

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

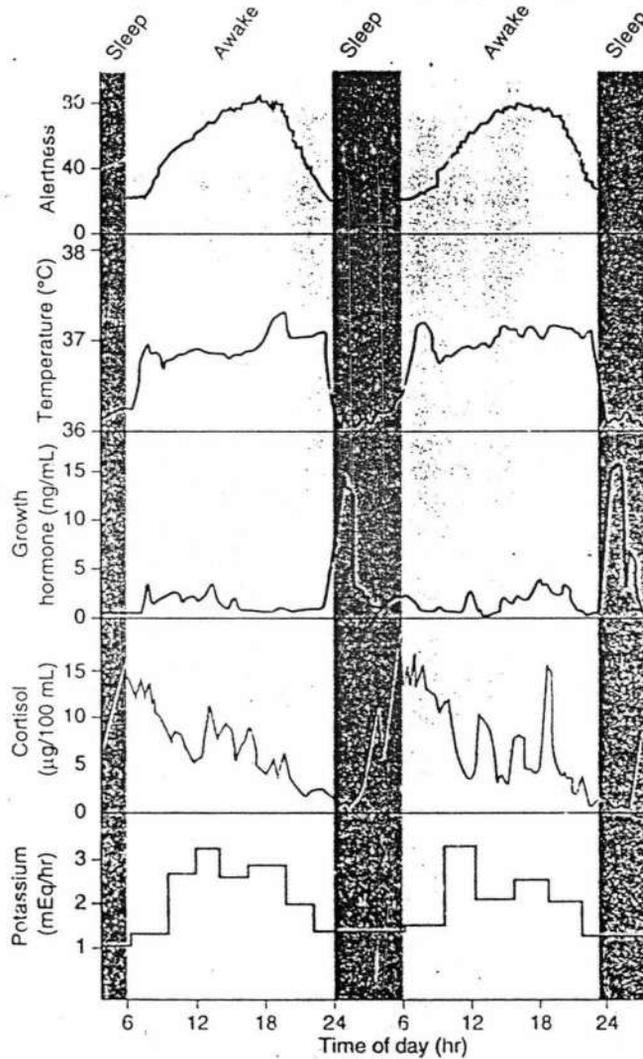
**2.1 Pengaruh Bekerja *Shift* Malam terhadap Kesehatan**

Masalah yang dihadapi oleh pekerja *shift* malam bergilir, dapat dikelompokkan dalam 3 hal yaitu: (1) gangguan aktifitas sosial (Barton, 1994; Prawirakusuma, 1990; Setyawati, 1994), (2) gangguan psikis dan gangguan kesehatan (Barton, 1994; Harrington, 1990; Poole, 1992), (3) berkaitan dengan *circadian rythm* antara lain siklus tidur - bangun yang berubah (Budnick, 1994; Jaffe, 1996; Kern, 1995).

Bekerja *shift* malam dapat mempengaruhi aktifitas sosial, fungsi peran didalam keluarga. Gagguan aktifitas sosial ini membutuhkan dukungan dari masyarakat disekitarnya (Chang, 1993; Oginska, 1993; Niedhammer, 1994). Apabila tidak mendapat dukungan yang baik maka akan menimbulkan stres psikososial. Timbulnya stres psikososial disebabkan karena pekerja *shift* malam dalam kehidupannya selalu berinteraksi dengan lingkungannya sehingga apabila pola perilakunya berubah maka akan mempengaruhi pola perilaku lingkungannya. Pola perilaku yang berubah ini antara lain waktu bekerja dan waktu tidurnya yang tidak sama dengan keluarganya atau masyarakat sekitarnya (Chang, 1993; Oginska, 1993; Martiana, 1994 ; Niedhammer, 1994).

Gangguan psikis dan gangguan kesehatan yang banyak dikeluhkan oleh pekerja *shift* malam bergilir antara lain: (1) gangguan tidur, (2) nyeri perut, (3) nyeri ulu hati, (4) kurangnya nafsu makan, (5) badan terasa lemah, (6) merasa sangat lelah, (7) gangguan saluran pernafasan (Barton, 1994; Dirkx; 1993; Poole, 1992; Vidacek, 1993). Untuk gangguan saluran pernafasan lebih lanjut dilakukan penelitian epidemiologi okupasi pada bermacam-macam jenis paparan di tempat kerja, menunjukkan adanya pengaruh kerja *shift*

malam terhadap gangguan faal paru akut dan kronis (Rastogi, 1992; Zuskin, 1992; Zuskin, 1993; Zuskin, 1993; Smid, 1994; Zuskin, 1995).



Gambar 2.1: *Circadian rhythm* dan fungsi fisiologis tubuh (Bear, 1996)

*Circadian rhythm* di dalam tubuh merupakan irama biologik dari komponen biologik di dalam tubuh. *Circadian rhythm* ini berkaitan dengan fungsi fisiologis tubuh.

Komponen biologik yang mempunyai *circadian rythm* ini adalah beberapa hormon, kadar potasium darah, temperatur tubuh, *alertness* (Bear, 1996; Pinel, 1995; Carlson, 1995) (gambar 2.1).

Gangguan kesehatan yang berkaitan dengan perubahan *circadian rythm* ini disebabkan karena berbagai fungsi tubuh pada manusia mempunyai irama yang menetap. Irama ini mempunyai jam biologis yang secara endogen berjalan selama 24 jam sehari. Fungsi tubuh yang paling berkaitan dengan *circadian rythm* adalah pola tidur - bangun, kesiapan bekerja (*alertness*), pengaturan autonomik (sekresi adrenalin, kortisol), proses vegetasi (metabolisme), temperatur tubuh, denyut jantung, dan tekanan darah. Fungsi tubuh ini meningkat pada siang hari (fase ergotrofik) dan menurun pada malam hari (fase trofotrofik) (Bear, 1996; Carlson, 1994; Pinel, 1993).

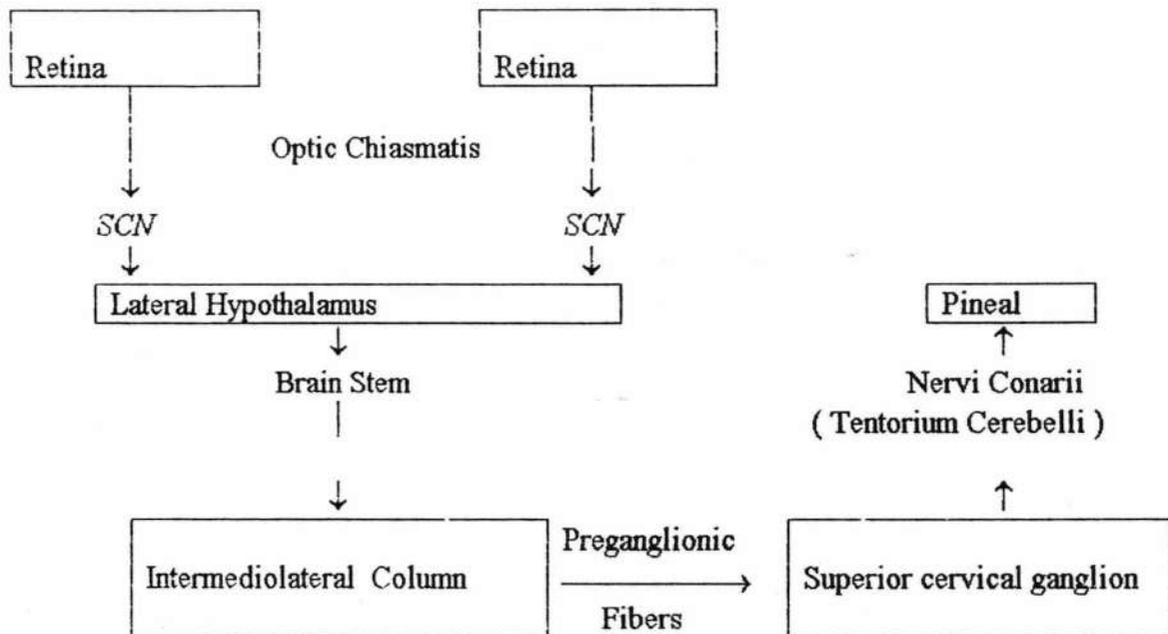
Timbulnya suatu gangguan kesehatan maupun gangguan psikososial ini kemungkinan disebabkan karena pekerja tersebut tidak berhasil dalam mengupayakan keseimbangan homeostasisnya. Hal ini karena manusia mempunyai daya kognitif untuk melakukan usaha preventif dan melakukan upaya kompensasi supaya tidak merasakan sakit (Notosoedirdjo, 1998). Upaya preventif ini diantaranya melalui *coping mechanism* (Pinel, 1993; Carlson, 1995). Pada pekerja *shift* malam ini bila diberikan penjelasan (*education*) tentang dampaknya terhadap kesehatan dan upaya upaya untuk mencegah timbulnya dampak tersebut, maka akan dapat menurunkan gangguan akibat perubahan *circadian rythm* (Phillips, 1992). Namun masing-masing individu mempunyai kemampuan untuk mengelola *stressor* yang diterima sehingga kemampuan kognitif untuk melakukan *coping strategy* tidak sama (Pinel, 1993; Carlson, 1995).

Timbulnya *coping mechanism* melalui proses belajar dan mengingat, sehingga *coping mechanism* akan terjadi dengan baik bila ada cukup waktu. Hal ini terlihat pada pekerja *shift* malam yang permanen (bukan *rotating shift*) terjadi *coping behavior* dan kebiasaan tidur pagi dapat terbentuk dengan baik serta memperoleh dukungan sosial dari lingkungannya (Barton, 1994; Dirkx, 1993).

## 2.2 Fisiologi Bioritme Endokrin

Irama endokrin yang berkaitan dengan perubahan lingkungan, stresss fisik, dan psikis serta perubahan waktu (zona waktu) dan rangsangan terang dan gelap diregulasi oleh otak pada *suprachiasmatic nucleus (SCN)*. *Suprachiasmatic nucleus* yang terdapat pada *anterior hypothalamus* ini mengatur mekanisme timbal balik interaksi neuron melalui kontak *synaptic* langsung. Irama endogenous dari siklus terang dan gelap melalui rangsangan dari *nucleus supra chiasmatic* yang dari jalur *retino hypothalamic* (Reichlin, 1992).

Rangsangan dari luar akan diterima oleh *CRH* neuron melalui regulasi signal dari bermacam-macam bagian dari otak antara lain rangsangan dari *nucleus suprachiasmatic*, *amygdale* dan *raphe nucleus*, *pineal gland* (Reichlin, 1992; Bruce, 1994). Sekresi dari *CRH* yang berasal dari *SCN* melalui neuron dari *paraventriculi nuclei* (Buijs. RM, 1993).



Gambar 2.2 : Jalur transmisi syaraf mulai dari reseptor sinar yang terdapat di Retina sampai ke Pineal gland (Felig, 1995)

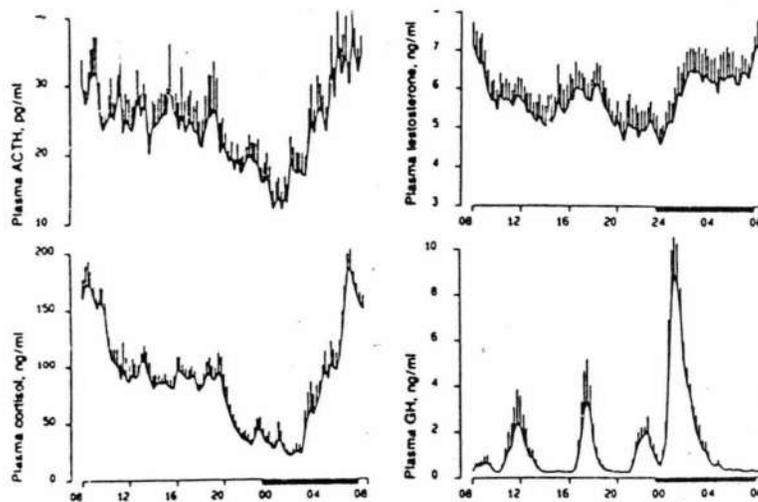
Dari CRH neuron akan terjadi transmisi ke *hypothalamus* melalui *axonal transport*, sedangkan untuk rangsangan ke kelenjar *anterior pituitary hypophyse* melalui transport pembuluh darah (*hypothalamus hypophysis portal plexus*). Akibat adanya rangsangan di *anterior pituitary hypophyse* akan meningkatkan sekresi dari POMC, dimana hal ini akan menyebabkan disekresinya *g MSH*, *ACTH*, *a MSH*, *b lipotropin*, dan *b endorphine*, met *enkephalin* (David, 1986).

Dalam 24 jam *ACTH* dan kortisol mempunyai pola yang menetap. Konsentrasi *ACTH* dan kortisol cenderung meningkat pada pagi hari dan menurun pada sore hari. Kortisol kadar tertinggi pada jam 7 - 8 pagi. Kedua hormon tersebut pengeluarannya secara periodik setiap 30 - 120 menit. Faktor-faktor yang mempengaruhi irama *ACTH* dan

kortisol adalah: (1) irama intrinsik dari sintesis dan sekresi dari *CRH*, (2) siklus makan, (3) rangsangan terang dan gelap, (4) irama yang terdapat dalam adrenal yang diperankan oleh *inervasi* dari adrenal (*Felig*, 1995). Perubahan *ACTH* dan kortisol bila dikaitkan dengan siklus makan, menunjukkan bahwa orang yang berpuasa maka terjadi peningkatan ekskresi dan ini akan menurun bila orang tersebut makan (*Felig*, 1995).

Irama biologis dari *ACTH* dan kortisol berkorelasi dengan suasana terang dan gelap dari lingkungan orang tersebut. Pada malam hari dimana kondisi gelap maka terjadi penurunan *ACTH* dan kortisol. Gambaran kadar terendah pada jam 0.00-02.00, karena disamping tidak adanya rangsangan dari cahaya pada saat tersebut aktifitasnya rendah. Dan mulai terjadi peningkatan setelah 3-4 jam tidur serta peningkatan yang tinggi pada jam pertama pada saat bangun tidur.

Sekresi *ACTH* diregulasi melalui fungsi *pituitary adrenal axis* yaitu dengan adanya *feedback inhibition* dari kortisol yang mekanisme bisa langsung pada *pituitary*, *glukocorticoid* menghambat sintesis dari *POMC mRNA*, sedang pada *hypotalamus* menekan sekresi *CRH*. Yang mempunyai irama harian tidak hanya hormon kortisol dan *ACTH* saja, namun juga hormon-hormon yang lain yang kontrolnya juga dikendalikan oleh *CRH*. Hormon yang dikendalikan oleh *CRH* adalah *TSH*, *Testosteron*, *Growth hormon*, *prolactin*, *ACTH*, kortisol. Hormon ini pada umumnya mempunyai pola yang hampir sama (gambar 2.3).



Gambar 2.3: Irama harian dari hormon *ACTH*, Testosteron, kortisol, *Growth hormon*, (Felig, 1995).

### 2.3 Perubahan Bioritme Endokrin pada Pekerja *Shift* Malam

Pada pekerja *shift* malam bergilir dimungkinkan terjadi perubahan *circadian rhythm*, oleh karena secara fisiologis pola kehidupan manusia adalah secara *diurnal* namun dengan bergantian pola tersebut diubah menjadi *nocturnal*. Hal ini akan menyebabkan perubahan *behavior* dari system syaraf pusat yang bertujuan untuk menyesuaikan *circadian rhythm* yang mempunyai siklus 24 jam terhadap lingkungan (Reichlin, 1992; Carlson, 1994; Pinel, 1992).

Dari penelitian Czeisler, 1990, menunjukkan adanya gangguan adaptasi dari perubahan *circadian rhythm* pada pekerja *shift* malam setelah bekerja 6 hari. Gangguan adaptasi ini ditunjukkan dari gambaran kortisol yang seharusnya menurun pada malam hari, namun karena malam hari melakukan aktifitas maka hormon kortisol tetap tinggi. Pada

pekerja ini waktu tidurnya diubah pada pagi sampai siang hari, tidur pagi ini tidak dapat menurunkan kortisol (Weibel, 1995). Gangguan adaptasi dapat diterapi dengan pemberian cahaya yang sangat tinggi yaitu 7.000 - 12.000 luks pada saat kerja malam dan diberikan ruangan yang gelap untuk tidur pada pagi hari (Cziesler, 1990).

*Circadian rythm* mempunyai pola yang menetap yang disebut sebagai *coping style*. Pada pekerja shift malam *circadian rythm* mengalami perubahan. Gambaran yang nampak akibat perubahan menunjukkan sekresi CRH tidak normal. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan *circadian rythm* mempengaruhi sistem syaraf pusat sebagai upaya untuk mempertahankan homeostasis (Blazer,1993; Leese G,1996)

Sedangkan Reichlin, 1992, menyatakan bahwa adanya gangguan *circadian rythm* memberikan gambaran yang sama dengan akibat adanya stresss yaitu akan terjadi peningkatan ACTH (Carella, 1993; Leese G,1996; Reichlin, 1992). Hal ini menunjukkan adanya perubahan *behavior* dari sistem syaraf pusat sebagai upaya untuk mengendalikan homeostasis sehingga akan memodulasi *hypothalamus pituitary adrenal axis* (Neveu, 1992; Biazer, 1993; Covelli, 1992; Irwin, 1992).

Adanya modulasi dari HPA Axis yang menyebabkan meningkatkan hormon kortisol (Schulz, 1992; Schleife, 1992; Pietrowsky, 1994; Kern, 1995; Trine, 1995) ini akan memberikan gambaran pola hormon kortisol selama 24 jam tidak terdapat titik terendah, karena titik terendah yang biasanya tercapai pada saat pekerja tersebut tidur malam hari, dengan tidur siang hari tidak menyebabkan penurunan kortisol yang paling rendah (Pietrowsky, 1994).

#### 2.4 Konsep Psiconeuroimunologi

Konsep Psiconeuroimunologi ialah suatu ilmu yang dapat menjelaskan modulasi sistem imun yang mengalami stres sebagai respons terhadap adanya perubahan perilaku (Ader,1991; McCance,1994; Putra,1999; Setyawan,1995).

Konsep ini diawali oleh *Mason's* dan *Bahnsen* pada tahun 1970 menunjukkan adanya pengaruh dari respon emosional memberikan dampak stres melalui aktivasi dari *hipothalamus - hypophysis -cortex adrenal* yang saat ini diketahui berhubungan dengan perubahan pola imun. Pelletier dan Herzing,1998 mengembangkan konsep psiconeuroimunologi dari *field of study* dimana pemahaman akan melibatkan 3 bidang kajian yaitu kesadaran (*psyche*), sistem syaraf pusat dan perifer (*neuron*) dan *immunology* (Putra,1999). Kemudian lebih lanjut kajian berkembang menjadi *science* disebut sebagai konsep psiconeuroimunologi (Ader, 1991; McCance,1994 ).

Perubahan *behavior* tidak selalu diterima sebagai *stressor* namun tergantung kemampuan *coping mechanism* individu. Apabila *coping mechanism* tidak berhasil dengan baik maka akan menyebabkan timbulnya stres. Perubahan *behavior* yang dialami akibat adanya perubahan *circadian rythm* juga dapat diterima sebagai stres (Felig,1995; Pinel,1993; Perdiz,1996)

Perubahan *behavior* diawali dari adanya rangsangan di sistem syaraf pusat melalui *pituitary* akan menyebabkan disekresikannya hormon-hormon yang berfungsi mengatur siklus alamiah (irama biologi, *breeding cycle*, tidur, siklus aktifitas), penyesuaian terhadap pengaruh lingkungan (*adaptasi, pathological change*) dan untuk mengatur pertumbuhan dan perkembangan (Bruce, 1994).

Efek dari adanya gangguan dari sistem syaraf pusat dapat mempengaruhi sistem imun. Gangguan sistem syaraf pusat ini meliputi *hypothalamic area*, *limbic fore brain*, *brainstem central*, *autonomic nuclei*, dan *cerebral cortex* (Reichlin, 1992).

*Behavior* dari *CNS* dipengaruhi juga oleh rangsangan gelap yang disebut sebagai *photoperiode*. Rangsangan dari adanya sinar ini diterima oleh *pineal gland*. Rangsangan di *pineal gland* akan menimbulkan 2 jalur, yaitu yang pertama ke sistem *sympathic* dan jalur kedua melalui sekresi hormon *melanocortine* akan merangsang *pituitary anterior* (Sandres, V.M, 1985; Reichlin.S, 1992).

Rangsangan yang melalui sistem syaraf simpatis akan menyebabkan sekresi dari *norepinephrine*, *epinephrine*, *substansi P*, dan *neuropeptide Y*, yang keempatnya akan mempengaruhi sistem syaraf otonom. Sedangkan rangsangan yang melalui jalur *hypotalamus* akan menyebabkan *pituitary* merangsang sekresi dari *ACTH*, *beta endorphine*, *prolaktin*, dan *growth hormon*, *FSH*, dan *LH*. Dengan adanya jalur *Hypothalamus - Hypophyse anterior - adrenal* maka akan timbul rangsangan untuk mensekresi hormon *ACTH* di *hypophyse anterior* dan kortisol dari *cortek adrenal* (Felig, 1995; Reichlin, 1992). Semua jalur di atas akan mempengaruhi respon imun (Dunn, 1995).

Beban yang diterima dalam sehari dapat berupa gambaran minimum dan maksimum, hal ini akan menggambarkan pola dari hormon-hormon yang disekresi dalam tubuh juga mempunyai pola yang demikian, seperti yang ditunjukkan oleh Linkowski, 1993. Pola hormonal pada tubuh manusia tidak sama pada siang dan malam hari. Kadar hormon kortisol dan katekolamin dalam darah lebih rendah dibandingkan siang. Pada responden yang masih aktif dimalam hari akan menyebabkan kadar kedua hormon tersebut terus

meningkat, sehingga polanya dalam irama biologis tidak nampak adanya gambaran minimum. Hal ini menunjukkan terjadinya perubahan perilaku endogen dan diterima sebagai stressor (Linkowski, 1993).

Sekresi *ACTH* diregulasi melalui fungsi *pituitary adrenal axis* yaitu dengan adanya *feedback inhibisi* dari glukocorticoid yang mekanismenya bisa langsung pada *pituitary* maupun pada *hypothalamus*. Pada *pituitary*, kortisol menghambat sintesis dari *POMC mRNA*, sedangkan pada *hypothalamus* menekan sekresi *CRH*. *CRH* neuron mendapat regulasi *signal* dari bermacam-macam bagian dari otak antara lain rangsangan dari *nucleus supra opticus*, *amygdale*, dan *raphe nucleus* dari *brain stem* (Reichlin, 1992; Bruce, 1994). Makino, S, 1995, membuktikan bahwa mekanisme *feed back inhibisi* akibat tingginya konsentrasi kortisol atau *CRH synergis* dengan penurunan *CRH receptor mRNA*.

Dari beberapa penelitian dibuktikan adanya hubungan antara sistem neurohormonal dengan sistem imun. Stres dapat dikategorikan sebagai *modulator* sistem imun. Mekanisme *immunomodulator* tersebut akibat dari peningkatan beberapa kadar hormon dalam darah selama stres fisik maupun psikis (Torres, 1988; Wolfsdof, 1992; Setyawan, 1996).

Pada beberapa penelitian terdapat hubungan *circadian rythm* dengan sirkulasi sel *NK*, sel *NK* didalam darah menurun pada pagi hari meningkat pada malam hari (Bourin, 1993). Adanya perubahan *photoperiode* dapat mempengaruhi sirkulasi dari sel makrofag, seperti yang diteliti oleh Kurepa, 1992 menemukan bahwa makrofag jumlahnya menurun pada awal periode gelap dan meninggi pada akhir periode gelap.

Sistem imun juga mempunyai efek langsung dan terintegrasi dengan sistem syaraf pusat dan endokrin. Komponen sistem imun yang berpengaruh ke syaraf pusat adalah IL-

1, IL-6, dan TNF  $\alpha$  dapat berpengaruh pada *hypothalamus* dan *pituitary*. Limfosit dapat mempengaruhi sekresi ACTH (Dunn, 1995; Felig, 1995; Roitt, 1996)

## 2.5 *Coping Mechanism*

Ialah suatu mekanisme untuk mengatasi perubahan yang diterima atau beban yang diterima. Apabila *coping mechanism* ini berhasil maka orang tersebut akan dapat beradaptasi terhadap perubahan tersebut atau akan merasakan beban berat menjadi ringan. *Coping mechanism* ini dapat dipelajari, sejak awal timbulnya stressor dan orang menyadari dampak dari stressor tersebut (Carlson, 1994). Kemampuan dari *coping mechanism* masing-masing orang tergantung dari temperamen individu dan persepsi serta kognisi terhadap adanya stressor yang diterima (Carlson, 1994).

*Coping mekanism* terbentuk melalui proses belajar dan mengingat. Belajar disini adalah kemampuan menyesuaikan diri pada pengaruh faktor internal dan eksternal (Notosoedirdjo, 1998). Seperti yang telah dibuktikan oleh Snyder, 1990, pada penderita epilepsi. Dengan mengenal, mempelajari, dan memecahkan masalah stressor yang biasanya dialaminya akan terbentuk *coping strategy* yang dapat menurunkan serangan epilepsi dan mempunyai kemampuan untuk mengendalikan diri (Snyder, 1990).

Mekanisme belajar ada 2 macam: (1) bentuk belajar yang implisit, (2) bentuk belajar yang eksplisit. Belajar yang implisit umumnya bersifat reflektif dan tidak memerlukan kesadaran. Keadaan ini ditemukan dalam perilaku habituasi (kebiasaan), *sensitisasi*, dan *conditioning*. Pada habituasi timbul suatu penurunan dari transmisi sinap pada neuron sensoris sebagai akibat dari penurunan jumlah neurotransmitter yang berkurang yang dilepas oleh terminal presinap (Bear, 1996; Notosoedirdjo, 1998). Pada

habituaasi menuju ke depresi homosinaptik untuk suatu aktifitas dari alur yang terangsang terus menerus (Bear, 1996; Notosoedirdjo, 1998). Sensitisasi sifatnya lebih kompleks dari habituasi, mempunyai potensial jangka pendek maupun jangka panjang (beberapa menit sampai beberapa minggu). Pada sensitisasi melibatkan fasilitasi heterosinaptik (Bear, 1996; Notosoedirdjo, 1998).

Mekanisme proses belajar dan menyimpan ingatan di otak sifatnya akumulatif dan kompleks. Perubahan pada neurotransmitter akan terjadi perubahan terhadap fosforilasi protein dan ekspresi gen pada masing-masing neuron. Karena perubahan yang disebabkan fosforilasi protein lebih mudah kembali ke keadaan semula maka ini disebut sebagai ingatan jangka pendek, sedangkan perubahan ekspresi gen disebut sebagai ingatan jangka panjang (Notosoedirdjo, 1998).

Adanya proses ingatan jangka panjang yang terjadi pada keadaan stress yang kronis kemungkinan akan menimbulkan adaptasi dari jaringan atau sel. Adaptasi dari jaringan atau sel imun yang memiliki reseptor hormon kortisol dapat terbentuk bila dalam waktu lama menderita stress. Hal ini seperti hasil penelitian pada responden dengan *stressor* kronik yang dilakukan oleh Zier, 1996. Zier menyimpulkan bahwa tidak ada korelasi antara hormon kortisol dengan sIgA namun hormon kortisol berkorelasi dengan beban kerja. Disini menunjukkan adanya adaptasi pada tingkat jaringan/seluler (Zier, 1996).

Fosforilasi banyak berpengaruh pada fungsi neuron, beberapa diantaranya melalui pengaturan reseptor, saluran, dan pompa ion, metabolisme neurotransmitter, tumbuh, dan deferensiasi serta ekspresi gen (Notosoedirdjo, 1998). Pengaturan ekspresi neuron oleh



neurotransmitter berlangsung terus-menerus dan berkesinambungan mengganti protein-protein yang telah terpakai dan menyesuaikan fungsi otak (Notosoedirdjo, 1998).

Ekspresi gen dapat diaktifasi oleh proses fisiologis, obat-obatan, dan pengalaman. Data sensoris aferent mengaktifkan jaringan neuron di otak yang selanjutnya melibatkan neuron dalam proses yang lebih tinggi. Peningkatan aksi potensial serta aktivasi dari *second messenger*, menentukan ekspresi dari gen-gen tertentu yang akhirnya sebagai suatu tipe protein neuron yang *multiple* (Khan, 1992; Notosoedirdjo, 1998).

## 2. 6 Komponen Sistem Imun

Respons imun tidak hanya disebabkan adanya jejas atau antigen yang masuk dalam tubuh, karena sistem imun mempunyai 2 jenis yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Untuk *adaptive immunity* fungsi sistem imun dipengaruhi oleh adanya benda asing yang masuk ke dalam tubuh, sedangkan *innate immunity* sama dengan *natural immunity*, yaitu sistem imun alami yang responnya tidak hanya ditimbulkan karena adanya antigen. Respons imun alami bisa ditimbulkan oleh rangsangan *behavior* yang tidak spesifik mempengaruhi hormon, *citokine*, dan *neuropeptida*. Akibat rangsangan dari ketiga komponen ini akan menyebabkan respons imun alami atau sistem imun *non spesifik* (Dunn, 1994; Roitt, 1994; Stites, 1994; Setyawan, 1996).

Tujuan dari respons imun ialah untuk upaya mempertahankan homeostasis. Pertahanan homeostasis ini tidak hanya pada sistem imun sendiri, tetapi juga untuk homeostasis seluruh tubuh. Sistem imun merupakan bagian dari mekanisme homeostasia melalui keterkaitan antara *citokine* dan *neurohormonal* ( Hill, 1980; Constantinides, 1994)

### 2.6.1 Sistem imun alami (*Innate immunity*)

Disebut sistem imun alami oleh karena merupakan pertahanan tubuh yang terdepan dalam menghadapi berbagai mikroorganisme dan dapat memberikan respon langsung terhadap antigen. Sistem alami ini dapat dibagi menjadi: pertahanan fisik dan mekanik; pertahanan biokimia; pertahanan selular serta pertahanan humoral (Kuby,1992; Stites, 1994).

Sistem imun alami (*innate*) juga disebut sebagai sistem imun nonspesifik. Pada tingkat seluler diperankan oleh sel fagosit, makrofak, sel *NK*. Sel fagosit adalah sel mononuklear (monosit, makrofag) dan sel polimorfonuklear (PMN) yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil. Kedua kelompok sel ini disebut sel granulosit dan berasal dari sel asal hemopoitik. Sel granulosit ini hidupnya pendek, mengandung granul yang berisikan enzim hidrolitik. Beberapa granul berisi pula laktoferin yang bersifat bakterisidal (Kuby,1992; Roitt, 1994; Stites, 1994). Perkembangan dari sel-sel imun alamiah ini berasal dari *pluripotent haemopoietic stem cell* membentuk 2 jalur yaitu *lympoid stem cell* dan *CFU- GEMM* (*colony-forming unit granulocytes, erythrocytes, monocytes, dan megakaryocytes*). Pematangan sel ini dibawah pengaruh dari *colony-stimulating factors (CSFs)* dan beberapa interleukin termasuk *IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, dan IL-6*. Faktor-faktor ini penting dalam positif regulasi dalam *haemopoisis* (Kuby,1992; Roitt, 1994), namun *colony stimulating faktor* akan dihambat oleh glukokortikoid (Felig, 1995).

Fagositosis yang efektif pada invasi kuman dini akan dapat mencegah timbulnya penyakit. Sel fagosit dalam kerjanya juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik. Penghancuran kuman di dalam sel fagosit terjadi dalam beberapa tingkat sebagai

berikut, yaitu: kemotaksis, menangkap, memakan (fagositosis), membunuh, dan mencerna. Destruksi mikroorganisme intraseluler terjadi oleh karena di dalam sel fagosit, monosit, makrofag, dan polimorfonuklear (Netrofil, eosinofil, basofil) terdapat berbagai bahan antimikrobia seperti lisosom, hidrogen peroksida, dan mieloperoksidase. Tingkat akhir fagositosis adalah pencernaan protein, polisakarida, lipid, dan asam nukleat di dalam sel oleh enzim lisosom. Sel polimorfonuklear lebih sering ditemukan pada inflamasi akut, sedang monosit pada inflamasi kronik (Stites, 1994).

Fagosit polimorfonuklear dibentuk dalam sumsum tulang dengan kecepatan 8 juta/menit dan hidup selama 2-3 hari, sedang monosit/makrofag dapat hidup untuk beberapa bulan sampai tahun. Granulosit merupakan 60-70% dari seluruh jumlah sel darah putih normal, tetapi ditemukan juga di luar pembuluh darah oleh karena dapat menembus dinding pembuluh darah. Granulosit dibagi menurut pewarnaan histologik menjadi netrofil, eosinofil, dan basofil. Sel tersebut bersama dengan antibodi dan komplemen berperan pada inflamasi akut (Constantines, 1994; Stites, 1994).

Netrofil merupakan 70% dari jumlah seluruh lekosit, merupakan sel terkecil dan berumur pendek, biasanya dalam sirkulasi kurang dari 48 jam sebelum bermigrasi. Berisi granula yang mengandung berbagai macam faktor-faktor bakterisid dan persediaan glikogen yang digunakan untuk glikolisis pada keadaan anaerobik. Mekanisme fagositosis dan aktifitasnya membunuh kuman dapat melalui 3 jalur yaitu: (1) melalui *pinositosis (cell drinking)*, (2) *reseptor mediated endocytosis*, (3) fagositosis. Untuk jalur yang no. 1 tanpa membutuhkan peranan dari reseptor, ini untuk benda asing yang sangat kecil sehingga bersama dengan cairan ekstra seluler masuk ke dalam sel netrofil membentuk *pinocytotic vesicle*. Sedang no. 2, ini terjadi karena ada ikatan antara 1 reseptor pada sel netrofil

dengan 1 *ligand* kemudian ikatan ini akan masuk ke dalam *coated vesicle* di dalam sitoplasma. Pada jalur ke-3 ini terjadi bila partikel ukurannya cukup besar dan permukaannya terdapat banyak *ligand* sehingga membutuhkan banyak reseptor di permukaan sel netrofil, sehingga terjadi invaginasi dari dinding sel yang akhirnya membentuk fagosome di dalam sitoplasma (Roitt, 1994; Stites, 1994).

Beberapa jenis partikel dan spesies bakteri yang berkapsul tidak dapat difagositik secara langsung oleh netrofil namun harus melalui opsonisasi yaitu berikatan dengan imunoglobulin. Setelah terjadi ikatan maka baru dapat berikatan dengan imunoglobulin reseptor yang disebut Fc reseptor yang terdapat di permukaan sel netrofil, yang kemudian akan dilanjutkan dengan proses fagositosis (Stites, 1994). Benda asing dan bakteri yang telah masuk atau dimakan oleh sel netrofil maka di dalam sitoplasma akan terjadi proses degranulasi. Proses degranulasi yaitu penghancuran benda asing oleh enzim *lysozyme*, beberapa protease, dan laktoferin (Stites, 1994). Disini nampak bahwa netrofil berperan pada proses peradangan akut, netrofil bisa memfagosit kuman, sel yang rusak, partikel asing serta netrofil bereaksi terhadap trauma panas serta trauma bahan kimia (Stites, 1994).

Eosinofil merupakan 2-5 % dari sel darah putih orang sehat tanpa alergi. Eosinofil berfungsi juga sebagai fagosit, dapat dirangsang untuk degranulasi seperti halnya pada sel mastosit dan basofil. Mediator-mediator yang dilepas pada degranulasi tersebut dapat mengaktifkan mediator-mediator yang dilepas oleh mastosit/basofil pada reaksi alergi. Eosinofil mengandung berbagai granula seperti *major basic protein (MBP)*, *eosinophil cationic protein (ECP)*, *eosinophil derived neurotoxin (EDN)*, dan *eosinophil peroxidase (EPO)* yang bersifat toksik dan dapat menghancurkan sel sasaran bila dilepas.

Eosinofil diduga juga berperanan pada imunitas cacing. Eosinofil dapat mengikat

skistosoma yang dilapisi IgG untuk kemudian melalui degranulasi melepaskan protein yang toksik. Eosinofil memiliki berbagai reseptor dan juga seperti halnya dengan mastosit memiliki reseptor untuk IgE pada permukaannya dan berperan pada imunitas parasit (Baratawijaya, 1996).

Makrofag berasal dari sel monosit yang bermigrasi dari peredaran darah ke berbagai jaringan. Makrofag ini tersebar di seluruh jaringan penyambung dan di sekitar selaput dasar pembuluh darah kecil yang biasa berkumpul di paru (makrofag alveolar), sel hati (sel *Kuffer*), melapisi sinusoid sinusoid limfa, dan sinus meduler kelenjar limfe, dimana secara strategis makrofag-makrofag ini ditempatkan untuk menyaring benda-benda asing (Roitt, 1994).

Monosit ukurannya relatif besar (12-20  $\mu\text{m}$ ), dalam sirkulasi jumlahnya 1-6% dari sel darah putih. Setelah 1 hari keluar dari *bone marrow* akan menetap di jaringan sebagai makrofag, disini makrofag dapat hidup lama (2-4 bulan). Selama menetap di jaringan makrofag dalam keadaan diam, bila terdapat rangsangan maka akan terjadi aktivasi antara lain meningkatkan kecepatan metabolit, motilitas, dan aktivitas fagositosis. Aktivasi dari makrofak dapat dilakukan oleh interferon  $\gamma$  yang dikeluarkan oleh limfosit di dekatnya (Stites, 1994). Makrofag juga mensekresi zat aktif antara lain enzim (lisosim, dll.), mediator (interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ , interleukin, dll.), komponen-komplemen, faktor koagulasi, dan lain-lain yang jumlahnya lebih dari 100 sekretorik (Roitt, 1996; Stites, 1994). Jumlah monosit dan macrofag akan meningkat bila terjadi mekanisme kompensasi respon imunologik akibat dari penurunan total limfosit dan IgG (Stites, 1991). Peningkatan jumlah

monosit juga diakibatkan karena adanya mobilisasi dari efek pemaparan katekolamin yang meningkat (*Dimsdale, 1980*).

Menurut fungsinya makrofag dapat dibagi menjadi 2 golongan; pertama sebagai fagosit profesional, dan kedua *antigen presenting cell (APC)* yang semuanya memberikan kontribusi dalam pertahanan nonspesifik dan spesifik. Sebagai fagosit profesional, disebabkan karena makrofag dan monosit mengandung aparatus golgi yang kompleks dan lisosom yang mengandung berbagai hidrolase asam dan peroksidase yang diperlukan untuk pembunuhan intraseluler.

Pencernaan dan adheren oleh monosit dan makrofag dipermudah melalui reseptor permukaan untuk fraksi Fc dari IgG dan komplemen seperti C3b pada permukaan sel. Monosit dan makrofag juga mempunyai reseptor untuk interferon dan *migration inhibitor factor (MIF)*. Selanjutnya monosit dan makrofag dapat diaktifkan oleh *Macrophage activating Factor (MAF)* yang dilepas oleh sel T yang disensitisasi (*Stites, 1994*).

Berbagai sel dapat berfungsi sebagai APC antara lain adalah sel *denritik* dalam kelenjar limfoid, sel *langerhans* di kulit, sel *kupffer* di hati, sel *microglial* di susunan saraf pusat dan juga sel B. Antigen yang masuk ditemukan bebas atau diikat pada permukaan sel APC. Antigen tersebut harus diangkut melalui sistem limfatik ke organ limfatik sekunder seperti limpa dan kelenjar limfe sebelum dapat dipresentsikan ke sel-sel limfosit (*Roitt, 1996; Stites, 1994*).

Sebagian sel limfoid tidak mengandung petanda, seperti yang ditemukan pada permukaan sel B dan sel T, oleh karena itu disebut sel populasi ke-3. Sel tersebut berupa *Large Granular Lymphocyte (LGL)*, yang dibagi dalam sel K dan sel NK. Sel NK (*natural killer*) dapat membunuh sel tumor dan sel yang mengandung virus dengan cara

nonspesifik tanpa bantuan antibodi, sedang sel *K* merupakan efektor *antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)* yang dapat membunuh sel tersebut secara nonspesifik, tetapi hanya terjadi bila sel sasarannya dilapisi antibodi (Bratawidjaja, 1996).

Sel *NK* dalam darah sebesar 15% dari populasi sel limfosit, aktifasinya dari stimuli langsung dari *IL-2*. Setelah diaktifasi sel *NK* mengeluarkan *interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ )*. *Interferon (IFN)* adalah suatu glikoprotein yang dihasilkan oleh berbagai sel tubuh yang mengandung nukleus dan dilepas sebagai respon terhadap infeksi virus. *Interferon* mempunyai sifat antivirus dengan jalan menginduksi sel-sel sekitar sel yang terinfeksi virus sehingga menjadi resisten terhadap virus. Selain itu, *interferon* juga dapat mengaktifkan sel *NK* (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996).

Sistem imun nonspesifik tingkat humoral dilaksanakan oleh komplemen, *interferon*, dan *C Reaktif protein*. Komplemen berperan meningkatkan fagositosis (*opsonisasi*) dan mempermudah destruksi bakteri dan parasit oleh karena: (1) komplemen dapat menghancurkan sel membran bakteri, (2) komplemen dapat melepas bahan kemotaktik yang mengerahkan makrofag ke tempat bakteri, (3) komponen-komplemen lain yang mengendap pada permukaan bakteri memudahkan makrofag untuk mengenali dan memakannya. Peranan komplemen ini juga pada sistem imun spesifik.

*C-Reaktif protein* merupakan salah satu contoh dari protein fase akut, yaitu berbagai protein yang kadarnya dalam darah meningkat pada infeksi akut. *CRP* meningkat 100 kali atau lebih dan berperanan pada *imunitas nonspesifik* yang dengan bantuan ion *Ca* dapat mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin yang ditemukan pada permukaan bakteri atau jamur, kemudian mengikat komplemen.

### 2.6.2 Sistem imun spesifik (*adaptif immunity*)

Sistem imun spesifik (*adaptif immunity*) membutuhkan waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responsnya. Benda asing yang pertama kali muncul dalam badan segera dikenal oleh sistem imun spesifik sehingga terjadi sensitisasi sel-sel sistem imun tersebut. Bila sel sistem imun bertemu kembali dengan benda asing ini akan dikenal lebih cepat lagi kemudian dihancurkan. Sistem imun *spesifik* dan *nonspesifik* ini umumnya terjalin kerja sama yang baik antara antibodi - komplemen - fagositosis, dan antara sel T - macrofag (Stites, 1994).

Sistem ini hanya dapat menghancurkan benda asing yang sudah dikenal sebelumnya, maka disebut sistem imun spesifik. Sistem ini dibagi dalam sistem imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik selular. Yang berperan dalam sistem imun spesifik yang humoral adalah limfosit B atau sel B. Sedangkan yang berperan pada sistem imun spesifik seluler adalah limfosit T (Stites, 1994).

Sel B berasal dari sel multipoten. Sel B termuda ditemukan dalam hati Fetus dan sumsum tulang dan belum mempunyai imunoglobulin permukaan atau petanda. Sel B mengalami proses pematangan yang terjadi di sumsum tulang, setelah matang, sel B bergerak ke alat-alat seperti Limfa, kelenjar limfoid, dan tonsil (Stites, 1994).

Perkembangan sel B dalam sumsum tulang adalah antigen independen tetapi perkembangan selanjutnya memerlukan rangsangan dari antigen melalui sel T. Sel B berproliferasi dan berdeferensiasi menjadi sel plasma yang mampu membentuk dan melepas Ig. Rangsangan antigen pertama menimbulkan diproduksinya IgM dan rangsangan selanjutnya menimbulkan IgG atau IgA atau IgE. Sel plasma ini jarang terlihat dalam

sirkulasi (kurang dari 0,2 % dari seluruh jumlah leukosit) dan biasanya terbatas pada organ limfoid sekunder (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

Sel B merupakan 5-15% dari jumlah seluruh limfosit dalam sirkulasi. Fungsi utamanya ialah memproduksi antibodi. Sel B ditandai dengan adanya imunoglobulin yang dibentuk di dalam sel dan kemudian dilepas, tetapi sebagian menempel pada permukaan sel yang selanjutnya berfungsi reseptor antigen. Semua sel B memiliki reseptor terhadap fraksi Fc (FcR) dari IgG. Reseptor tersebut dapat ditunjukkan dengan menambahkan sel darah merah biri-biri yang dilapisi antibodi IgG ke larutan sel B yang akan membentuk rosette (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

Dalam perkembangannya, satu sel B atau sel T memiliki reseptor spesifik untuk satu jenis antigen selama sel itu hidup. Sel-sel yang belum dirangsang antigen disebut sel perawan. Bila sel tersebut bertemu dengan antigen melalui APC, maka sel perawan yang sedang berada dalam keadaan istirahat akan berproliferasi dan menjadi matang sebagai sel efektor dan sel memori. Sel efektor ini misalnya sel T dengan fungsi sitotoksik atau sel plasma yang melepaskan antibodi yang terbentuk dari sel B yang matang (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

Proliferasi sel efektor dan sel memori tersebut disebut respon primer. Bila sel memori dirangsang ulang oleh antigen yang sama, maka sel tersebut akan berproliferasi lebih cepat yang disebut respon sekunder, yaitu sebagian sel akan berkembang menjadi sel efektor dan sebagian lainnya tetap berkembang sebagai sel memori (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

Tempat proliferasi dari sel T adalah timus. Sel T merupakan 65-80% dari semua limfosit dalam sirkulasi. Proses pematangan sel T disertai dengan timbulnya sifat-sifat batu

dan petanda diferensiasi seperti enzim, glikoprotein, dan reseptor spesifik. Sel T mempunyai reseptor pada permukaan sel yang dapat mengikat sel darah merah biri-biri. Petanda permukaan (*surface marker*) tersebut dapat digunakan untuk membedakannya dari sel B (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

Fungsi sel T umumnya ialah: (1) membantu sel B dalam produksi antibodi, (2) mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus, (3) mengaktifkan macrofag dalam fagositosis, (4) mengontrol ambang dan kualitas sistem imun. Sel T terdiri atas beberapa subset yaitu sel Th (*T helper*), sel Ts (*T suppressor*), sel Tdh (*delayed hypersensitivity*), sel Tc (*citotoxic*) (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

Sel Th berperan menolong sel B dalam memproduksi antibodi karena kebanyakan antigen sifatnya *T dependen antigen*. Sel Ts berperan menekan aktivitas sel T yang lain dan sel B. Menurut fungsinya sel Ts dapat dibagi menjadi sel Ts spesifik untuk antigen tertentu dan Ts nonspesifik. Sel Tdh adalah sel yang berperan pada pengerahan makrofag dan sel inflamasi lainnya ke tempat terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Dalam fungsinya sel Tdh sebenarnya menyerupai sel Th. Sel Tc mempunyai kemampuan untuk menghancurkan sel "allogeneic" dan sel sasaran yang mengandung virus. Sel Th dan sel Ts disebut sel regulator, sedang sel Tdh dan sel Tc disebut sel T efektor (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

Antigen yang ditangkap dan diproses APC, dipresentasikan ke reseptor pada sel Tc dan Th. Regulasi respon imun dapat dilakukan oleh antigen, antibodi, dan toleransi dari imunologik. Regulasi oleh antigen tergantung dari dosis, waktu, dan sifat antigen. Antigen yang imunogenik tidak akan menimbulkan respon imun bila tidak sampai di jaringan limfoid. Regulasi oleh antibodi yaitu adanya *feedback inhibition*. Timbulnya IgG berakhir

dalam *shut-off* dan sintesis IgM. Hal ini diduga terjadi karena ada kompetisi antigen dan reseptor untuk IgG pada permukaan sel B (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

Steroid seperti glukosteroid dan kortikosteroid mempunyai efek immunosupresif. Steroid juga mencegah pelepasan asam arakhidonat yang merupakan sumber mediator inflamasi prostaglandin dan leukotrin. Steroid mempengaruhi sirkulasi sel darah putih dan dapat menimbulkan limfopenia (terutama jumlah sel Th yang turun), monositopenia, eosinopenia, dan neutrofilia. Efek tersebut dapat terjadi oleh karena perubahan dalam pelepasan sel dari sumsum tulang dan pengeluarannya dari sirkulasi. Mekanisme immunosupresif dalam dosis tinggi diduga ditimbulkan oleh gangguan pelepasan sitokin dari sel T dan fungsi makrofag (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

Antibodi adalah bahan larut yang digolongkan dalam protein yang disebut globulin dan sekarang dikenal sebagai immunoglobulin. Immunoglobulin mempunyai 2 ciri penting yaitu spesifisitas dan aktifitas biologis. Immunoglobulin (Ig) dibentuk oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi sel B akibat adanya kontak dengan antigen. Antibodi yang terbentuk secara spesifik ini akan mengikat antigen baru lainnya yang sejenis. IgG merupakan komponen utama immunoglobulin serum, kadarnya dalam serum 13 mg/ml, merupakan 75% dari semua immunoglobulin. IgG ditemukan dalam berbagai cairan, antara lain cairan cerebrospinal (CSF) dan urin. IgG dapat menembus plasenta masuk ke Fetus dan berperan pada imunitas bayi sampai umur 6-9 bulan. IgG dan komplemen bekerja saling membantu sebagai opsonin pada pemusnahan antigen. IgG memiliki sifat opsonin yang efektif karena sel-sel fagosit, monosit, dan makrofag mempunyai reseptor untuk fraksi Fc dari IgG sehingga dapat mempercepat hubungan antara fagosit dengan sel sasaran (Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994).

IgG juga berperan pada imunitas seluler karena dapat merusak antigen seluler melalui interaksi dengan sistem komplemen atau melalui efek *sitolitik killer cell* (sel K), eosinofil, dan netrofil yang semuanya mengandung reseptor untuk Fc dari IgG. Kadar IgG meninggi pada infeksi kronis dan penyakit autoimun (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

IgA ditemukan dengan jumlah sedikit dalam serum, tetapi kadarnya dalam cairan sekresi saluran napas, saluran cerna, saluran kemih, air mata, ludah, dan air susu lebih tinggi dalam bentuk IgA sekretori (sIgA). Baik IgA dalam serum maupun dalam sekresi dapat menetralkan toksin atau virus dan mencegah terjadinya kontak antara toksin atau virus dengan sel alat sasaran (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

IgA dalam serum dapat mengaglutinasikan dan mengganggu motilitas kuman sehingga memudahkan fagositosis. IgA dapat pula meningkatkan fungsi sel *PMN* dalam hal opsonisasi, oleh karena sel tersebut memiliki reseptor untuk Fc dari IgA. Molekul IgA yang polimerik mempunyai rantai J yang dibentuk sel plasma di dalam sel epitel lamina propria selaput lendir (tidak oleh sel B). Pada saat IgA tersebut dilepaskan ke dalam lumen saluran cerna, sel epitel juga melepaskan bagian sekretori untuk membentuk sIgA yang terlindung dari pencernaan enzim. Immunoglobulin dalam cairan lambung terdiri atas 80% IgA, 13% IgM, dan 7% IgG yang semuanya berperan pada imunitas setempat (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

IgM adalah antibodi pertama yang dibentuk dalam respon imun. Kebanyakan sel B mengandung IgM pada permukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling awal pada respon imun primer dibanding dengan IgG, oleh karena itu kadar IgM yang tinggi merupakan petunjuk adanya infeksi dini. IgM dapat mencegah gerakan mikroorganisme

patogen, memudahkan fagositosis dan merupakan aglutinator kuat terhadap antigen (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).

IgE disebut pula antibodi reagenik dan merupakan Ig dengan jumlah paling sedikit dalam serum, tetapi efeknya sangat efisien. IgE mudah diikat mastosit (mast cell), basofil, dan eosinofil yang pada permukaannya memiliki reseptor untuk fraksi Fc dari IgE. IgE dibentuk setempat oleh sel plasma dalam selaput lendir saluran napas dan cerna. Kadar IgE yang tinggi ditemukan pada alergi, infeksi cacing, skistosomiasis, penyakit hidatid, trikinosis, dan diduga berperanan pada imunitas parasit. IgE pada alergi dikenal sebagai antibodi reagin. Proteksi terhadap invasi parasit seperti cacing tersebut diperoleh melalui ADCC yang menyebabkan pelepasan berbagai granula eosinofil yang toksik untuk parasit (*Bratawidjaja, 1996; Roitt, 1996; Stites, 1994*).