1. Stimulasi Sel T

IFN- γ berperan sebagai kunci dalam mengatur sistem kekebalan adaptif, terutama karena kemampuannya untuk mempengaruhi dan merangsang sel T. Sitokin ini berfungsi sebagai sinyal yang mengarahkan sel T untuk berkembang menjadi bentuk yang lebih efektif dalam mengenali dan menghancurkan patogen seperti virus, bakteri, dan sel tumor.

2. Aktivasi Makrofag

IFN- γ juga berperan dalam aktivasi makrofag. Makrofag adalah sel fagositik yang bertugas mengenali, menangkap, dan menghancurkan patogen. IFN- γ merangsang makrofag untuk lebih agresif dalam melawan infeksi dan meningkatkan kemampuannya dalam menghancurkan mikroorganisme yang dihadapinya.

3. Meningkatkan Ekspresi MHC (*Major Histocompatibility Complex*)

IFN- γ mendorong sel-sel yang terinfeksi untuk meningkatkan ekspresi MHC di permukaannya. MHC adalah molekul yang berfungsi untuk menyajikan fragmen fragmen patogen kepada sel T, memungkinkan sel T untuk mengenali dan merespons patogen secara lebih efektif.

4. Regulasi Respon Imun Th1

IFN- γ adalah sitokin yang merupakan marka khas respon imun Th1. Th1 adalah salah satu tipe sel T pembantu yang bertanggung jawab untuk merangsang respon imun seluler. IFN- γ mendukung diferensiasi dan aktivasi sel Th1, yang pada gilirannya akan merangsang produksi lebih banyak IFN- γ dan mengkoordinasikan respon imun seluler.

5. Melawan Infeksi Virus

IFN- γ memiliki peran penting dalam melawan infeksi virus. Sitokin ini memicu respon anti-virus yang kuat dalam sel-sel yang terinfeksi, membantu menghambat replikasi virus dan mencegah penyebaran lebih lanjut dari infeksi.

Salah satu hasil aktivasi IFN- γ pada fagosit adalah produksi TNF- α dan selanjutnya meregulasi produksi IL-12 (Al-Muhsen dan Casanova, 2008). Sifat anti virus dari IFN- γ muncul karena sitokin ini mampu mengubah transkripsi hingga 30 gen yang menghasilkan berbagai respons fisiologis dan seluler. Efek dari perubahan ini adalah meningkatkan aktivitas sel NK, meningkatkan presentasi antigen dan aktivitas lisosom makrofag, meningkatkan diferensiasi Th1 dengan mengatur faktor transkripsi, yang pada akhirnya mengarah ke imunitas seluler. Juga mampu menyebabkan sel normal meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I serta MHC kelas II pada sel penyaji antigen secara khusus melalui induksi gen pengolah antigen, serta meningkatkan adhesi dan pengikatan yang diperlukan untuk migrasi leukosit.

BAB IV

SITOKIN DAN PENYAKIT INFEKSI PARASIT

Penyakit infeksi menular pada manusia disebabkan oleh berbagai jenis organisme mikroba patogen seperti jamur, bakteri, virus, dan parasit.

Patogen infeksius berhasil membangun lingkungan yang ramah di dalam inang, memodifikasi aktivitas metabolisme inang untuk memenuhi kebutuhan nutrisinya, dan menghambat pertahanan inang dengan memanipulasi mekanisme pengaturan, seperti halnya perkembangan kanker.

Infeksi parasit yang disebabkan oleh nematoda, trematoda dan protozoa sering mengganggu sistem imunitas tubuh, dan menyebabkan berbagai gejala klinis seperti sindrom diare, malnutrisi, gangguan kognitif dan bahkan kematian. Sebagian besar infeksi parasit ini didapatkan pada penduduk dengan kondisi sanitasi yang kurang baik, sosial ekonomi yang rendah, dan dukungan layanan kesehatan yang kurang memadai. Hal tersebut merupakan faktor risiko yang meningkatkan kerentanan individu, terutama anak-anak terhadap infeksi parasit.

Malnutrisi, seperti kekurangan gizi dan defisiensi mikronutrien, memainkan peran penting dalam meningkatkan kejadian dan keparahan infeksi malaria, nematoda usus dan protozoa, melalui perubahan struktur dan fungsi barrier fisik (usus dan kulit), serta penurunan sistem kekebalan tubuh. Defisiensi vitamin A, vitamin B12, asam folat dan Zn meningkatkan kerentanan individu sehingga lebih mudah terinfeksi parasit. Infeksi parasit lebih lanjut memperburuk malnutrisi dengan meningkatkan kehilangan nutrisi, anoreksia dan kebutuhan nutrisi, serta merusak fungsi kekebalan tubuh, sehingga menciptakan lingkaran setan malnutrisi dan infeksi.

Infeksi parasit memicu serangkaian reaksi imun yang bertujuan menetralkan patogen melalui respon imun seluler dan humoral. Infeksi protozoa intraseluler seperti *Entamoeba spp.* dan *Plasmodium spp.*, memicu respon imun tipe Th1 yang dimediasi sel dan melibatkan aktivasi dan rekrutmen sel fagosit (makrofag dan neutrofil) serta sekresi sitokin inflamasi seperti IFN- γ dan IL-2 ke tempat infeksi. Sebaliknya, infeksi ekstraseluler dengan parasit metazoa, seperti nematoda dan trematoda, memicu respons imun tipe Th2 yang dimediasi sel sehingga sitokin yang dihasilkan adalah IL-4, IL-6 dan IL-13 yang memediasi perekrutan eosinofil, sel mast, dan basofil.

A. Aktivasi Sistem Kekebalan Oleh Infeksi Cacing Parasit

Infeksi parasit cacing masih menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia karena kemampuannya menyebabkan morbiditas dan kerugian secara sosial ekonomi. Respon imun terhadap parasit cacing diawali dengan respon imun tipe Th1, dan selanjutnya lebih didominasi oleh respon imun tipe Th2.

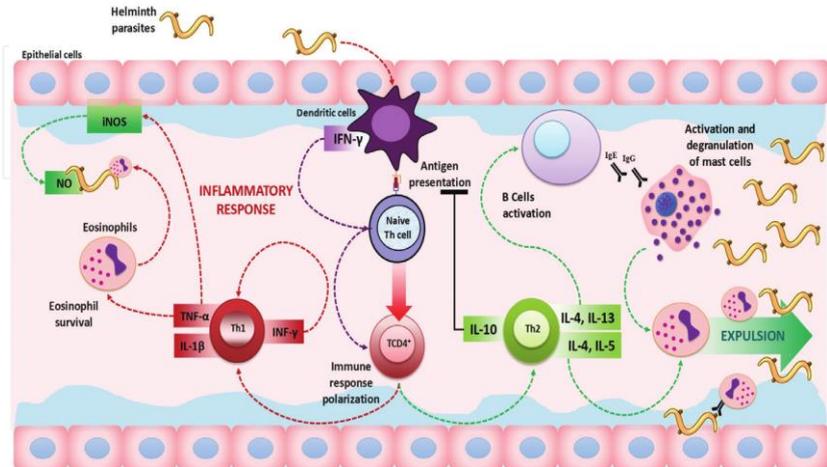
Parasit cacing dapat memicu respon imun Th1 melalui berbagai mekanisme yang kompleks. Respon imun Th1 penting dalam melawan infeksi parasit yang bersifat intraselular. Beberapa mekanisme yang terlibat dalam memicu respon imun Th1 terhadap infeksi parasit cacing meliputi:

1. *Antigen-presenting cells* (APCs) seperti sel dendritik dan makrofag yang terinfeksi oleh parasit cacing akan memproses dan mempresentasikan fragmen antigen parasit pada permukaannya melalui molekul kompleks histokompatibilitas kelas II (MHC-II).
2. Sel T CD4⁺ yang memiliki reseptor yang dapat berikatan dengan fragmen antigen yang disajikan oleh MHC-II pada APCs akan diaktifkan. Aktivasi ini memicu diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi sel T CD4⁺ Th1.

3. Sitokin IL-12 memainkan peran kunci dalam memicu respon imun Th1. IL-12 diproduksi oleh APCs setelah berinteraksi dengan sel T CD4⁺ Th0 yang belum berdiferensiasi. IL-12 akan merangsang sel T CD4⁺ Th0 untuk mengarah ke jalur Th1.
4. Sel T CD4⁺ Th1 yang teraktivasi akan mulai memproduksi sitokin IFN- γ yang akan membantu memperkuat aktivasi sel T CD4⁺ Th1 dan juga berperan dalam mengaktifkan makrofag.
5. Makrofag yang diaktifkan oleh IFN- γ menjadi makrofag aktif (M1) yang memiliki kemampuan lebih baik untuk menghancurkan parasit melalui berbagai mekanisme seperti fagositosis, pelepasan enzim lisosomal, dan pembentukan radikal bebas.
6. Respon imun Th1 yang kuat juga dapat mengaktifkan sel T sitotoksik (CTL) untuk melawan sel parasit yang terinfeksi secara langsung.

IL-12 dan IFN- γ adalah dua sitokin yang penting untuk melawan infeksi cacing parasit, karena mereka berpartisipasi dalam polarisasi respon imun tipe Th1. IFN- γ menginduksi ekspresi iNOS, mengaktifkan faktor transkripsi seperti NF- κ B, dan mengatur produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α . Penelitian telah menunjukkan bahwa TNF- α adalah sitokin yang diproduksi selama infeksi usus oleh cacing, yang

diperlukan dalam perlindungan terhadap parasit melalui respon imun Th2.



Gambar 2. Profil sitokin pada infeksi cacing

Beberapa penelitian telah mengaitkan produksi TNF- α dengan perkembangan patologi usus selama infeksi parasit cacing. Salah satu efek TNF- α adalah regulasi ekspresi enzim *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan produksi nitrit oksida (NO), dan antigen cacing dapat menginduksi proses ini.

iNOS adalah enzim yang bertanggung jawab untuk produksi NO dalam jumlah besar dalam sel-sel tertentu, terutama sel-sel imun seperti makrofag. Ekspresi iNOS tidak terjadi secara konstitutif (selalu aktif), tetapi harus diinduksi oleh faktor seperti TNF- α . Saat terjadi infeksi atau inflamasi, sel-sel imun akan mengeluarkan TNF- α sebagai bagian dari

respons pertahanan tubuh. Ketika TNF- α berikatan dengan reseptornya pada permukaan sel-sel target, rangsangan ini akan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang akhirnya mengaktifkan gen iNOS. Aktivasi gen iNOS ini akan menyebabkan sel-sel imun mulai menghasilkan iNOS secara lebih banyak. Enzim iNOS mulai bekerja dalam sel-sel imun untuk mengkatalisis reaksi produksi NO dari asam amino arginin dan oksigen. NO yang dihasilkan merupakan molekul gas reaktif yang memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh karena bersifat sitotoksik dan dapat membunuh bakteri, virus, dan parasit. NO juga berperan dalam mengatur respon inflamasi dan membantu mengkoordinasikan respons imun. Namun, terlalu banyak NO juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan berlebihan. Oleh karena itu, regulasi TNF- α dan produksi NO penting untuk menjaga keseimbangan respon imun dalam kondisi normal.

Pada infeksi lanjut oleh parasit cacing, cenderung menginduksi respon imun Th2. Respon imun Th2 adalah mekanisme kekebalan tubuh yang berperan dalam melawan infeksi parasit yang bersifat ekstraselular, termasuk cacing. Beberapa faktor yang menyebabkan parasit cacing menginduksi respon imun Th2 adalah sebagai berikut:

1. Strategi Adaptasi Parasit:

Parasit cacing telah berevolusi selama jutaan tahun untuk dapat bertahan hidup dalam tubuh inang.

Mekanisme yang diadopsi oleh parasit ini dengan mengelabui sistem kekebalan tubuh sehingga parasit dapat bertahan hidup lebih lama. Salah satu cara yang dilakukan oleh parasit cacing adalah menginduksi respon imun Th2 yang lebih moderat daripada respon imun Th1 yang lebih agresif.

2. Perlindungan terhadap Infeksi Berlebihan:

Respon imun Th2 berperan dalam menghasilkan sitokin seperti IL-4 dan IL-13, yang akan memicu produksi antibodi, terutama jenis antibodi IgE. Antibodi IgE akan membantu dalam mengenali parasit cacing dan mengaktifkan sel mast serta sel eosinofil untuk melawan parasit. Namun, respon Th2 yang berlebihan dapat menyebabkan reaksi alergi atau inflamasi berlebihan yang dapat merusak jaringan tubuh.

3. Faktor Lingkungan:

Infeksi parasit cacing dapat menyebabkan peningkatan kadar sitokin IL-4 dan IL-13, yang pada gilirannya akan memperkuat respon imun Th2. Beberapa faktor lingkungan, seperti polusi udara dan alergen lainnya, juga dapat memperkuat respon Th2 dan menyebabkan gejala alergi yang terkait dengan infeksi cacing.

Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa antigen parasit cacing mampu mengaktifkan sel dendritik, dan menginduksi sintesis sitokin Th2 seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13. Demikian pula pada penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa pada infeksi cacing terdapat peningkatan yang signifikan dalam sintesis IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13. IL-10 dapat menekan presentasi antigen oleh sel dendritik dan menghambat sekresi IL-12. Selain itu, antigen parasit cacing meningkatkan produksi IL-4 dan IL-10 yang berasal dari sel Th2 dengan menurunkan produksi INF- γ , dan mempolarisasi respon imun ke arah sel Th2 yang kuat.

IL-10 merupakan sitokin Th2 yang diperlukan untuk keberhasilan respons imun. Penurunan IL-10 menyebabkan kemampuan tubuh dalam membunuh parasit cacing berkurang secara signifikan dan terjadi peningkatan beban parasit. IL-4 dan IL-13 menginduksi hiperkontraktilitas sel otot jejunum dan mastositosis usus, sehingga mendorong ekspulsi parasit cacing. Pengamatan pada tikus yang kekurangan IL-4/IL-13, didapatkan penurunan proses ekspulsi (pengusiran) cacing, mastositosis, dan peningkatan patologi usus. Oleh karena itu, IL-4 dan IL-13 berperan dalam mengatur induksi respon imun protektif Th2 dan peradangan usus, dan keduanya terlibat dalam proses ekspulsi.

Selama respon imun Th2, sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 merangsang sintesis IgE, menginduksi hiperplasia sel mast dan eosinofil, memicu reaksi hipersensitivitas tipe cepat,

dan pengusiran parasit dari usus. Namun, sel mast dan eosinofil terlibat dalam kerusakan jaringan, sehingga memicu respons inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa peran protektif dari respon imun tipe Th2 tidak hanya melawan infeksi cacing, tetapi juga berkontribusi pada pengembangan imunopatologi.

B. Aktivasi Sistem Kekebalan Oleh Infeksi Protozoa

Protozoa adalah organisme mikroskopis, uniseluler, eukariotik yang hidup sebagai parasit pada inangnya. Mereka merupakan anggota dari kelompok protozoa, yang merupakan bagian dari kerajaan Protista. Parasit protozoa dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit pada manusia, hewan, dan tumbuhan.

Beberapa ciri khas parasit protozoa adalah sebagai berikut:

1. Uniseluler: Parasit protozoa terdiri dari satu sel atau organisme tunggal. Meskipun demikian, mereka memiliki struktur seluler yang kompleks dan dapat melakukan fungsi-fungsi penting seperti nutrisi, pernapasan, dan reproduksi.
2. Eukariotik: Parasit protozoa adalah organisme eukariotik, yang berarti mereka memiliki sel dengan membran inti yang mengandung materi genetik (DNA). Ini berbeda dengan bakteri dan arkea yang merupakan organisme prokariotik.
3. Hidup sebagai Parasit: Parasit protozoa hidup di dalam atau pada permukaan inangnya untuk mendapatkan

nutrisi dan tempat tinggal. Mereka bergantung pada inang untuk bertahan hidup dan berkembang biak.

4. Reproduksi: Parasit protozoa memiliki kemampuan untuk berkembang biak, baik secara aseksual maupun seksual, tergantung pada spesiesnya. Reproduksi aseksual biasanya terjadi dengan pembelahan sel atau pembentukan kista, sedangkan reproduksi seksual melibatkan penyatuan sel-sel kelamin.

Parasit protozoa dapat menginfeksi berbagai bagian tubuh inang, termasuk saluran pencernaan, darah, jaringan, dan sistem saraf. Beberapa contoh parasit protozoa yang sering menyebabkan penyakit pada manusia adalah *Plasmodium spp.* (penyebab malaria), *Trypanosoma spp* (penyebab penyakit tidur dan penyakit Chagas), *Entamoeba histolytica* (penyebab amebiasis), *Giardia lamblia* (penyebab giardiasis), dan *Toxoplasma gondii* (penyebab toxoplasmosis).

Mekanisme pertahanan imun terhadap protozoa seringkali melibatkan beberapa sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan sel NK yang memediasi respon bawaan terhadap protozoa ekstraseluler. Sel NK dan makrofag yang diaktifkan oleh sitokin merupakan inti dari respons bawaan terhadap parasit intraseluler. Respon sitokin bawaan dan sel dendritik juga memainkan peran penting dalam induksi imunitas adaptif.

Respon imun terhadap protozoa melibatkan berbagai jalur sinyal yang kompleks dalam mengkoordinasikan interaksi sel-sel imun dan memicu respons kekebalan tubuh. Berikut adalah

ringkasan tentang beberapa jalur sinyal yang terlibat dalam respon imun terhadap protozoa:

1. Pengenalan dan Aktivasi Sel:

Jalur sinyal ini dimulai ketika sel imun seperti makrofag dan sel dendritik mendeteksi keberadaan parasit protozoa melalui reseptor yang mengenali molekul-molekul khusus pada parasit. Setelah pengenalan, sel-sel ini akan diaktifkan dan mulai menelan dan mencerna parasit untuk memproses fragmen antigen parasit.

2. Aktivasi Sel Th (CD4+):

Fragmen antigen parasit yang dihasilkan oleh sel-sel imun akan disajikan pada permukaan sel mereka melalui molekul MHC-II. Sel T CD4+ yang memiliki reseptor yang dapat berikatan dengan fragmen antigen ini akan diaktifkan. Aktivasi sel T ini melibatkan jalur sinyal yang melibatkan berbagai protein kinase dan transkripsi, termasuk kinase Lck dan ZAP-70 serta faktor transkripsi seperti NFAT dan AP-1.

3. Diferensiasi Sel Th1 dan Th2:

Aktivasi sel T CD4+ akan mengarahkan diferensiasi sel Th menjadi dua jalur utama, yaitu Th1 dan Th2. Sel Th1 diaktifasi oleh sitokin seperti IL-12 dan IFN- γ dan berperan dalam melawan infeksi protozoa intraselular. Sel Th2 diaktifasi oleh sitokin seperti IL-4 dan IL-10

dan berperan dalam melawan infeksi protozoa ekstraselular.

4. Aktivasi Sel B dan Produksi Antibodi:

Sel Th2 akan merangsang sel B untuk berproliferasi dan memproduksi antibodi yang spesifik untuk parasit protozoa. Sitokin IL-4 dan IL-5 akan berperan dalam mengatur diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi dan sel memori yang dapat memberikan perlindungan jangka panjang.

5. Aktivasi Sel Efektor Sitotoksik:

Sel T sitotoksik (CD8+) akan diaktivasi oleh sel Th1 dan sitokin IFN- γ . Sel T sitotoksik ini akan menargetkan dan menghancurkan sel inang yang terinfeksi oleh parasit protozoa, membantu dalam penghapusan parasit yang ada di dalam sel.

6. Aktivasi Sel Efektor Non-Spesifik:

Selain jalur sinyal yang terlibat dalam respons imun spesifik, parasit protozoa juga dapat mengaktifkan jalur sinyal yang melibatkan sel-sel efektor non-spesifik seperti sel NK dan eosinofil. Aktivasi sel NK dan eosinofil melibatkan sitokin dan molekul sinyal lainnya yang membantu dalam merusak dan mengeliminasi parasit.

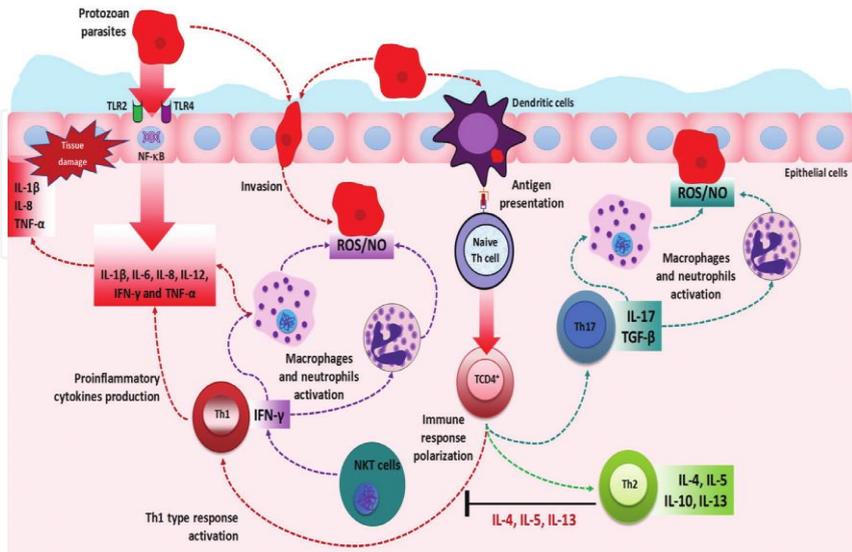
Selama tahap awal infeksi protozoa, sel-sel imun mengikat dan mengenali PAMPs melalui PRRs seperti TLR-2 dan TLR-4, yang mengaktifkan NF- κ B dan memproduksi sitokin proinflamasi termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , dan TNF- α , yang menginduksi aktivasi respon tipe Th1. IFN- γ terlibat dalam pembersihan infeksi, melalui aktivasi neutrofil dan makrofag.

Beberapa studi menunjukkan peran IFN- γ dalam patogenesis infeksi protozoa parasit. Pada model manusia dan hewan, produksi IFN- γ tingkat tinggi dikaitkan dengan resistensi terhadap infeksi, sementara pada kadar rendah IFN- γ dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Oleh karena itu, IFN- γ memberikan perlindungan terhadap infeksi dengan aktivasi neutrofil dan/atau makrofag. Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan NO melalui kompleks oksidase NADPH dan iNOS memainkan peran penting dalam pembunuhan protozoa.

Di sisi lain, paparan antigen parasit protozoa mengaktifkan respon imun tipe Th2 oleh inang, menginduksi produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-5 dan IL-13, yang menghambat respon Th1 sehingga menekan produksi sitokinnya. Sitokin lain yang memiliki efek anti-inflamasi seperti TGF- β , akan bekerja secara sinergis untuk menghambat respons Th1, mengaktifkan makrofag yang menghasilkan NO melalui iNOS, untuk menghilangkan parasit.

Respon imun terhadap protozoa adalah hasil dari interaksi yang kompleks antara berbagai jenis sel, sitokin, dan molekul efektor, dan penjelasan di atas hanya mencakup beberapa jalur sinyal utama yang terlibat. Respon imun dapat bervariasi

tergantung pada jenis protozoa, jenis infeksi, dan kondisi kesehatan inang.



Gambar 3. Profil sitokin pada infeksi protozoa

BAB V

SITOKIN PADA INFEKSI MALARIA

A. Malaria

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium spp* dan ditularkan melalui nyamuk *Anopheles spp*. Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia termasuk di Indonesia. Diperkirakan kasus malaria terjadi sebanyak 150 sampai 300 juta kasus pertahunnya dengan angka kematian berkisar antara 600.000 hingga 900.000. Kesakitan dan kematian akibat malaria ini disebabkan lebih banyak oleh infeksi *P.falciparum*, dibandingkan spesies lain seperti *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*.

Parasit malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles sp* betina yang terjadi terutama antara senja dan pagi hari. Mekanisme penularan lain adalah melalui plasenta dari ibu hamil ke janinnya, transfusi darah, jarum yang terkontaminasi, transplantasi organ, dan transmisi nosocomial, akan tetapi mekanisme ini jarang terjadi.

Malaria terjadi di sebagian besar wilayah tropis di dunia dengan *P. falciparum* menyebabkan beban penyakit terbesar, diikuti oleh *P.vivax*. Penyebaran *P. falciparum* mendominasi di sub-Sahara Afrika, Nugini, dan Hispaniola (Haiti dan Republik Dominika) sedangkan *P. vivax* jauh lebih sering ditemukan di Amerika dan Pasifik barat. *P. malariae* ditemukan di sebagian besar daerah endemic dengan prevalensi yang lebih rendah dan sering berupa

koinfeksi dengan *P.falciparum* atau *P.vivax*. Begitu pula *P. ovale* yang sangat jarang ditemukan terutama di luar Afrika. *P. knowlesi* yang berasal dari monyet dan secara morfologi mirip dengan *P. malariae*, telah diidentifikasi dengan metode molekuler pada pasien di Malaysia, Filipina, Thailand, dan Myanmar (WHO, 2021).

Epidemiologi malaria bervariasi bahkan dalam wilayah geografis yang relatif kecil. Pembagian endemisitas berdasarkan persen limpa yang teraba dibagi menjadi hipoendemik (<10%), mesoendemik (10–50%), hiperendemik (> 50%) dan holoendemik (75%). Di daerah holo dan hiperendemik (seperti daerah tertentu di Afrika tropis atau pesisir New Guinea), penduduk dapat digigit nyamuk lebih dari satu kali per hari dan terinfeksi berulang kali sepanjang hidupnya, sehingga infeksi pada penduduk dewasa lebih sering asimtomatik. Di daerah penularan rendah, musiman, atau fokal, kekebalan protektif biasanya tidak diperoleh dan penyakit bersifat simtomatik pada semua usia.

Malaria dapat menjadi epidemi terutama di daerah dengan malaria musiman tidak stabil seperti India utara (Rajasthan), Afghanistan, Irak, Turki, Ethiopia, Eritrea, Burundi, Afrika selatan (Botswana, Mozambik, Namibia, Afrika Selatan, Swaziland, Zimbabwe), dan Madagaskar. Epidemi dapat berkembang ketika ada perubahan kondisi lingkungan, ekonomi, atau sosial, seperti hujan lebat setelah kekeringan atau migrasi (biasanya pengungsi atau pekerja) dari daerah non-malaria ke daerah penularan tinggi. Gangguan dalam pelayanan pengendalian dan pencegahan malaria dapat meningkatkan kondisi epidemi. Situasi ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada semua kelompok umur.

Diperkirakan 241 juta kasus dan 627.000 kematian akibat malaria di seluruh dunia pada tahun 2020. Terdapat peningkatan sebanyak 14 juta kasus dan 69.000 kematian dibandingkan tahun 2019. Peningkatan kasus dan kematian diduga berhubungan dengan terganggunya kegiatan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan selama pandemi covid-19. Kurang lebih 96% kematian terjadi di wilayah Afrika, dan 80% terjadi pada anak-anak dibawah lima tahun.

Hampir setengah populasi dunia berisiko terkena malaria pada tahun 2020. Beberapa kelompok penduduk memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk tertular malaria dan mengembangkan penyakit parah seperti bayi, anak-anak di bawah usia 5 tahun, wanita hamil dan penderita HIV/AIDS, serta orang-orang dengan kekebalan rendah yang pindah ke daerah endemis seperti pekerja migran, penduduk yang berpindah-pindah, dan pelancong. Sekitar 95% kasus malaria dan 96% kematian ditemukan di Afrika. Empat negara Afrika menyumbang lebih dari setengah kematian di seluruh dunia yaitu Nigeria (31,9%), Republik Demokratik Kongo (13,2%), Republik Tanzania (4,1%) dan Mozambik (3,8%).

Upaya penanggulangan penyakit malaria di Indonesia dipantau dengan menggunakan *Annual Parasite Incidence* (API) sejak tahun 2007. Kebijakan tersebut mengisyaratkan semua kasus malaria harus melalui hasil pemeriksaan sediaan darah dan mendapat pengobatan. Berdasarkan API, stratifikasi wilayah penyebaran malaria terbagi menjadi stratifikasi tinggi (Indonesia wilayah timur), stratifikasi sedang (Kalimantan, Sulawesi, Sumatera), dan stratifikasi rendah (Jawa dan Bali). Kasus malaria di Indonesia pada tahun 2020 sebanyak 226.364. Kasus tertinggi

ditemukan di Provinsi Papua sebanyak 216.380 kasus dengan API sebesar 52,99 per 1.000 penduduk, diikuti Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) sebanyak 12.909 kasus (API 2,42), dan Provinsi Papua Barat sebanyak 7.079 kasus (API 1,3) (Kemenkes, 2021).

Malaria dapat terjadi pada semua usia, meskipun kejadian paling banyak pada usia lebih dari 15 tahun (Nkumama *et al.*, 2017). Penelitian di Nigeria menunjukkan bahwa prevalensi malaria lebih banyak pada usia dibawah 10 tahun yaitu 37,6% (Nas *et al.*, 2017). Penelitian di Kenya menunjukkan prevalensi malaria tertinggi ada pada kelompok usia 11-14 tahun yaitu 10,22%.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi malaria pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Penelitian di Kenya pada tahun 2015 juga menunjukkan prevalensi malaria pada wanita lebih tinggi yaitu 32,3% dibandingkan pada laki-laki yang hanya 24,1% (Jenkins *et al.*, 2015). Penelitian di India menunjukkan bahwa prevalensi malaria pada wanita hamil lebih besar dibandingkan wanita usia reproduktif yang tidak hamil yaitu 12,6% dibanding 6,6%.

1. Siklus Hidup *Plasmodium spp*

Infeksi terhadap manusia dimulai ketika nyamuk Anopheles betina yang terinfeksi mengisap darah. Saat itu nyamuk menginjeksikan sporozoit. Jumlah sporozoit yang diinjeksikan sekitar 8-15 akan tetapi bisa mencapai 100 sporozoit perinjeksi.

Sporozoit yang bersirkulasi dalam darah berbentuk seperti jarum dan berukuran 10-12 μm . Kurang lebih 30 menit setelah diinjeksikan, sporozoit mampu melewati makrofag dan beberapa hepatosit untuk kemudian menetap dalam satu hepatosit. Terjadi

perkembangbiakan yang cepat untuk menjadi skizon hati kurang lebih 5-8 hari setelah masuk ke dalam tubuh hospes. Skizon hati berdiameter 80 μm dan berisi 30.000 ± 10.000 merozoit yang akan dilepaskan ke sirkulasi darah untuk menginfeksi eritrosit.

Saat meninggalkan hepatosit, parasit ini menginduksi terjadinya kematian sel pada hepatosit dan menyebabkan pengeluaran merozoit dalam struktur tertutup membran atau merosome yang diekstrusi dari sel yang terinfeksi, sehingga mampu menghindari respon imun sel hospes. Merozoit kemudian mengikat dan menginvasi sel darah merah. Sel ini mengalami invaginasi pada membran plasma membentuk vakuola parasitoporus. Dalam 10 jam pertama parasit akan terlihat seperti cincin atau yang dikenal dengan "*ring form*". Sitoplasma akan menebal dalam waktu 10-15 jam, dan 16 jam setelah invasi granula-granula berwarna hitam sebagai hasil degradasi hemoglobin mulai terlihat. Ligan-ligan diekspresikan pada permukaan eritrosit terinfeksi yang mempermudah adhesi pada reseptor endotelium venula. Trophozoit tidak bersirkulasi lama pada aliran darah tetapi akan mengalami sekuestrasi pada sirkulasi perifer. Pembelahan inti dimulai pada jam ke-30 setelah infeksi, sehingga terbentuk skizon yang berisi sampai 32 merozoit. Pada jam ke-48 eritrosit akan ruptur dan melepaskan merozoit ke sirkulasi darah untuk melanjutkan perkembangbiakan aseksual.

Jumlah siklus skizogoni eritrositik dapat mencapai 10 kali saat terjadi parasitemia pada percobaan *in vivo* dan dideteksi 6 hari setelah stadium hati lengkap. Setelah dua atau lebih siklus maka akan timbul demam yang berhubungan dengan pengeluaran merozoit. Siklus ini akan tetap berlanjut sampai kecepatan

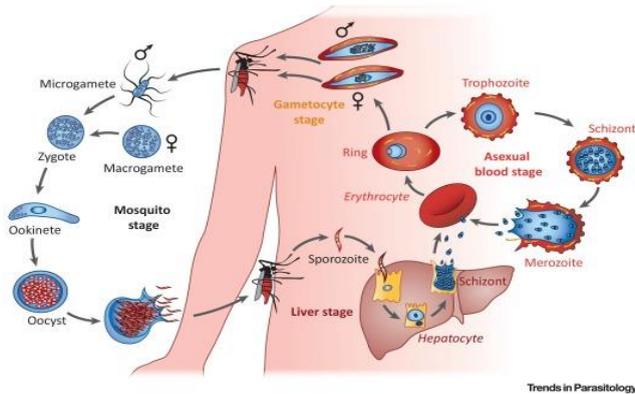
multiplikasi berkurang akibat obat anti malaria atau akibat respon imun dari hospes.

Beberapa merozoit tidak mengalami multiplikasi menjadi trofozoit dan skizon, tetapi menjadi bentuk gametosit. Gametosit jantan dan betina dibedakan berdasarkan sebaran pigmen dalam inti. Gametosit dapat ditemukan di sirkulasi darah dalam waktu 8-10 hari setelah gejala klinis muncul.

Fase aseksual dimulai ketika gametosit jantan dan betina masuk ke dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Di dalam lambung nyamuk, gametosit melepaskan membran eritrosit. Satu gametosit betina berubah menjadi satu makrogametosit, akan tetapi satu gametosit jantan akan berubah menjadi beberapa mikrogametosit yang berbentuk flagella. Mikrogamet ini bersifat motil dan bermigrasi untuk melakukan fertilisasi terhadap makrogamet. Zigot yang dihasilkan akan berubah menjadi ookinet yang lebih mobile dan bermigrasi melalui dinding lambung menuju permukaan eksternal. Ookista akan membelah dengan cepat membentuk sampai 10.000 sporozoit yang keluar melalui hemolimfe dan masuk ke sel asinar pada glandula salivarius. Sporozoit ini akan menjadi infeksiif saat diinjeksikan ke tubuh hospes.

Ada perbedaan utama pada siklus hidup *Plasmodium* pada manusia. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, beberapa sporozoit masuk ke dalam hepatosit membentuk suatu sel dorman yang akan membelah setelah beberapa periode atau bulan dan kondisi ini disebut dengan relaps. Pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae* tidak ditemukan stadium hipnozoit, sehingga tidak terjadi relaps.

Siklus hidup *Plasmodium* di dalam tubuh manusia seperti pada gambar berikut:



Gambar 4. Siklus hidup Plasmodium di dalam

Proses perkembangan *Plasmodium spp.* berbeda-beda, sehingga masa tunas/masa inkubasi juga berbeda-beda, yaitu 9-14 hari untuk *P. falciparum*, 12-17 hari untuk *P. vivax*, dan 18 hari untuk *P. malariae*.

Plasmodium falciparum memiliki mekanisme yang berbeda dengan Plasmodium lainnya. Pada *P. falciparum*, eritrosit terinfeksi akan berikatan pada sel endotel mikrovaskular berbagai organ. Fenomena ini disebut dengan sekuestrasi yang diduga merupakan mekanisme parasit untuk menghindari fagositosis terhadap eritrosit terinfeksi. Sekuestrasi menyebabkan obstruksi pada mikrosirkulasi, kegagalan perfusi jaringan dan aktivasi sel inflamasi yang berhubungan dengan keparahan penyakit.

Sejumlah toksin dan produk parasit dilepaskan saat skizon ruptur dan menyebabkan aktivasi respon imun. Produk toksin yang dikeluarkan berupa mediator inflamasi dan beberapa produk lain yang mampu menimbulkan gejala klinis.

Setelah mengalami multiplikasi di dalam merosom, merozoit akan keluar dari hepatosit menuju sirkulasi. Saat merozoit bebas dari merosom di kapiler paru, dalam waktu 20 detik merozoit langsung menempel dan memasuki eritrosit melalui interaksi ligand multi reseptor. Keberadaan merozoit yang sangat singkat di dalam sirkulasi ini meminimalisir kontak merozoit dengan sistem imun hospes. Proses merozoit menginvasi eritrosit ini terjadi melalui 4 tahap, yaitu terbentuknya ikatan antara merozoit dengan reseptornya di permukaan eritrosit, reorientasi apikal dan perubahan bentuk eritrosit, pembentukan *junction* dan masuknya merozoit ke dalam eritrosit.

Kontak awal merozoit dengan eritrosit dapat terjadi di setiap bagian permukaan merozoit. Terbentuknya ikatan merozoit dengan eritrosit terjadi akibat adanya interaksi antara protein permukaan merozoit (*Merozoit Surface Protein / MSP*) dengan protein reseptor yang terdapat di permukaan eritrosit. Protein permukaan merozoit *P.falciparum* yang berperan membentuk ikatan merozoit – eritrosit adalah MSP-1 dan MSP-2. Kedua molekul ini dihubungkan dengan membran oleh suatu kompleks glikolipid yang dikenal sebagai GPI anchor. Ikatan merozoit–eritrosit ini terjadi karena adanya peranan MSP bersama-sama dengan *erythrocyte-binding protein (EBA-165)*. Pada *P.vivax*, protein permukaan yang terlibat adalah PvMSP-1, *reticulocytebinding proteins (RBP-1 and RBP-2)* dan *Duffy adhesion protein (DAP-1)*. Reseptor merozoit di permukaan eritrosit berbeda-

beda tergantung spesies merozoit yang menginvasi. Reseptor eritrosit pada *P.falciparum* adalah sialic acid, glycophorins dan band 3. Merozoit juga memiliki kemampuan untuk menginvasi semua umur eritrosit. Pada *P.vivax*, reseptor eritrositnya adalah antigen duffy dan hanya menginvasi eritrosit muda (retikulosit).

Setelah terbentuk ikatan antara merozoit dengan reseptor di permukaan eritrosit, merozoit akan melakukan reorientasi apikal yaitu memutar bagian tubuhnya sedemikian rupa sehingga bagian apek berhadapan langsung dengan permukaan eritrosit. Proses reorientasi ini terjadi karena adanya *Apical membrane antigen-1* (AMA-1). Pada tahap ini, organel berupa *micronemes*, *rhoptries*, dan *dense granules* terletak pada bagian apeks dan masing-masing organel ini akan mensekresikan zat yang dikandungnya ke dalam membran eritrosit. *Micronemes* merupakan organel yang paling awal mengeluarkan sekret, kemudian diikuti oleh *rhoptries* dan *dense granules*. Sekresi *micronemes* ini ditandai dengan peningkatan kadar kalsium dalam sitoplasma. *Rhoptries* mensekresikan zat yang berperan dalam pembentukan *parasitophorous vacuole* segera setelah *micronemes*. Sekresi *dense granules* terjadi paling akhir dan berperan dalam perubahan bentuk eritrosit.

Pembentukan *junction* terjadi karena adanya peranan protein yang disekresikan oleh *micronema* dan diikuti oleh pelepasan protein dari leher *rhoptry* (*neck of rhoptry*). *Junction* merupakan ikatan merozoit – eritrosit yang kuat dan diperantarai oleh ikatan reseptor pada permukaan eritrosit dengan ligan yang terdapat pada permukaan merozoit. Protein *micronema* yang membentuk ligan tersebut adalah EBA-175 atau *erythrocyte binding antigen-175* pada *P. falciparum*, DBP - *Duffy-binding protein* untuk *P. vivax* and *P. knowlesi*

dan SSP2 - *Plasmodium sporozoite surface protein-2* atau disebut juga TRAP (*thrombospondin-related adhesive protein*). Protein yang berperan sebagai reseptor pada permukaan eritrosit antara lain glikoforin dan antigen Duffy. Protein lain yang ikut terlibat dalam pembentukan *junction* ini adalah RON-2 (*Rhoptry neck protein*). RON-2 yang dihasilkan oleh rhoptry akan masuk ke dalam membran eritrosit dan akan membentuk ikatan dengan AMA-1 sehingga membentuk kompleks RON-2 – AMA-1.

Pada saat terbentuknya *junction*, terjadi redistribusi protein membran eritrosit sehingga area kontak merozoit – eritrosit bebas dari protein membran eritrosit. Peristiwa ini diikuti oleh pembentukan *parasitophorous vacuolar membrane* (PVM). Komponen pembentuk membran ini berasal dari protein host dan protein parasit. Pergerakan merozoit menginvasi eritrosit terjadi karena aktifitas aktin–miosin dan protein TRAP. Protein micronema ini, selain berperan sebagai ligan dalam pembentukan ikatan merozoit–eritrosit juga berperan dalam invasi dan *gliding motility*. Pada saat *junction* mencapai *apical end*, *junction* akan membentuk cincin dan akhirnya membran eritrosit akan menutup secara spontan.

Sitoaderens adalah kemampuan parasit untuk berikatan pada endotelium vascular. Bentuk matang parasit pada stadium aseksual dan gametosit dapat melekat pada endotelium vaskular organ seperti paru, jantung, otak, hati, dan ginjal. Jaringan lemak subkutan dan plasenta juga dapat terinfeksi karena kemampuan sitoaderens ini. Penelitian menunjukkan bahwa parasit malaria yang memiliki kemampuan ini adalah *P.falciparum*, walaupun secara *in vitro* pernah dibuktikan kalau *P.vivax* mampu mengalami sekuestrasi pada retikulosit yang terinfeksi.

Sekuestrasi terjadi pada bentuk matang parasit, kira-kira 20 jam setelah invasi terhadap eritrosit. Parasit memproduksi protein-protein baru yang dikeluarkan pada permukaan eritrosit terinfeksi dan menyebabkan meningkatnya perlekatan pada endotelium. Selama 48 jam siklus hidupnya, parasit dapat tetap melakukan sekuestrasi pada mikrovaskular organ dalam untuk menghindari fagositosis oleh limpa. Hal ini membuat diagnosis menjadi sulit karena parasit tidak ditemukan pada darah perifer.

Rosetting merupakan salah satu bentuk sitoaderen pada eritrosit terinfeksi stadium lanjut terhadap eritrosit yang tidak terinfeksi dan atau platelet. Ligan yang terlibat dalam pembentukan roset adalah PfEMP1. Reseptor lain yang terlibat adalah *complement receptor 1* (CR1), heparin sulfat (HS) dan golongan darah ABO. PfEMP1 berikatan dengan CR1 terutama pada *C3b-binding site*. *Lectin like DBL* yang merupakan salah satu domain PfEMP1 dapat memperkuat perlekatan dengan sebagian struktur karbohidrat antigen golongan darah A, mendukung pembentukan roset. Pada kelompok darah non O dianggap sebagai faktor risiko yang signifikan untuk malaria berat, melalui mekanisme pembentukan roset yang meningkat.

P. falciparum, *P. malariae*, *P. vivax* dan *P. ovale* memiliki kemampuan yang sama untuk membentuk roset, tetapi *P. falciparum* lebih sering menyebabkan malaria berat dibanding spesies lainnya. Beberapa kasus komplikasi malaria pada *P. vivax* dan *P. malariae* berhubungan dengan pembentukan roset yang menyebabkan obstruksi mikrovaskular.

2. Gejala Klinis Malaria

Infeksi parasit malaria dapat mengakibatkan berbagai gejala, mulai dari tidak ada atau sangat ringan sampai penyakit yang parah dan bahkan kematian. Periode dari masuknya parasit sampai menimbulkan gejala klinis disebut masa inkubasi intrinsik, masa inkubasi tergantung dari spesies. *P. falciparum* mempunyai periode yang lebih pendek yaitu 12 hari (9-14) dan periode yang paling panjang adalah *P. malariae* yaitu 28 hari (18-40 hari), sementara untuk malaria vivax 12-17 hari, dan *P. ovale* 17 hari (16-18 hari). Gejala klinis muncul pada infeksi malaria dipengaruhi oleh daya tahan tubuh, jenis plasmodium dan jumlah parasit yang menginfeksi. Gejala yang muncul tidak spesifik, seperti lemah, lesu, ketidaknyamanan perut dan nyeri otot, demam diikuti dengan gejala prodormal seperti rasa dingin atau menggigil dan berkeriang, sakit kepala, menggigil dan muntah

Selain demam, gejala yang paling sering timbul pada malaria adalah anemia dan munculnya ikterus karena pecahnya eritrosit terinfeksi. Malaria kronik juga menyebabkan limpa hipertrofi untuk mendaur ulang sisa eritrosit yang pecah, sehingga limpa dapat diraba di bawah rusuk kiri (tanda schufner I-IV) dan abdomen yang membesar. Gambaran khas dari penyakit malaria ialah adanya demam yang periodik, pembesaran limpa (splenomegali), dan anemia (turunnya kadar hemoglobin dalam darah).

Demam

Semua gejala klinis yang muncul terjadi oleh siklus eritrositik. Ketika parasit berkembang di eritrosit, banyak zat-zat limbah dan racun seperti pigmen hemozoin yang terakumulasi dalam eritrosit. Ketika sel darah merah pecah bersama dengan keluarnya merozoit, zat tersebut keluar dan beredar ke aliran darah, dan menstimulasi makrofag dan sel lain untuk menghasilkan sitokoin dan faktor larut lainnya yang dapat menimbulkan demam. Sebelum timbul demam biasanya penderita malaria akan mengeluh lesu, sakit kepala, nyeri tulang dan otot, kurang nafsu makan, rasa tidak enak di bagian perut, diare ringan, dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Umumnya keluhan seperti ini timbul pada malaria yang disebabkan *P.vivax* dan *P.ovale*, sedangkan pada malaria karena *P.falciparum* dan *P.malariae*, keluhan-keluhan tersebut tidak jelas. Demam malaria timbul secara periodik bersama dengan pecahnya eritrosit. Demam pada *P. vivax* dan *P.ovale* terjadi setiap tiga hari, pada *P. falciparum* demam timbul tidak teratur biasanya antara 24-48 jam sekali dan demam pada *P. malariae* terjadi setiap empat hari.

Gejala paroksismal yang terdiri dari 3 fase berurutan selama 8-12 jam adalah

1. Menggigil.

Terjadi setelah pecahnya skizon yang diikuti keluarnya merozoite dan hemozoin. Proses ini berlangsung antara 15 – 60 menit.

2. Demam.

Timbul setelah menggigil dengan suhu antara 37,5 - 40°

C. Pada penderita hiperparasitemia, suhu bisa meningkat sampai $>40^{\circ}$ C. Demam ditandai dengan wajah memerah, kulit kering dan terasa panas seperti terbakar, frekuensi napas meningkat, nadi penuh dan berdenyut keras, sakit kepala semakin hebat, muntah-muntah, kesadaran menurun, sampai timbul kejang (pada anak-anak). Proses demam berlangsung 2 - 6 jam.

3. Berkeringat.

Timbul setelah demam, terjadi akibat gangguan metabolisme yang menjadikan produksi keringat bertambah. Proses ini berjalan sekitar 2 - 4 jam. Setelah berkeringat biasanya penderita merasa sehat kembali, 2-3 hari kemudian serangan demam akan terulang Kembali.

Splenomegali

Pembesaran limpa merupakan gejala khas pada malaria kronis. Limpa merupakan organ retikuloendotelial dimana Plasmodium akan dihancurkan oleh sel-sel makrofag dan limfosit. Penambahan sel radang menyebabkan limpa bengkak dan terasa nyeri. Lama- lama konsistensi limpa menjadi keras karena bertambahnya jaringan ikat.

Anemia

Anemia pada malaria disebabkan penghancuran eritrosit yang berlebihan oleh sistem imun. Anemia juga

timbul akibat gangguan pembentukan sel darah merah di sumsum tulang dan umur sel darah merah yang lebih pendek akibat adanya deposit hemozoin. *P. falciparum* biasanya menginfeksi semua jenis eritrosit, sehingga lebih banyak menyebabkan anemia. Infeksi *P. vivax* dan *P. ovale* menginfeksi eritrosit muda saja sedangkan *P. malariae* menginfeksi eritrosit tua sehingga pada infeksi jenis ini tidak menimbulkan anemia namun pada infeksi kronik dapat menimbulkan anemia berat.

Komplikasi Malaria berat

Malaria berat paling sering disebabkan oleh infeksi *P. falciparum*, meskipun akhir-akhir ini *P. vivax* juga dilaporkan menimbulkan gejala berat. *Plasmodium knowlesi* juga dilaporkan menyebabkan gejala berat seperti infeksi *P. falciparum*. Gejala klinis malaria berat biasanya disertai satu atau lebih komplikasi, seperti malaria serebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, hipoglikemia (kadar gula <40 mg%), syok, pendarahan spontan dari hidung, gusi, dan saluran cerna, kejang berulang, asidemia dan asidosis (penurunan pH darah karena gangguan asam-basa di dalam tubuh), serta hemoglobinuria makroskopik (adanya darah dalam urine). Anak-anak dengan malaria berat sering mengembangkan satu atau lebih gejala seperti anemia berat, gangguan pernapasan karena asidosis metabolik, atau

malaria serebral. Pada orang dewasa, keterlibatan multi-organ juga sering terjadi.

1). Malaria serebral

Komplikasi paradigmatik malaria falciparum adalah *Cerebral Malaria* (CM), yang berkembang setelah eritrosit terinfeksi mengalami sekuestrasi dalam mikrovaskular saraf pusat. Malaria serebral yang diinduksi *P. falciparum* ini sering menyebabkan kematian atau gejala sisa neurologis yang parah.

Menurut kriteria klinis WHO, CM didefinisikan sebagai penyakit yang berpotensi reversibel dimana terjadi ensefalopati difus dan menyebabkan skor koma Glasgow sekitar 11 atau kurang. Gejala klinis yang sering ditemukan adalah sakit kepala, agitasi, psikosis, kejang dan penurunan kesadaran. Terkadang ditemukan tanda neurologis fokal seperti hemiplegia dan kelumpuhan saraf kranial. Anak-anak dari daerah endemik malaria atau orang dewasa yang tidak memiliki kekebalan berisiko lebih tinggi untuk terjadinya CM.

2). *Severe Malaria Anemia* (SMA)

Di daerah endemis malaria yang tinggi, seperti Sub-Sahara Afrika, mayoritas bayi dan anak kecil menderita anemia akibat malaria. Kriteria SMA adalah jika kadar hemoglobin lebih rendah dari 5,0 g/dL atau hematokrit

lebih rendah dari 15,0 % (WHO, 2000). Anemia pada malaria disebabkan oleh banyak faktor seperti lisisnya eritrosit terinfeksi dan tidak terinfeksi, dyserythropoiesis dan supresi sumsum tulang, koinfeksi dengan cacing tambang dan penyakit infeksi lainnya.

Parasit malaria merusak eritrosit saat sedang berkembang biak di dalamnya, sehingga eritrosit memiliki masa hidup yang lebih pendek dari biasanya. Ini dapat mengurangi jumlah eritrosit sehat dalam sirkulasi. Selain itu saat parasit sudah matang, maka akan terjadi ruptur eritrosit terinfeksi, sehingga terjadi lisis. Penghancuran eritrosit oleh parasit menghasilkan pelepasan hemoglobin ke dalam darah. Hemoglobin ini kemudian diuraikan menjadi heme dan besi oleh tubuh, menghasilkan produk sampingan yang dapat memicu respon inflamasi dan imun tubuh. Produk sampingan yang dilepaskan akibat lisisnya eritrosit dapat merusak dinding pembuluh darah kecil (kapiler) dan mengakibatkan perdarahan mikrovaskular serta pembentukan gumpalan darah mikrovaskular, yang dapat mempengaruhi sirkulasi darah dan oksigenasi jaringan.

Kehilangan eritrosit dan kerusakan kapiler yang berkelanjutan memicu respons tubuh untuk meningkatkan produksi eritrosit baru di sumsum tulang. Namun, produksi ini mungkin tidak dapat mengimbangi tingkat penghancuran

yang tinggi, terutama dalam infeksi yang parah. Pada infeksi malaria yang parah, limpa dapat membesar dan lebih aktif dalam menghilangkan sel darah merah, termasuk yang sehat.

Akibat dari proses ini adalah penurunan jumlah sel darah merah yang sehat dalam sirkulasi, yang dapat mengakibatkan anemia. Anemia Malaria Berat dapat menyebabkan gejala seperti kelelahan parah, pucat, dan distres pernapasan karena kemampuan darah untuk mengangkut oksigen menjadi terbatas. Kondisi ini sangat serius, terutama pada anak-anak kecil dan individu yang rentan, dan memerlukan pengobatan segera untuk mengatasi infeksi dan dampaknya pada sistem peredaran darah.

3). Gangguan pernapasan

Gangguan pernapasan atau distres pernapasan dapat terjadi sebagai salah satu komplikasi serius pada kasus infeksi malaria, terutama pada infeksi yang disebabkan oleh *P.falciparum*. Distres pernapasan dalam konteks malaria dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang terkait dengan infeksi dan dampaknya terhadap organ tubuh, terutama paru-paru dan pembuluh darah.

Berikut adalah beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan gangguan pernapasan pada infeksi malaria:

1. Akumulasi Parasit di Pembuluh Darah Paru-paru:
Selama siklus hidupnya, parasit malaria dapat

menginfeksi dan menghancurkan sel darah merah. Ketika sel darah merah yang terinfeksi melepaskan parasit ke dalam aliran darah, beberapa parasit dapat mencapai pembuluh darah paru-paru. Akumulasi parasit ini dalam pembuluh darah paru-paru dapat menyebabkan peradangan, penggumpalan darah, dan kerusakan kapiler, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi pertukaran oksigen dan karbon dioksida di paru-paru.

2. Peradangan Paru-paru: Infeksi malaria yang parah dapat menyebabkan peradangan paru-paru (pneumonia) karena respons imun tubuh terhadap parasit dan komponen seluler yang dilepaskan oleh parasit. Peradangan ini dapat mengganggu fungsi alveoli (kantong-kantong kecil di paru-paru tempat pertukaran oksigen dan karbon dioksida terjadi), sehingga mempengaruhi kemampuan pernapasan.
3. Kerusakan Pembuluh Darah: Parasit malaria dapat merusak dinding pembuluh darah, termasuk pembuluh darah yang menuju paru-paru. Kerusakan pembuluh darah ini dapat menyebabkan perdarahan dan edema (penumpukan cairan) di sekitar paru-paru, yang pada gilirannya dapat memengaruhi pertukaran gas di dalam paru-paru.
4. Aspirasi Cairan: Pada beberapa kasus malaria berat, pasien mungkin mengalami penurunan kesadaran

atau koma. Ini bisa menyebabkan risiko aspirasi, yaitu menghirup cairan dari perut ke dalam saluran pernapasan, yang dapat mengganggu fungsi pernapasan dan menyebabkan distress pernapasan.

Beberapa jenis gangguan pernapasan dapat terjadi pada pasien malaria seperti hiperventilasi akibat asidosis metabolik. Hal ini terutama disebabkan oleh akumulasi laktat yang diproduksi oleh parasit atau oleh jaringan perifer dalam kondisi hipoksia. Asidosis metabolik sering diperburuk oleh disfungsi ginjal. Sebagai konsekuensi penurunan pH darah, maka laju pernapasan akan meningkat untuk mengeluarkan lebih banyak karbon dioksida, dan mengakibatkan hiperventilasi. Hiperventilasi merupakan gangguan pernapasan utama yang terjadi pada anak-anak di Afrika dengan malaria dan juga sering terjadi pada orang dewasa.

Jenis gangguan pernapasan lainnya adalah cedera paru akut dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). ARDS adalah kondisi yang parah dan berhubungan dengan tingkat kematian yang tinggi. Hal ini ditandai adanya peradangan alveolar difus, kerusakan pada membran alveolar-kapiler, edema alveolar, dan hipoksemia berat. Penyebab umum ARDS adalah sepsis, penyakit infeksi bakteri atau virus, dan pneumonia aspirasi yang sering ditemukan pada pasien malaria. Namun, ARDS juga dapat ditemukan sebagai

komplikasi malaria yang parah secara independen tanpa ditemukan penyebab lain.

ARDS pada malaria sering ditemukan pada orang dewasa dan tingkat kematiannya mencapai 80%. ARDS sering ditemukan pada pasien dewasa di daerah endemis rendah, serta pada pendatang yang tidak memiliki kekebalan terhadap malaria. Wanita hamil dengan malaria plasenta juga berisiko lebih tinggi mengembangkan ARDS. ARDS merupakan komplikasi yang paling banyak ditemukan pada infeksi *P.knowlesi* (59-70% dari kasus yang parah)

4). Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut (GGA) disebabkan oleh akut tubular nekrosis dan ditandai dengan kadar kreatinin serum lebih dari 265 $\mu\text{mol/l}$ atau kadar ureum lebih dari 20 $\mu\text{mol/l}$. Gagal ginjal akut lebih sering terjadi pada infeksi *P. falciparum*, meskipun *P. vivax* dan *P. malariae* juga dapat menyebabkannya. Gagal ginjal akut lebih sering ditemukan pada pasien dewasa yang tidak memiliki kekebalan terhadap malaria dan juga pada anak-anak mendekati usia remaja. Pada pasien dewasa yang terindeksi malaria berat ditemukan 58% menderita GGA, dan 40% diantaranya meninggal dunia. Pada anak-anak yang menderita malaria berat, ditemukan 46% menderita GGA dan 12-24% meninggal seiring dengan bertambah beratnya penyakit.

Penyebab GGA pada infeksi malaria diduga adalah adanya obstruksi mikrovaskular akibat adanya sitoadherensi. Hal ini didukung oleh adanya penelitian post mortem pada pasien GGA akibat infeksi malaria, dimana ditemukan adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada kapiler glomerulus dan peritubular ginjal, baik pada pasien dewasa maupun anak-anak. Pada pasien dewasa dan anak-anak dengan GGA juga ditemukan penurunan aliran darah renal kortikal sehingga meningkatkan ukuran ginjal dan terjadi perubahan berubah pada kapiler glomerulus dan peritubular.

B. Respon Imun Terhadap Malaria

Respon imun terhadap malaria bersifat kompleks dan spesifik terhadap spesies dan stadium. Respon imun memberikan kontribusi terhadap patofisiologi penyakit pada manusia. Respon imun lebih dominan terjadi pada stadium eritrositik dibandingkan stadium preeritrositik. Sel yang berperan dalam respon imun ini adalah CD8+ dan antibodi. Selain itu, kekebalan bawaan dianggap memainkan peran penting dalam membersihkan *Plasmodium spp.* Sebagian besar eliminasi terjadi di limpa dalam keadaan normal, meskipun hati telah terbukti berfungsi sebagai tempat kliring alternatif.

Target respon imun pada stadium preeritrosit adalah sporozoit bebas dan hepatosit terinfeksi. Antibodi terhadap sporozoit dan circumsporozoit protein (CSP) penting untuk mencegah invasi parasit terhadap hepatosit dengan

menetralisasi protein yang diperlukan untuk sel traversal dan invasi. Ini juga mengaktifkan fiksasi komplemen, fagositosis dan lisis oleh sel NK sitotoksik dan sel NKT. Antibodi ini juga mengenali neoantigen parasit pada permukaan hepatosit terinfeksi dan membunuh parasit intrahepatic melalui mekanisme yang dimediasi oleh sel kupffer dan sel NK. Selain seperti sel NK, NKT dan $\gamma\delta$ T juga membunuh parasit intrahepatic melalui sekresi interferon tipe 1 dan IFN- γ .

P. falciparum dapat memicu sekresi IFN- γ dalam kondisi tidak adanya TLR3 dan TLR4 dan protein signalingnya (MyD88 and TRIF). Sebaliknya parasit dapat menggunakan *melanoma differentiation associated gene 5 protein* (MDA5) dan memberi sinyal melalui *mitochondrial antiviral signaling protein* (MAVS) yang mengaktifkan faktor transkripsi IRF3 dan IRF7. Baru-baru ini suatu RNA *exoerythrocyte-form* (EEF) dilaporkan dikenali oleh MDA5 di sel hati, memicu respon IFN tipe 1 dalam sel imun bawaan. Hepcidin, suatu hormon pengatur zat besi, yang mengganggu pertumbuhan sporozoit, juga diproduksi oleh mekanisme yang tidak diketahui. Membunuh hepatosit yang terinfeksi dan memblokir invasi oleh sel T CD8 + dan antibodi adalah fase bottleneck yang dapat ditargetkan oleh vaksin.

C. Peran Sitokin Dalam Perlindungan terhadap Infeksi

Infeksi malaria menyebabkan respons imun kompleks dalam tubuh manusia, termasuk pelepasan berbagai sitokin

yang memainkan peran penting dalam merangsang, mengatur, dan mengoordinasikan respons imun terhadap parasit Plasmodium. Sitokin-sitokin ini membantu dalam mengaktifkan berbagai sel imun, mempengaruhi peradangan, dan berkontribusi pada respons pertahanan tubuh terhadap infeksi malaria.

Eritrosit yang telah terinfeksi Plasmodium akan ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) dan dibawa ke sitoplasma sel sehingga terbentuk fagosom yang akan bersatu dengan lisosom menjadi fagolisosom. Fagolisosom mengeluarkan mediator yang akan mendegradasi antigen menjadi peptida-peptida yang akan berasosiasi dengan molekul MHC II (*major histocompatibility complex*). Ketika berlangsungnya proses tersebut APC akan mengeluarkan IL-12. Ikatan antara CD40 ligand (CD40L) dan CD40 saat presentasi antigen memperkuat produksi IL12. IL-12 ini akan mempengaruhi proliferasi sel T yang merupakan komponen seluler dan imunitas spesifik dan selanjutnya menyebabkan aktivasi dan diferensiasi sel T.

Berdasarkan sitokin yang dihasilkan sel T dibedakan menjadi dua subset yaitu Th1 dan Th2. Th1 akan menghasilkan IFN- γ dan TNF- α yang mengaktifkan komponen imunitas seluler seperti makrofag, monosit, serta sel NK. Subset Th2 akan menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Sitokin berperan mengaktifkan imunitas humoral. Sel T CD4⁺ berfungsi sebagai regulator dengan membantu produksi

antibodi dan aktivasi fagosit-fagosit lain, sedangkan CD8+ berperan sebagai efektor langsung untuk fagositosis parasit dan menghambat perkembangan parasit dengan menghasilkan IFN- α .

Pada saat *Plasmodium* masuk ke dalam sel-sel tubuh dan mulai dianggap asing oleh tubuh maka epitop-epitop antigen dari parasit Plasmodium akan berikatan dengan reseptor limfosit B yang berperan sebagai sel penyaji antigen kepada sel limfosit T dalam hal ini sel CD4⁺, kemudian berdeferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th2 akan menghasilkan IL-4 dan IL-5 yang memacu pembentukan Ig (Imunoglobulin) oleh limfosit B.

Kekebalan yang didapat pada malaria dapat dibedakan dalam beberapa kategori. Kekebalan terhadap gejala klinis ada dua tipe yaitu kekebalan klinik yang dapat menurunkan risiko kematian dan kekebalan klinik yang mengurangi beratnya gejala klinis. Kekebalan didapat secara aktif dan pasif. Kekebalan aktif merupakan peningkatan mekanisme pertahanan hospes akibat infeksi sebelumnya. Kekebalan pasif ditimbulkan oleh zat-zat protektif yang ditularkan ibu kepada bayi melalui suntikan dengan zat yang mengandung serum orang kebal (hiperimun). Di daerah endemik malaria terdapat kekebalan kondingental (neonatal) pada bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan kekebalan tinggi yang juga *augmented* dalam pembuluh darah penderita serebral malaria.

Kekebalan residual adalah kekebalan terhadap reinfeksi yang timbul akibat infeksi terdahulu dengan strain homolog spesies parasit malaria. Kekebalan ini menetap untuk beberapa waktu. Kekebalan pada hospes yang telah terinfeksi sebelumnya dengan parasitemia asimtomatik disebut premunisi. Penduduk daerah endemik yang terpapar malaria sepanjang tahun membentuk kekebalan terhadap infeksi. Manifestasi klinik, parasitemia dan pertumbuhan gametosit paling banyak terjadi pada bayi dan anak kecil. Orang dewasa mempunyai titer antibodi malaria yang tinggi sehingga apabila terinfeksi ulang biasanya tidak akan mengalami gejala berat. Respon imun terhadap infeksi malaria bersifat spesies spesifik, strain spesifik, dan stadium spesifik.

Selama tahap infeksi darah, sebagai respons terhadap keberadaan parasit, sistem kekebalan inang melepaskan sejumlah molekul proinflamasi termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 (p70), IFN- γ , dan TNF, semua sitokin yang memainkan peran penting dalam mengendalikan pertumbuhan dan eliminasi parasit. Sitokin pengatur seperti transforming growth factor-beta (TGF- β) dan IL-10 menjaga keseimbangan antara respons proinflamasi dan antiinflamasi. Ketika keseimbangan ini terganggu, respon proinflamasi yang berlebihan menyebabkan efek samping yang signifikan terkait dengan bentuk malaria yang parah dan tingkat kematian yang tinggi.

Berdasarkan jenis sitokin yang dihasilkan, limfosit Th dibagi menjadi Th1 yang memproduksi sitokin proinflamasi seperti $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $TNF-\beta$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 yang berfungsi mengaktifkan imunitas selular dan non spesifik, sedangkan Th2 akan menghasilkan sitokin antiinflamasi IL-4 dan IL-10 yang akan mengaktifkan imunitas humoral.

1. $TNF-\alpha$

$TNF-\alpha$ merupakan salah satu sitokin yang termasuk dalam *anti-disease immunity* karena berhubungan dengan berbagai kondisi patologis pada infeksi malaria. Kadar $TNF-\alpha$ yang tinggi berhubungan dengan *acute respiratory distress syndrom* (ARDS) dan malaria serebral. $TNF-\alpha$ baik sendiri maupun bersama IL-1 dan IL-6 dapat menginduksi sintesis protein fase akut oleh hepatosit. $TNF-\alpha$ juga meningkatkan regulasi reseptor sitoadherens pada sel endotel serta menimbulkan diseritropoesis. Penelitian pada anak-anak di Afrika menunjukkan kadar $TNF-\alpha$ yang tinggi berhubungan dengan munculnya gejala koma, hipoglikemia, hiperparasitemia, bahkan kematian.

$TNF-\alpha$ memainkan peran penting dalam fagositosis *Plasmodium sp* dan terlibat dalam pengendalian parasit. Pada daerah endemic malaria, sel T $CD4+$ yang memproduksi $IFN-\gamma$ dan $TNF-\alpha$ terdeteksi pada pasien yang terinfeksi *P. falciparum*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa

peningkatan kadar serum TNF- α berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan malaria falciparum. *Literature review* yang melibatkan 34 penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar TNF- α dapat dikaitkan dengan malaria serebral yang disebabkan oleh *P. falciparum*, tetapi hasilnya tidak konsisten.

2. IFN- γ

Interferon γ dan IL-12 memainkan peranan yang penting dalam pembersihan patogen intraselular. IFN- γ dihasilkan oleh sel T yang teraktivasi dan juga oleh sel NK. Sitokin ini merupakan penginduksi yang paling efektif untuk sintesis *de novo* MHC kelas II dalam makrofag selain stimulasi antigen kelas I. Sitokin ini juga bersinergi dengan produksi IL-1 dan IL-6 yang diinduksi oleh LPS dan TNF- α pada makrofag. Produksi IFN- γ dan IL-12 dihambat oleh sitokin antiinflamasi seperti IL-10. IFN- γ berperan sebagai *anti-parasit immunity* karena mampu menurunkan jumlah parasit melalui pengaktifan sel makrofag dan netrofil sehingga fagositosis meningkat. Pada penderita simptomatik malaria, kadar IFN γ dan IL-12 ditemukan meningkat, sedangkan pada penderita asimtomatik kadar sitokin ini rendah.

3. IL-6 dan IL-8.

IL-6 dan IL-8 adalah sitokin proinflamasi yang mungkin terlibat dalam patogenesis malaria. Sebina et al. telah menunjukkan bahwa IL-6 memiliki beberapa peran dalam malaria; IL-6 berpartisipasi dalam sintesis imunoglobulin, mendorong ekspresi *inducible T cell costimulator* (ICOS) dalam sel Tfh, dan mengaktifkan diferensiasi sel B. Meskipun IL-6 merupakan faktor penting dari imunitas humoral, tetapi tidak berperan penting dalam pengendalian infeksi *Plasmodium* dan hanya terlibat pada tahap awal infeksi. Mbengue et al. mengemukakan bahwa peningkatan kadar TNF- α dan IL-6 dapat dianggap sebagai marker terjadinya malaria berat. Selain itu, peningkatan kadar IL-8 telah diidentifikasi pada pasien malaria, dan korelasi antara IL-8 dan tingkat keparahan penyakit juga telah dicatat. *P.falciparum* memiliki kemampuan untuk menghasilkan faktor homolog pelepas histamin fungsional yang mendorong pelepasan IL-8 dari neutrofil. Rodrigues-da-Silva et al, telah mengungkapkan peningkatan kadar TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, dan IL-17 selama fase akut malaria, dan kadar tinggi bertahan hingga proses pemulihan dengan pengecualian IL-10. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Otterdal et al., kadar IL-27 lebih tinggi pada pasien malaria dibandingkan pada subjek sehat. Korelasi positif juga diamati antara IL-27, parasitemia *P. falciparum*, dan faktor von Willebrand, tetapi tidak ada

dampak pada hasil penyakit yang diamati. IL-27 dapat dilihat sebagai sitokin imunoregulasi pada malaria, memiliki peran proinflamasi (menginduksi pelepasan IL-6) serta antiinflamasi (menghambat pelepasan IL-8).

4. IL-10

Sitokin antiinflamasi IL-10 memainkan peranan penting dalam regulasi respon imun pada host bersama dengan *tumor growth factor* β (TGF β). Sumber utama IL-10 adalah subset sel T yang meliputi Th1, Th2, sel Tr1 (CD25⁺ Foxp3⁻) dan sel T regulator (Treg, CD25⁺ Foxp3⁺). Stimulasi Th1 oleh IL-27 meningkatkan produksi IL-10 dan memacu ekspresi IFN γ . Tr1 merupakan subset sel CD4⁺ yang memproduksi IL-10 dalam jumlah yang tinggi dan IL-2 dalam jumlah rendah, tetapi tidak memproduksi IL-4. TGF β juga memicu ekspresi IL-10 dan IL-2. Suatu aktivator aktifitas supresif dari Treg ternyata juga memicu produksi IL-10. Sumber IL-10 tidak hanya dari subset sel T namun juga dari hampir semua leukosit.

Monosit dan makrofag merupakan sel sasaran utama dari efek inhibisi yang dimiliki oleh IL-10. IL-10 menghambat pelepasan mediator proinflamasi dari monosit dan makrofag sehingga menghambat sekresi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF dan GM-CSF menurun. IL-10 juga menghambat proliferasi dan sintesis sitokin sel T CD4⁺, termasuk produksi IL-2 dan IFN- γ oleh Th1 dan IL-4 dan IL-5 oleh Th2. Komplikasi

malaria ditentukan oleh keseimbangan antara kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi yaitu berupa rasio IL-10/TNF- α . Jika rasio tersebut kurang dari 1 maka penderita akan beresiko mengalami malaria serebral dan anemia berat. Sedangkan rasio lebih dari 1 sering berhubungan dengan hiperparasitemia. Hal ini menunjukkan bahwa rendahnya kadar IL-10 berhubungan dengan meningkatnya kadar TNF- α dan IFN- γ leukosit.

5. IL-4.

Peran IL-4, regulator penting dari respons Th2, tidak dijelaskan secara lengkap pada malaria. IL-4 menginduksi respon Th2 dan membatasi proses inflamasi dan respon Th1, dikaitkan dengan peran protektif dalam bentuk malaria yang parah. Wu *et al*, telah mengevaluasi potensi terapeutik IL-4 pada malaria berat pada tikus yang terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. Pengobatan IL-4 telah menyebabkan penurunan parasitemia dan penurunan mortalitas. Beberapa mekanisme bisa terlibat, termasuk peningkatan ekspresi reseptor untuk fagositosis, sintesis IgM tinggi, dan penurunan proses inflamasi di otak. Namun, harus dipertimbangkan bahwa, seperti dalam kasus sitokin yang dibahas di atas, peran IL-4 bergantung pada faktor-faktor tertentu. Telah disorot bahwa sel dendritik melepaskan IL-4 lebih awal selama malaria dan dalam kasus ini, IL-4 dapat berkontribusi pada perkembangan bentuk malaria yang parah. Elhoussein et

al. menekankan bahwa IL-4 dapat dianggap sebagai faktor risiko untuk bentuk malaria berat dan terdapat korelasi positif antara kadar IL-4 dan parasitemia.

6. TGF- β

Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan anggota faktor polipeptida yang disekresikan untuk mengatur proses embryogenesis, fisiologis dan homeostasis jaringan tubuh. TGF- β merupakan salah satu anggota superfamili TGF- β selain *bone morphogenetic proteins* (BMPs), aktivin, *growth differentiation factors* (GDFs), *müllerian inhibiting substance* (MIS), nodal dan TGF- β s yang terdiri dari TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3. TGF- β mengontrol besar dan jenis respon imun terhadap infeksi dan memiliki peran penting secara fundamental dalam menjaga toleransi imun dan homeostasis terhadap self antigen pada kondisi yang stabil.

Beberapa penelitian di daerah endemis malaria menunjukkan hasil yang beragam terkait hubungan TGF- β dengan gejala klinis. Pasien dewasa yang dirawat karena malaria di Bangkok, Thailand ditemukan menunjukkan penurunan kadar TGF- β dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Dalam penelitian ini juga ditemukan hubungan negatif antara kadar TGF- β serum dengan TNF- α . Penelitian di Uganda menunjukkan kadar TGF- β serum berkurang secara signifikan pada kasus malaria tanpa komplikasi dibandingkan dengan kontrol yang sehat, dan bahkan lebih

menurun pada kasus malaria serebral. Pada kasus malaria berat, kadar TGF- β berkorelasi terbalik dengan IFN- γ dan IL-6, serta dengan IL-10. Studi terpisah di Tanzania dan Thailand menemukan bahwa kadar TGF- β menurun pada kasus malaria berat dan malaria serebral dibandingkan kelompok malaria tanpa komplikasi. Anak-anak di Mozambik juga menunjukkan peningkatan TGF- β yang lebih sedikit pada kasus malaria berat, dibandingkan dengan kasus malaria tanpa komplikasi. Temuan ini menunjukkan bahwa TGF- β membatasi berat ringannya patologi penyakit malaria di daerah endemic.

Dalam satu penelitian yang dilakukan di Ghana, rasio antara TGF- β dengan IFN- γ dan TNF- α yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko demam. Studi lain di Gabon melaporkan bahwa kadar TGF- β secara signifikan berkurang pada anak-anak yang mengalami malaria ringan dan berat dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi kadar TGF- β tidak berkurang secara signifikan pada kasus malaria berat dibandingkan dengan malaria ringan. Penelitian di Assam, India, melaporkan bahwa TGF- β meningkat sedikit pada individu yang terinfeksi *P. falciparum* dibandingkan kontrol yang sehat, dan pada kasus malaria berat terhadap malaria tanpa komplikasi.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa imunomodulasi TGF- β selama infeksi malaria dapat melindungi terhadap gejala yang lebih parah. Perbedaan di

antara beberapa penelitian kemungkinan karena pengaruh variabilitas luas dalam genetika, nutrisi, riwayat infeksi, dan status koinfeksi di antara manusia yang terinfeksi, serta perbedaan genetik antara parasit *Plasmodium* yang bersirkulasi di berbagai daerah endemik. Namun, masih belum pasti apakah produksi TGF- β secara kausal berkontribusi untuk memoderasi keparahan penyakit, atau hanya biomarker dari infeksi yang kurang intens yang tidak menghasilkan gejala karena respons inflamasi yang ekstrem tidak diperlukan untuk mengontrol replikasi parasit.

Pada infeksi malaria, TGF- β bekerja dengan menghambat respon Th1 dan IFN- γ , menghambat proliferasi sel T menjadi sel Th1 dan Th2 dengan menghambat ekspresi IL-2 oleh sel T CD4+ dan CD8+. TGF- β juga mendorong perkembangan Treg yang diturunkan dari timus dan perifer. TGF- β mempromosikan diferensiasi sel T CD4+ menjadi ekspresi Foxp3 Treg, terutama dengan tidak adanya pensinyalan sitokin proinflamasi yang kuat.

TGF- β memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat diferensiasi sel Th1 dan dengan demikian menghalangi produksi IFN- γ turunan Th1. TGF- β juga menghambat diferensiasi sel Th2. Beberapa penelitian menunjukkan korelasi negatif antara kadar TGF- β dan tingkat keparahan infeksi *P. falciparum*.

7. Sitokin lainnya.

Penelitian de Menezes *et al.*, telah menunjukkan bahwa neutrofil merupakan sumber penting IL-1 α di hati selama infeksi malaria. Defisiensi IL-1 α telah dikaitkan dengan kadar TNF- α yang lebih rendah, penurunan berat badan, dan hipotermia tetapi tidak memiliki efek signifikan pada parasitemia. Para peneliti menekankan peran potensial IL-1 α dalam proses inflamasi hati. Kisia *et al.* adalah orang pertama yang menunjukkan korelasi antara genotipe dan haplotipe IL-7 (72194 T/C dan -2440A/G) dan eritropoiesis yang tidak efisien. Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa IL-12 dan IL-18 memainkan peran sentral dalam memodulasi respon imun bawaan pada malaria. Efek sinergis IL-12 dan IL-18 tampaknya terlibat dalam imunoregulasi sel T $\gamma\delta$. Kedua sitokin diperlukan untuk upregulasi reseptor penghambat TIM3, yang diekspresikan oleh sel T $\gamma\delta$. Ekspresi TIM3 yang berlebihan dikaitkan dengan penurunan risiko malaria klinis. Pada sekelompok pasien yang terinfeksi *P. vivax*, Costa *et al.* telah menemukan trombositemia dan rendahnya tingkat IL-2 dan IL-12 yang berkorelasi dengan nilai lebar distribusi trombosit (PDW) dan menyimpulkan bahwa perubahan ini dapat mewakili respon imun terhadap trombositopenia.

Aljarba dkk. telah melaporkan bahwa polimorfisme IL-22 pada rs2227481 dan rs2227483 terlibat dalam peningkatan respon imun protektif terhadap infeksi *P.falciparum*. Penulis

juga menunjukkan bahwa alel G rs2227513 memainkan peran penting dalam peningkatan produksi IL-22.

Sebuah studi baru-baru ini menyoroti peran IL-35 dalam malaria. Bello *et al.* telah mengidentifikasi bahwa IL-35 diekspresikan secara berlebihan dalam serum dan jaringan tikus yang terinfeksi *P. berghei*. Selain itu, terdapat korelasi positif antara kadar IL-35 dan parasitemia. Netralisasi IL-35 telah dikaitkan dengan efek menguntungkan pada parasitemia, perubahan histologis jaringan, dan bahkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi pada tikus yang terinfeksi *P. berghei*.

D. Peranan Sitokin Pada Imunopatologi Malaria

Patogenesis malaria bersifat kompleks dan melibatkan mekanisme imunologi serta nonimunologi. Malaria berat adalah akibat dari perubahan yang terjadi pada banyak jaringan dan organ. Disfungsi jaringan atau organ sering menyebabkan asidosis metabolik dan iskemia lokal. Faktor parasit berkontribusi pada keparahan penyakit, karena kemampuan mereka untuk menginfeksi jumlah eritrosit yang tinggi atau untuk menginduksi produksi sitokin proinflamasi.

Glikosilfosfatidilinositol (GPI) dari *Plasmodium spp* merupakan faktor patogen penting karena kemampuannya untuk menginduksi TNF- α dan IL-1. Teori ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa toksisitas parasit malaria dapat dinetralkan dengan antibodi monoklonal

terhadap GPI dalam model percobaan. Adanya antibodi anti-GPI dalam serum pasien dapat memberikan perlindungan terhadap gejala klinis malaria. Oleh karena itu, sitokin dipandang sebagai elemen patogen potensial yang dapat berkontribusi secara langsung maupun tidak langsung pada proses patologis infeksi malaria. Meskipun *P. falciparum* dan *P. vivax* dapat menyebabkan anemia berat, hanya *P. falciparum* yang menyebabkan banyak komplikasi yang berhubungan dengan malaria serebral.

1. Malaria Serebral (Cerebral Malaria)

Malaria serebral (CM) ditandai dengan keadaan koma pada pasien yang terinfeksi *P. falciparum* dengan disertai asidosis metabolik, kejang, dan hipoglikemia. Model hewan malaria telah memberikan bukti yang meyakinkan tentang peran penting proses inflamasi dalam perkembangan CM. Sitokin proinflamasi yang relevan untuk perkembangan CM adalah IFN- α , TNF- α , dan IL-12, sedangkan IL-6 masih belum terbukti terlibat. Peran sitokin antiinflamasi dalam pengendalian CM masih perlu diteliti lebih jauh. Meskipun data berdasarkan penelitian pada tikus knockout menunjukkan bahwa IL-4 dan IL-10 tidak diperlukan untuk perkembangan CM. Tetapi pada penelitian di mana IL-12 dan IFN-menampilkan peran patologis yang dominan, efek perlindungan telah ditunjukkan oleh IL-10.

Peran TNF- α dalam patogenesis CM sudah sangat jelas. Namun, temuan yang kontradiktif dilaporkan oleh Shear *et al.*, yang menggunakan tikus yang terinfeksi *P. yoelii*. Hewan-hewan ini memiliki tingkat eritrosit terinfeksi yang sedikit lebih tinggi, tetapi kerentanan mereka terhadap kematian akibat infeksi ini tidak terpengaruh. Oleh karena itu disimpulkan bahwa TNF- α tidak mutlak diperlukan untuk penyebab kematian. Hal ini dapat dipengaruhi oleh waktu dan tempat produksi sitokin. Pada CM, TNF- α dapat diproduksi secara lokal di sistem saraf pusat.

2. Anemia Berat

Di antara proses patologis yang mendasari malaria berat, anemia tetap menjadi salah satu fenomena yang paling menarik. Banyak mekanisme yang menjelaskan mengenai rupturnya eritrosit. Telah dikemukakan bahwa faktor yang berhubungan dengan host adalah penyebab utama anemia pada malaria. Studi *in vivo* telah memberikan bukti yang menunjukkan bahwa IFN- γ TNF- α , dan IL-1 bukanlah sitokin utama yang terlibat dalam penghambatan erythropoiesis. Sejauh ini, IL-12 terbukti terlibat pada pathogenesis anemia malaria. Kadar IL-12 tinggi terbukti meningkatkan eritropoiesis, dan pemberian IL-12 rekombinan mampu memperbaiki anemia pada mencit yang terinfeksi *P. chabaudi*.

Penelitian juga menunjukkan bahwa rasio IL-10/TNF- α dalam serum adalah penentu yang lebih akurat tingkat keparahan anemia. Pasien dengan anemia berat menunjukkan kadar IL-10 yang rendah yang tidak cukup untuk menghambat aktivitas proinflamasi TNF- α konsentrasi tinggi. Sebaliknya rasio yang lebih tinggi ditemukan pada anak dengan malaria tanpa komplikasi.

E. Peranan TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β terhadap gejala demam.

Pada penelitian Istiana dkk, tahun 2023 menunjukkan adanya hubungan yang lemah antara TNF- α dengan peningkatan suhu tubuh. *Tumor Necrosis Factor- α* merupakan sitokin pirogenik utama yang memediasi terjadinya demam pada infeksi malaria. Sitokin TNF- α , IL-6, IL-1 β , faktor komplemen C5a dan prostaglandin E2 (PGE2) merupakan komponen molekul yang berperan. Demam pada malaria dipicu oleh zat toksik yang dikeluarkan saat skizon pecah seperti GPI dan hemozoin. Pengenalan GPI oleh TLR2 dan DNA parasit serta hemozoin oleh TLR9 menyebabkan sekresi TNF- α yang bergantung pada MyD88 oleh makrofag. Kadar TNF- α yang meningkat akan bersirkulasi menuju otak dan mempengaruhi hipotalamus dan sirkuit termoregulasi baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara tidak langsung, TNF- α akan bekerja di luar otak dengan mengikat dan mengaktifkan reseptor sitokin yang terletak pada kapiler

fenestrasi organ sirkumventrikular sehingga menyebabkan pelepasan PGE2. Secara langsung sitokin ini akan menembus sawar darah otak dan berikatan dengan reseptor sitokin di pembuluh darah, sel glia dan struktur saraf otak. Aktivasi reseptor pusat ini merangsang pelepasan PGE2 dan meningkatkan produksi sitokin oleh otak. Sinyal demam yang dikirimkan ini akan mengubah ambang batas demam.

Penelitian Istiana dkk tahun 2023, suhu tubuh yang lebih tinggi didapatkan pada kelompok infeksi *P. falciparum*. Pada kelompok ini didapatkan 71,4% yang mengalami demam dan terdapat peningkatan kadar TNF- α . Hal ini menunjukkan peran TNF- α sebagai sitokin pirogen. Serupa dengan penelitian Perera *et al* (2013) yang menunjukkan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok malaria berat dan kelompok tanpa komplikasi yang mengalami demam dibandingkan kelompok malaria tanpa komplikasi dan tanpa gejala. Hal ini menunjukkan bahwa TNF- α pada kadar yang cukup akan berperan dalam perlindungan terhadap gejala klinis, tetapi jika kadar berlebihan akan menyebabkan proses patologi seperti yang terjadi pada malaria serebral.

Kadar TNF- α bervariasi antar pasien malaria yang mengalami demam, yaitu berkisar antara 100 hingga 3.000 pg/mL. Pada infeksi *P. falciparum* kadar TNF- α dapat meningkat secara lokal di tempat parasit ini melakukan sekuestrasi. Hal ini disebabkan karena parasit *P. falciparum* yang telah matang dapat melakukan sekuestrasi pada

pembuluh darah organ dalam seperti otak, sehingga peningkatan sitokin hanya terjadi di organ ini. Akibatnya dapat terjadi ketidakseimbangan sitokin antara pro dan anti inflamasi di organ tersebut dan menyebabkan gejala klinis berat.

Sitokin pro inflamasi IFN- γ tidak hanya berperan memberikan perlindungan terhadap infeksi *Plasmodium spp*, tetapi juga berperan dalam patogenesis malaria berat. Akan tetapi pada penelitian Istiana dkk tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar IFN- γ dengan suhu tubuh. Hal ini diduga karena IFN- γ yang dihasilkan pada penduduk di daerah endemis malaria merupakan produksi dari sel memori T CD4⁺ yang tetap dipertahankan setelah infeksi sebelumnya untuk melindungi inang dari parasit. Kekebalan protektif jangka panjang dilakukan oleh limfosit memori sebagai respon terhadap patogen dan tetap ada untuk waktu yang lama setelah infeksi. Sel memori menghasilkan kekebalan protektif yang tahan lama dan cepat terhadap infeksi ulang. Sel plasma dan sel B memori mempertahankan potensi untuk menghasilkan antibodi spesifik antigen, sedangkan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ memori mempertahankan respons yang cepat terhadap antigen dan menghasilkan eliminasi cepat patogen yang menginfeksi ulang.

Berbeda dengan penelitian di Papua Nugini yang menunjukkan tingginya kadar IFN- γ pada awal infeksi untuk melindungi terhadap keparahan, maka IFN- γ yang dihasilkan

pada penelitian ini tidak berhubungan dengan penekanan gejala klinis. Hal ini dapat terjadi karena adanya polimorfisme pada gen *Interferon Regulatory Faktor -1*(IRF-1) dan IRF-8. Gen IRF-1 berfungsi untuk mengatur pengendalian infeksi dengan menekan pertumbuhan parasit, sedangkan IRF-8 mengkoordinasikan pertumbuhan dan diferensiasi sel myeloid, seperti makrofag dan sel dendritik, serta terlibat dalam produksi sitokin proinflamasi, seperti IFN-I dan IL-12p40. Bersama dengan IRF-1, IRF-8 mengarahkan program transkripsi menuju respon yang didominasi Th1. Polimorfisme yang terjadi pada IRF dapat mengubah fungsi IFN- γ .

Penelitian Istiana dkk didapatkan demam terjadi pada densitas parasit sebesar 39.613 parasit/mL infeksi *P. falciparum*. Ambang batas demam yang cukup tinggi ini dapat disebabkan kekebalan yang telah terbentuk dan efektif meskipun tidak mensterilkan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa respons proinflamasi lebih agresif terhadap parasitemia di daerah endemis rendah, sehingga menyebabkan onset demam yang lebih cepat, karena kekebalan belum terbentuk secara maksimal. Berbeda dengan penduduk di daerah endemis sedang atau tinggi yang telah mengembangkan kekebalan terhadap malaria dan keseimbangan respon pro dan anti inflamasi telah terjadi, sehingga mampu melindungi dari keparahan (Ademoleu *et al.*, 2017). Hal ini sesuai dengan penelitian Katrak *et al* (2018)

di Uganda yang menunjukkan bahwa jumlah parasitemia yang diperlukan untuk menyebabkan demam pada orang dewasa lebih tinggi di daerah endemis sedang atau tinggi karena telah terbentuk kekebalan.

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar IL-10 berhubungan dengan penurunan suhu tubuh. Hal ini disebabkan karena sitokin anti inflamasi seperti IL-10 diproduksi untuk menjaga keseimbangan kadar sitokin pro inflamasi selama infeksi malaria untuk mencegah kerusakan jaringan (Kumar *et al.*, 2019). Interleukin-10 merupakan sitokin dengan julukan pedang bermata dua karena dapat menekan kerja respons imun yang penting seperti sel Th1, tetapi juga melindungi inang dari kerusakan jaringan. Sitkoin ini juga dapat meningkatkan produksi antibodi oleh sel B dan berperan dalam meningkatkan fagositosis lewat opsonisasi antigen parasit. Fungsi ini membuat IL-10 sangat penting pada infeksi malaria, baik dalam perannya sebagai *anti disease* maupun *anti parasite immunity*.

Rasio antara IL-10/ TNF- α pada kelompok yang terinfeksi *P. falciparum* lebih tinggi dibandingkan spesies lain yaitu 1,38. Rasio ini menunjukkan bahwa pada penelitian ini telah didapatkan keseimbangan antara sitokin pro dan anti inflamasi. Rasio sitokin pro dan anti-inflamasi dikaitkan dengan risiko munculnya gejala klinis dan keparahan pada penelitian sebelumnya. Jika rasio sitokin pro inflamasi lebih

tinggi beberapa kali lipat dibandingkan anti inflamasi, maka risiko keparahan penyakit akan lebih besar.

Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan TGF- β berhubungan dengan peningkatan suhu tubuh meskipun tidak bermakna. Hal ini disebabkan pada kondisi demam yang disebabkan peningkatan sitokin TNF- α , maka TGF- β sebagai sitokin anti inflamasi diproduksi untuk membatasi tingginya kadar sitokin pro inflamasi tersebut. Berbagai sel imun dapat menghasilkan TGF- β selama infeksi malaria, bahkan protease inang serta parasit dapat mengaktifkan TGF- β . Pada awal infeksi, sitokin ini berperan dalam eliminasi parasit, dan dengan semakin lamanya infeksi, maka peranan sebagai *anti disease* akan muncul bersama dengan peningkatan sitokin pro inflamasi.

Tidak adanya hubungan antara TGF- β dengan demam dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti status gizi individu, genetika, dan adanya koinfeksi yang dapat mempengaruhi produksi sitokin. Faktor gizi diketahui berpengaruh terhadap perkembangan sistem imun dan kekurangan vitamin serta mineral dapat menekan respon imun bawaan (Mbugi *et al.*, 2010). Genetik juga sangat mempengaruhi produksi sitokin, terutama jika terjadi polimorfisme gen sehingga sitokin yang dihasilkan dapat berubah jumlah dan fungsinya. Koinfeksi dapat meningkatkan kadar sitokin TGF- β karena respon proinflamasi yang dihasilkan pada saat koinfeksi juga lebih

besar. Hal ini dimaksudkan untuk menjaga keseimbangan respon imun agar tidak terjadi proses patologi yang berat.

F. Peranan sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β terhadap Anemia

Sitokin yang berhubungan dengan anemia pada penelitian menggunakan pasien malaria dan kelompok control yaitu sitokin pro inflamasi TNF- α dan anti inflamasi IL-10. Sitokin TNF- α berhubungan negatif dan berkekuatan sedang dengan kadar Hb sedangkan IL-10 memiliki hubungan positif dan berkekuatan sedang (Istiana dkk, 2023). Sesuai dengan penelitian Kotepui *et al* (2015) yang menunjukkan bahwa pasien malaria dengan anemia berat memiliki kadar IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan dengan malaria tanpa komplikasi atau individu sehat. Pada pasien anemia berat, kadar CD11b, CD11c, CD18, *human leukocyte antigen*-DR isotype (HLA-DR), ekspresi CD86, sekresi TNF- α dan IL-6 oleh monosit menurun dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Hal ini disebabkan karena kerja dari sitokin anti inflamasi untuk menghambat sitokin pro inflamasi yang berperan sebagai mediator dalam patogenesis anemia berat pada malaria.

Monosit dan makrofag adalah sel target utama dari efek penghambatan IL-10 dengan menghambat pelepasan mediator proinflamasi oleh sel ini. Sitkoin ini juga menghambat presentasi antigen monosit/makrofag sehingga

terjadi penurunan produksi IFN- γ oleh sel T. Fungsi penghambatan ini menyebabkan anemia berat tidak terjadi pada penderita malaria. Rasio IL-10/ TNF- α yang rendah dikaitkan dengan anemia berat, dan kadar IL-10 yang rendah berhubungan dengan peningkatan produksi TNF- α , diikuti peningkatan produksi IFN- γ . Sitokin TNF- α dan IFN- γ dapat meningkatkan penghancuran eritrosit, meningkatkan kapasitas pembersihan limpa, meningkatkan eritrofagositosis dan menekan kapasitas sumsum tulang untuk eritropoiesis. Sitokin pro inflamasi ini juga berkontribusi dalam peningkatan penyerapan dan penyimpanan besi intraseluler oleh makrofag, di mana besi digunakan untuk produksi dan fungsi ROI dan NO. Penyerapan dan penggunaan besi dalam makrofag menyebabkan penurunan besi dalam sirkulasi, dan ini menyebabkan penurunan pertumbuhan parasit tetapi juga mengganggu produksi eritrosit di sumsum tulang.

Sitokoin anti inflamasi IL-10 dan TGF- β merupakan respon balik terhadap efek TNF- α dan IFN- γ . Interleukin-10 terbukti dapat merangsang fungsi sumsum tulang secara *in vitro*. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa konsentrasi IL-10 lebih tinggi pada tikus resisten malaria. *Tumor Growth Factors*- β dapat memperlambat laju proliferasi parasit dan secara signifikan menurunkan kadar TNF- α serum dan meningkatkan IL-10. Pada penelitian ini didapatkan bahwa TGF- β tidak berhubungan dengan penurunan atau peningkatan kadar Hb. Berdasarkan penelitian terdahulu

didapatkan bahwa peningkatan TGF- β terjadi pada pasien yang telah mengalami kesembuhan, sedangkan pada pasien yang mengalami infeksi akut, kadarnya lebih rendah sehingga tidak didapatkan hubungan sitokin ini dengan gejala klinis yang muncul.

G. Peranan Parasitemia Terhadap Produksi Sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β

Parasitemia berhubungan positif dengan produksi sitokin TNF- α , dimana semakin tinggi parasitemia maka kadar TNF- α juga semakin tinggi. Pada tahap awal infeksi, produksi TNF- α bertujuan untuk mengaktifkan sistem imun selular untuk mengeliminasi parasit melalui mekanisme fagosit dan memicu pembentukan respon imun humoral (Ahmed *et al.*, 2019). TNF- α juga mengatur invasi parasit pada eritrosit dengan meningkatkan Ca²⁺. Peningkatan kalsium sitoplasma akan menyebabkan perubahan siklus sel parasit. Kemampuan parasit untuk menggunakan kalsium berhubungan dengan proses sinkronisasi *Plasmodium* dan ritme sirkadian inang. Hal ini akan meningkatkan respon imun selular sehingga parasit dapat dieliminasi.

Pada penelitian juga didapatkan peningkatan kadar IFN- γ seiring peningkatan parasitemia. Peningkatan IFN- γ ini merupakan salah satu indikator bekerjanya respon imun untuk mengeliminasi parasit. Interferon- γ yang dihasilkan di awal infeksi oleh sel NK dan sel T CD4⁺ berperan melalui

penghambatan laju replikasi parasit dan menjaga kepadatan berada di bawah ambang pirogenik.

Peranan IFN- γ dalam perlindungan terhadap malaria telah dibuktikan pada mencit yang diinfeksi dengan *P. chabaudi*. Pada hari ke-60 setelah sembuh dari infeksi masih ditemukan parasit dalam darah dan sel T CD4 memori pada limpa, sehingga kadar IFN- γ juga masih ditemukan meningkat. Ketika parasit telah benar-benar hilang dan kekebalan berkurang, maka kadar IFN- γ menurun. Pada orang yang sudah sembuh, antibodi spesifik terhadap antigen parasit masih bisa ditemukan, tetapi sel T memori menurun drastis sehingga kadar IFN- γ akan sama dengan orang yang sehat. Hal ini menunjukkan bahwa pada infeksi kronis malaria, kadar IFN- γ akan tetap tinggi karena pemicunya yaitu parasit masih ada, sedangkan pada orang yang sudah sembuh kadar IFN- γ akan menurun. Jika individu ini mengalami reinfeksi, kemungkinan besar akan menimbulkan gejala klinis berat terutama jika berasal dari daerah non endemis.

Peningkatan IFN- γ berhubungan positif dengan peningkatan TNF- α pada beberapa penelitian. Sitokin pro inflamasi ini bersama-sama mengembangkan perlindungan terhadap peningkatan jumlah parasit dengan mekanismenya masing-masing. Akan tetapi peran TNF- α lebih kuat dibandingkan peran IFN- γ . Interferon- γ lebih dominan berperan pada respon imun bawaan sedangkan TNF- α lebih

berperan pada respon imun adaptif. Pada penderita malaria di daerah ini respon imun adaptif lebih dominan yang dibuktikan dengan tingginya kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1.

Sitokin anti inflamasi IL-10 dan TGF- β pada penelitian ini juga ditemukan sama-sama meningkat, tetapi peningkatan IL-10 mampu menyebabkan penurunan jumlah parasit sedangkan TGF- β tidak memiliki peran ini, sehingga dikatakan bahwa IL-10 berperan cukup kuat sebagai *anti parasit immunity*. Beberapa penelitian menunjukkan IL-10 merupakan respon anti inflamasi awal pada individu yang terinfeksi *Plasmodium sp.* Interleukin-10 yang diproduksi oleh sel T CD4⁺ menekan inflamasi dengan cara menghambat fungsi sel T dan aktivitas APC. Sitokin ini dihasilkan oleh banyak sel seperti Th2, Th1, Treg, Th17, Tfh, makrofag dan sel dendrit. Produksi IL-10 oleh sel Th1 merupakan mekanisme penting untuk meredam inflamasi dalam menghadapi infeksi. Meskipun melindungi jaringan dari inflamasi, IL-10 juga dapat meningkatkan jumlah parasit dengan menekan kekebalan yang diperantarai sel Th1, sehingga parasit dapat bertahan hidup dan berkembang biak. IL-10 yang diproduksi selama malaria juga mempengaruhi luaran penyakit, tetapi mekanismenya masih belum jelas.

Pada penelitian ini kadar sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , berhubungan negatif dengan produksi IL-10 dengan kekuatan hubungan - 0,515. Hubungan negatif ini dapat

menunjukkan peran IL-10 sebagai sitokin anti inflamasi yang mengontrol produksi TNF- α agar tidak berlebihan. Hubungan negatif ini juga dapat berarti bahwa TNF- α yang dihasilkan pada penderita infeksi malaria hutan ini tidak cukup tinggi untuk memicu peningkatan kadar IL-10, atau IL-10 telah berhasil menekan produksi TNF- α sehingga respon imun mengurangi produksinya. Kemungkinan lain adalah infeksi yang terjadi merupakan infeksi awal yang baru memicu peningkatan sitokin pro inflamasi dan sitokin antiinflamasi belum banyak diproduksi.

Berbeda dengan penelitian pada populasi Afrika di daerah endemis yang menunjukkan hubungan positif antara TNF- α , IL-10 dan parasitemia pada penderita malaria ringan dan malaria berat. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa IL-10 akan meningkatkan kadarnya dengan semakin tingginya TNF- α dengan cara menghambat fungsi sel T dan aktivitas APC sehingga parasit tetap tinggi di dalam darah (Kumar *et al.*, 2019). Perbedaan ini dapat disebabkan karena peran IL-10 yang berbeda antar daerah endemis. Pada penelitian ini IL-10 berperan dalam menurunkan parasitemia melalui kemampuannya memicu peningkatan produksi antibodi dan pematangan sel B. Sinyal IL-10 intrinsik akan meningkatkan respons sel B pada pusat germinal dengan membatasi aktivitas IFN- γ dan TNF- α serta ekspresi Tbet sehingga meningkatkan produksi antibodi dan pembersihan parasit (Guthmiller *et al.*, 2017). Kondisi ini didukung oleh

tingginya kadar antibodi pada penelitian ini. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa IL-10 lebih berperan pada kekebalan humoral di daerah endemis malaria hutan ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan persen parasitemia seiring dengan peningkatan kadar TGF- β , meskipun secara statistik tidak bermakna. TGF- β merupakan salah satu sitokin anti inflamasi, tetapi dalam keadaan tertentu dapat memberikan efek pro inflamasi. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa pada konsentrasi rendah (0,1-10pg/mL), TGF- β berfungsi sebagai ligan kemotaktik untuk monosit manusia. Sitokin ini juga terbukti meningkatkan transkripsi TNF- α dalam PBMC manusia yang dikultur. Monosit, makrofag dan sel dendrit berkontribusi untuk mengendalikan parasit stadium darah dengan memfagosit eritrosit yang terinfeksi dan dengan cepat mensekresi sitokin proinflamasi. Makrofag yang mengandung parasitemia akibat memfagosit eritrosit terinfeksi akan menghasilkan oksida nitrat, yang menjadi target aktivasi IFN- γ .

Aktivasi sel imun bawaan seperti monosit dan makrofag oleh TGF- β dapat menjelaskan penurunan parasitemia akibat meningkatnya kadar sitokin ini. Oleh karena itu, pada daerah endemis malaria hutan ini diduga TGF- β melakukan fungsinya sebagai *anti parasit immunity* dengan cara mengaktivasi monosit dan makrofag meskipun perannya lemah.

Kadar TGF- β yang disekresi pada waktu yang tepat dapat mengontrol imunopatologi sambil tetap berperan sebagai komponen anti-parasit yang efektif. Pada penelitian ini didapatkan respon TGF- β tinggi sehingga mampu menekan jumlah parasit terutama pada penderita *P. falciparum*. Akan tetapi tingginya kadar sitokin ini juga dapat memicu kerusakan patologi. Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa TGF- β memiliki hubungan yang lemah dan bersifat positif dengan TNF- α . Hal ini menunjukkan bahwa sitokin ini juga memiliki peran dalam proses patologis terutama pada infeksi *P. falciparum* di daerah endemis malaria hutan. Hal ini tidak sesuai dengan mekanisme anti parasit TGF- β yang seharusnya meningkatkan kadar IFN- γ dan mengaktivasi sel T CD4⁺ untuk menginduksi produksi IL-10. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena perbedaan tingkat endemisitas dan adanya polimorfisme gen penyandi sitokin ini. Selain itu faktor gizi dan adanya koinfeksi juga dapat mempengaruhi respon imun terhadap suatu penyakit.

Pada *P. malarie* dan infeksi campuran didapatkan rerata kadar TGF- β dan densitas parasit yang jauh lebih rendah dibandingkan *P. falciparum*. Hal ini menunjukkan bahwa spesies ini tidak menyebabkan proses patologi yang berat karena sifat siklus hidupnya. Panjangnya siklus skizogoni eksoeritrositik *P. malariae* menyebabkan respon pensinyalan TGF- β berlangsung lambat dan menyebabkan parasitemia

tetap terkontrol sehingga tidak menyebabkan patologi yang berlebihan.

H. Peran Sitokin Dalam Diagnosis Dan Prognosis Malaria

Teori yang muncul selama ini menunjukkan bahwa patogenesis malaria adalah sesuatu yang kompleks, dan gejala klinis yang muncul ataupun outcome lainnya dapat dicapai melalui mekanisme yang berbeda meskipun akhirnya sama. Adanya perbedaan mekanisme dengan luaran yang sama ini memunculkan ide ini tentang parameter diagnostik dan prognostik yang mampu memprediksi risiko spesifik terkait dengan outcome yang muncul.

Penelitian menunjukkan adanya polarisasi respon imun pada penderita malaria, dimana pada penderita malaria berat, dominasi sitokin Th2 dibandingkan Th1 telah ditemukan. Penelitian lain menunjukkan bahwa respon Th1 sangat diperlukan untuk penghambat perkembangan infeksi malaria, yang ditunjukkan dengan adanya anak-anak yang tidak kebal malaria dan mengalami malaria falsifarum yang berat, didapatkan kadar IL-12 dan IFN- γ yang lebih rendah, tetapi TNF- α yang tinggi. Penelitian terdahulu juga melaporkan bahwa anak-anak dengan malaria ringan menunjukkan peningkatan kemampuan untuk mengekspresikan iNOS secara *in vitro* dibandingkan anak-anak dengan malaria berat. Penelitian Luty *et al.* juga menemukan bahwa sel mononuklear darah tepi pasien

dengan malaria ringan menghasilkan IFN- γ sebagai respons terhadap antigen malaria, sedangkan pada malaria berat tidak.

Ketidakseimbangan kadar sitokin yang ditemukan dalam serum penderita malaria dapat digunakan sebagai penanda perkembangan ke outcome yang fatal. Penelitian pada anak-anak di Ghana menunjukkan bahwa hanya pasien dengan malaria tanpa komplikasi yang memiliki korelasi positif dengan kadar TNF- α dan reseptornya (TNF-R1 dan TNF-R2). Dalam studi yang sama, anak-anak dengan CM memiliki kadar TNF- α yang tinggi tetapi tidak peningkatan pada reseptornya. Anak-anak yang terinfeksi dan memiliki gejala demam serta anak-anak tidak demam tetapi parasitemianya terdeteksi, memiliki kadar TNF- α yang meningkat. Pada pasien yang meninggal akibat malaria falciparum ditemukan kadar IL-6, IL-10, dan TNF- α yang lebih tinggi. Pada penelitian lain, IL-6 dan reseptornya yaitu IL-6R ditemukan meningkat, baik pada pasien CM maupun pada pasien dengan gagal ginjal. Kadar sitokin ini akan turun dalam 24 jam setelah dimulainya terapi malaria. Jakobsen *et al.* melaporkan bahwa produksi IL-6 yang berlebihan dapat menjadi predisposisi terjadinya CM, sedangkan 2-glikoprotein I dapat melindungi dari hasil yang fatal.

Kadar TNF- α dalam serum dapat memprediksi outcome pada kasus CM, apakah akan fatal atau tidak. Parameter ini tidak bergantung pada densitas parasit dan glukosa.

Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan CM yang meninggal ditemukan kadar TNF- α yang meningkat hingga 10 kali dibandingkan pasien malaria tanpa komplikasi. Kejadian malaria berat berhubungan dengan kaskade inflamasi yang ditandai dengan tingginya kadar TNF- α dan penghambatan efek TGF-1 atau/dan IL-12, yang kadarnya ditemukan menurun pada pasien dengan malaria berat. Parameter terbaik yang berguna untuk memperkirakan terjadinya malaria berat adalah rasio sitokin anti-inflamasi (IL-10) terhadap inflamasi (TNF-) baik dalam serum. Setelah terapi malaria falciparum, pasien yang selamat menunjukkan penurunan cepat pada reseptor larut TNF- α , IL-6, IL-10, dan IL-2. Namun, penurunan ini lambat pada pasien yang mengalami malaria sangat berat dan kadar reseptor TNF-R1 tinggi.

BAB VI

PENUTUP

Dalam beberapa tahun terakhir, telah banyak bukti yang dikumpulkan tentang peranan sitokin dalam pathogenesis dan pengobatan malaria. Pertama, sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sama-sama diperlukan untuk perlindungan terhadap keparahan penyakit. Sitokin pro inflamasi muncul lebih awal ketika infeksi mulai terjadi, yang bertujuan untuk menghambat perkembangan agen penyakit agar tidak bertambah banyak. Sitokin ini penting dalam mengendalikan parasitemia awal. Seiring perjalanan waktu, kemampuan parasit untuk menghindari respon imun menyebabkan perkembangan infeksi menjadi lebih progresif, diikuti dengan produksi sitokin pro inflamasi yang juga semakin meningkat. Sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 berperan dalam memunculkan gejala klinis demam. Semakin tinggi kadar sitokin pro inflamasi dalam darah, maka menyebabkan pathogenesis malaria berkembang ke arah komplikasi atau keparahan. Untuk meredam reaksi inflamasi yang semakin besar, maka sel-sel imun akan memproduksi sitokin anti inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β untuk mencegah terjadinya komplikasi tersebut.

Kedua, patogenesis malaria adalah suatu proses yang kompleks di mana *outcome* (gejala) dapat dicapai melalui mekanisme yang berbeda. Sebagai contoh, beberapa sitokin pro inflamasi yang berperan dalam CM diproduksi secara berlebihan, sehingga sulit untuk menetapkan peran patologisnya. Ketiga, adanya koinfeksi menyebabkan mekanisme pathogenesis yang berbeda antar individu dan mempengaruhi produksi sitokin, baik pro inflamasi maupun anti inflamasi. Meskipun begitu, deteksi rutin beberapa sitokin cukup relevan untuk diagnosis dan prognosis dari kondisi klinis yang berat (komplikasi) dari infeksi malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Ademolue TW & Awandare GA, 2017. Evaluating antidisease immunity to malaria and implications for vaccine design. *Immunology*, vol. 153, pp. 423-434.
- Alkadarou T, Musa A, Alkadarou A, Mahfouz MS, Troye-Blomberg M, Elhassan AM, *et al*, 2013. Immunological characteristics of hyperreactive malarial splenomegaly syndrome in sudanese patients. *J Trop Med*, vol. 2013. doi: 10.1155/2013/961051.
- Dantzler KW & Jagannathan P, 2018. $\gamma\delta$ T cells in antimalarial immunity: new insights into their diverse functions in protection and tolerance. *Front. Immunol*, vol. 9, p.2445.
- da-Silva RRN, Lima-Junior Jda C, Fonseca Bde P, Antas PR, Baldez A, Storer FL, *et al*, 2014. Alterations in cytokines and haematological parameters during the acute and convalescent phases of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, vol.09, no.2, pp.154-62. doi: 10.1590/0074-0276140275. Epub 2014 Mar 4.
- de Jong GM, McCall MBB, Dik WA, Urbanus RT, Wammes LJ, Koelewijn R, *et al* 2020. Transforming growth factor-beta profiles correlate with clinical symptoms and parameters of haemostasis and inflammation in a

- controlled human malaria infection. *Cytokine*, vol.125, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154838>
- Dewasurendra RL, Jeffreys A, Gunawardena SA, Chandrasekharan NV, Rockett K, Kwiatkowski D, *et al*, 2018. Host genetic polymorphisms and serological response against malaria in a selected population in Sri Lanka. *Malar J*, vol.17, no.1, pp.473. doi: 10.1186/s12936-018-2622-9.
- Drewry LL & Harty JT, 2020. Balancing in a black box: Potential immunomodulatory roles for TGF- β signaling during blood-stage malaria. *Virulence*, vol.11, no.1, pp.159-169. doi: 10.1080/21505594.2020.1726569.
- Farrington L, Vance H, Rek J, Prahl M, Jagannathan P, Katureebe A, *et al*, 2017. Both inflammatory and regulatory cytokine responses to malaria are blunted with increasing age in highly exposed children. *Malar J*, vol.16, no.1, p.499. doi: 10.1186/s12936-017-2148-6.
- Guthmiller JJ, Graham AC, Zander RA, Pope RL, & Butler NS, 2017. Cutting edge: IL-10 is essential for the generation of germinal center B cell responses and anti-plasmodium humoral immunity. *J Immunol*, vol.198, pp.617–22. 10.4049/jimmunol.1601762
- Herbert F, Tchitchek N, Bansal D, Jacques J, Pathak S, Bécavin C, *et al*, 2015. Evidence of IL-17, IP-10, and IL-10 involvement in multiple-organ dysfunction and IL-17 pathway in acute renal failure associated to *Plasmodium*

falciparum malaria. *J Transl Med*, vol.13, no.369.

<https://doi.org/10.1186/s12967-015-0731-6>

Istiana I, Audhah NA, Syarifa Y, Ashari MD, Madani R. 2023. Peranan Sitokin Inflamasi dan Anti Inflamasi Terhadap Gejala Klinis Pada Penderita Malaria di Kalimantan Selatan. Laporan Hasil Penelitian (unpublished).

Kemendes, 2021. *Profil kesehatan Indonesia tahun 2020*, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

King T & Lamb T, 2015. Interferon- γ : the jekyll and hyde of malaria. *PLoS Pathog*, vol.11, no.10. doi: 10.1371/journal.ppat.1005118.

Mandala WL, Msefula CL, Gondwe EN, Drayson MT, Molyneux ME, & MacLennan CA, 2017. Cytokine profiles in malawian children presenting with uncomplicated malaria, severe malarial anemia, and cerebral malaria. *Clin Vaccine Immunol*, vol. 24, no. 4, pp. e00533-16. doi: 10.1128/CVI.00533-16.

Oyegue-Liabagui SL, Bouopda-Tuedom AG, Kouna LC, Maghendji-Nzondo S, Nzoughe H, Tchitoula-Makaya, *et al*, 2017. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with malaria in Franceville, Gabon. *Am J Clin Exp Immunol*, vol.6, no.2, pp.9-20.

Popa GL & Popa MI, 2021. Recent advances in understanding the inflammatory response in malaria: a review of the dual role of cytokines. *J Immunol Res*, 7785180. doi: 10.1155/2021/7785180.

Tzavlaki K & Moustakas A, 2020. TGF- β Signaling. *Biomolecules*, vol.10, no.3, pp.487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>

WHO, 2021. *World malaria report 2020*, Geneva: World Health Organization.

GLOSARIUM

ISTILAH	PENJELASAN
Antigen	Suatu substansi atau potensi dari suatu zat yang mampu merangsang timbulnya respons imun yang dapat dideteksi, baik berupa respons imun seluler, maupun respons imun humoral atau respons imun keduanya.
Antibodi	Suatu protein yang dihasilkan sebagai akibat interaksi dengan suatu antigen.
Sel B (limfosit B)	sel-sel dalam sistem imun yang mengkhususkan diri dalam pembentukan antibodi.
Imunitas bawaan (<i>innate immunity</i>)	Sistem imun bawaan merupakan sistem pertahanan lini pertama tubuh yang membantu pengenalan terhadap antigen asing dan memainkan peran penting dalam aktivasi sistem imun adaptif
Imunitas di dapat (<i>adaptive immunity</i>)	Merupakan respon imun yang didapat (acquired), yang timbul akibat dari rangsangan antigen

tertentu, sebagai akibat tubuh pernah terpapar sebelumnya. bersifat spesifik, heterogen dan memiliki daya ingat atau memory.

Makrofag

Sel mononuklear fagositik yang berasal dari monosit sumsum tulang dan ditemukan dalam jaringan serta tempat peradangan. Makrofag berperan sebagai pembantu dalam imunitas, terutama sebagai sel penyaji antigen (antigen presenting cell, APC)

Sel plasma

Hasil akhir proses diferensiasi sel B yang menyekresikan antibodi.

Interferon

Salah satu kelompok heterogen protein-protein dengan berat molekul rendah yang dibentuk oleh sel pejamu yang terinfeksi untuk melindungi sel-sel yang tidak terinfeksi dari infeksi virus. Interferon, yang merupakan suatu sitokin, juga mempunyai fungsi imuno modulasi.

Antigen Presenting Sel
(APC)

Sel-sel yang berfungsi untuk menyajikan antigen kepada sel limfoid yang tersensitisasi. Dalam

garis besarnya, semua sel yang menampilkan MHC kelas II dapat bertindak sebagai APC, misalnya: sel-sel dendritik, kupfer, langerhans, endotel, fibroblast dan sel B.

Sitokin

Protein yang berperan sebagai mediator imunitas, hematopoiesis dan inflamasi. Beberapa sebagai antimikroba melalui opsonisasi bakteri. Sitokin berdasar jenis sel penghasil utamanya, terbagi atas monokin yang dihasilkan oleh monosit dan limfokin yang dihasilkan limfosit.

CRP (*C-Reactive Protein*)

Merupakan protein fase akut ◇ berbagai protein kadarnya meningkat pada infeksi akut. Mengikat komplemen melalui mekanisme opsonin

Inflamasi

Respon jaringan terhadap cedera akibat infeksi, pungsi, abrasi, terbakar, objek asing, atau toksin. Ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, dan nyeri. Gejala kelima kadang terjadi adalah hilangnya fungsi

INDEX

A

Aktivasi sel, 5, 22, 23, 35, 70, 71, 126
Anemia, 90, 91, 92, 93, 113, 120
Anopheles, 74, 78, 80
Anti inflamasi, 27, 55
Antibodi, 39, 46, 47, 50, 51, 66, 71, 97
Antigen, 28, 42, 45, 48, 62
APCs, 62
API, 77
ARDS, 95, 96, 102
Autophagy, 18

B

Breg, 12, 21

C

Cacing, 61
CpG, 15, 26
CRP, 19

D

Demam, 88, 89, 114
Difusi, 7
DNA, 26, 68, 114

E

Endotel, 34
Enzim, 65

Eosinofil, 49, 50
Epidemiologi, 75
Eritrosit, 99

G

Gametosit, 80
Gen, 117
GGA, 96

I

IL-10, 2, 6, 12, 15, 27, 28, 29, 30, 40,
52, 53, 54, 55, 56, 66, 67, 71, 72, 99,
101, 102, 103, 104, 105, 108, 112,
114, 118, 120, 121, 122, 124, 125,
127, 129, 130, 131, 134
IL-12, 6, 15, 30, 31, 32, 59, 62, 63, 67,
70, 72, 99, 101, 102, 103, 110, 112,
113, 128, 130
IL-13, 61, 66, 67, 72
IL-15, 32, 33, 34
IL-18, 15, 18, 35, 36, 110
IL-2, 2, 8, 9, 10, 38, 40, 41, 42, 43, 44,
45, 49, 61, 105, 109, 110, 130
IL-4, 2, 6, 9, 11, 15, 29, 39, 40, 44, 45,
46, 47, 48, 49, 53, 61, 66, 67, 71, 72,
99, 100, 102, 105, 106, 112
IL-5, 2, 40, 48, 49, 50, 51, 53, 66, 67,
71, 72, 99, 100, 105

IL-6, 15, 18, 19, 20, 21, 28, 39, 45, 55,
61, 72, 99, 101, 102, 103, 104, 105,
108, 112, 114, 120, 129, 130, 131
IL-8, 15, 72, 101, 102, 104, 105
Inflamasi, 23, 28, 31, 52, 134
iNOS, 63, 64, 72, 129
Interferon, 11, 25, 26, 27, 57, 103,
117, 123, 124, 135
Interleukin, 16, 18, 27, 30, 32, 33, 35,
36, 40, 42, 44, 48, 50, 52, 118, 124

J

JAK/STAT, 29

K

Kanker, 42
Koinfeksi, 120

L

LPS, 15, 22, 103

M

Major Compatibility Complex, 2
Makrofag, 6, 28, 29, 32, 34, 36, 58, 63,
126
Malaria, 74, 75, 77, 87, 90, 91, 93, 97,
111, 112, 128, 134
Malnutrisi, 60
Merozoit, 79, 82
Mikrogamet, 80
MSP, 82, 124

N

NF- κ B, 13, 22, 63, 72
NO, 64, 72, 121

O

Ookista, 80

P

P. knowlesi., 74
P. malariae, 74, 75, 81, 87, 88, 90, 96,
128
P. ovale, 74, 75, 80, 87
P. vivax, 74, 75, 80, 81, 84, 86, 88, 90,
96, 110, 112
P.falciparum, 74, 75, 83, 85, 88, 90, 93,
104, 110
PAMPs, 15, 22, 71
Parasit, 40, 61, 62, 65, 68, 69, 74, 86,
92, 93, 94
Patogen, 60
Peradangan, 94
Plasmodium spp, 61, 69, 74, 78, 81, 97,
111, 116
Proinflamasi, 35
Protozoa, 68

R

Regulasi, 5, 12, 21, 24, 36, 42, 44, 47,
50, 58
Reseptor, 10, 11, 13, 83, 86
RNA, 15, 26, 98

S

Sekresi, 3, 4, 8, 9, 84
Sel B, 6, 14, 32, 46, 55, 71
Sel dendritik, 6, 32, 34, 36
Sel mast, 51
Sel memori, 39, 41, 44, 116
Sel NK, 6, 31, 33, 35, 69
Sel plasma, 51, 116
Sel T, 6, 31, 33, 40, 41, 42, 43, 45, 46,
48, 49, 53, 54, 55, 57, 62, 63, 70, 71,
99
sel T CD4, 17, 31, 36, 39, 40, 44, 45,
46, 48, 49, 51, 52, 55, 57, 62, 63, 70,
102, 105, 109, 116, 123, 124, 127
sel T CD8+, 31, 40, 41, 43, 44, 46, 52,
57, 116
Splenomegali, 89
Stimulasi sel, 5

T

TGF- β , 40, 54, 55, 56, 72, 107, 108,
109, 114, 119, 120, 121, 122, 124,
126, 127, 131, 134, 135
Th1, 6, 30, 31, 36, 40, 53, 54, 58, 59,
61, 62, 63, 66, 70, 71, 72, 99, 100,
102, 105, 106, 109, 117, 118, 124,
128
Th17, 6, 31, 53, 54, 124
Th2, 6, 11, 40, 49, 51, 53, 54, 61, 62,
63, 65, 66, 67, 70, 71, 72, 99, 100,
102, 105, 106, 109, 124, 128
Toll-like receptor (TLR), 4
Treg, 12, 21, 55, 105, 109, 124

Z

ZAP-70, 70

PROFIL PENULIS

Dr. dr. Istiana, M.Kes



Penulis lahir di Banjarmasin pada tahun 1976. Menyelesaikan Pendidikan dari SD hingga Program Profesi Dokter Umum di Banjarmasin, tepatnya di FK Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin. Setelah lulus menjadi seorang Sarjana Kedokteran tahun 1999, langsung diangkat menjadi PNS dosen di FK ULM sambil menyelesaikan

Pendidikan Koass (Profesi Dokter Umum) dan lulus pada tahun 2002. Pendidikan S2 ditempuh pada tahun 2004, tepatnya pada Program Magister Ilmu Kedokteran Tropis Universitas Airlangga, Surabaya dan lulus pada tahun 2006. Pendidikan Doktor juga ditempuh di Universitas Airlangga Surabaya, tepatnya pada Program Studi Ilmu Kedokteran Program Doktor, dan lulus pada tahun 2022.

Selain sebagai seorang dosen yang berhome base di Program Studi Pendidikan Dokter Program Sarjana FK ULM, khususnya Divisi Mikrobiologi dan Parasitologi, penulis juga saat ini menjabat sebagai Dekan FK ULM sejak tahun 2022. Selain itu juga menjabat sebagai Direktur Klinik IDI Banjarmasin sejak tahun 2015 hingga sekarang.

beberapa organisasi yang diikuti adalah Ikatan Dokter Indonesia, PKFI Wil. Kalimantan Selatan, dan anggota P4I.

Beberapa karya ilmiah ditampilkan dalam berbagai jurnal nasional dan juga internasional, yang berhubungan dengan kualifikasi dan kompetensi penulis dalam bidang Ilmu Kedokteran Tropis.

Pernah menjadi pembicara dan juga pemakalah oral dalam pertemuan nasional maupun internasional, di dalam dan di luar negeri.

Dr. dr. Nelly Al Audhah, M.Sc



Penulis lahir di Amuntai, Kalimantan Selatan pada tahun 1977. Menyelesaikan Pendidikan dari SD hingga SMA di Kota Amuntai, Kabupaten Hulu Sungai Utara. Kemudian melanjutkan studi pada Program Pendidikan Dokter FK Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin tahun 1997 dan lulus

sebagai dokter pada tahun 2002. Pendidikan S2 ditempuh pada tahun 2008, tepatnya pada Program Magister Ilmu Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dan lulus pada tahun 2010. Pendidikan Doktor ditempuh di Universitas Brawijaya, Malang, yaitu pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan lulus pada tahun 2020.

Penulis diangkat sebagai Dosen PNS pada tahun 2006, dan mengampu banyak mata kuliah di Prodi Kedokteran Program Sarjana, Prodi Kesehatan Masyarakat dan juga pada program

Doktor. Beberapa organisasi yang diikuti adalah Ikatan Dokter Indonesia, dan anggota P4I.

Beberapa karya ilmiah ditampilkan dalam berbagai jurnal nasional dan juga internasional, yang berhubungan dengan kualifikasi dan kompetensi penulis dalam bidang Parasitologi. Pernah menjadi pembicara dan juga pemakalah oral dalam pertemuan nasional maupun internasional,

dr. Yulia Syarifa, Sp.PD



Penulis lahir di Yogyakarta pada tahun 1991. Menyelesaikan Pendidikan Dokter Umum pada Program Pendidikan Dokter FK Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin dan lulus pada tahun 2014. Pendidikan dokter spesialis penyakit dalam di tempuh pada Prodi PPDS Ilmu Penyakit Dalam Universitas Diponegoro

Semarang, dan lulus pada tahun 2021. Penulis diangkat sebagai Dosen PNS pada tahun 2022 dan menjadi dosen yang berhome base di Prodi Profesi Dokter Umum FK ULM, Sebagai seorang dosen, penulis banyak membimbing mahasiswa profesi dokter terkait Ilmu Penyakit Dalam. Aktif dalam organisasi IDI dan juga PAPDI, serta aktif dalam kegiatan pengabdian kepada masyarakat.