

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sistem Kekebalan Tubuh dan Mekanismenya

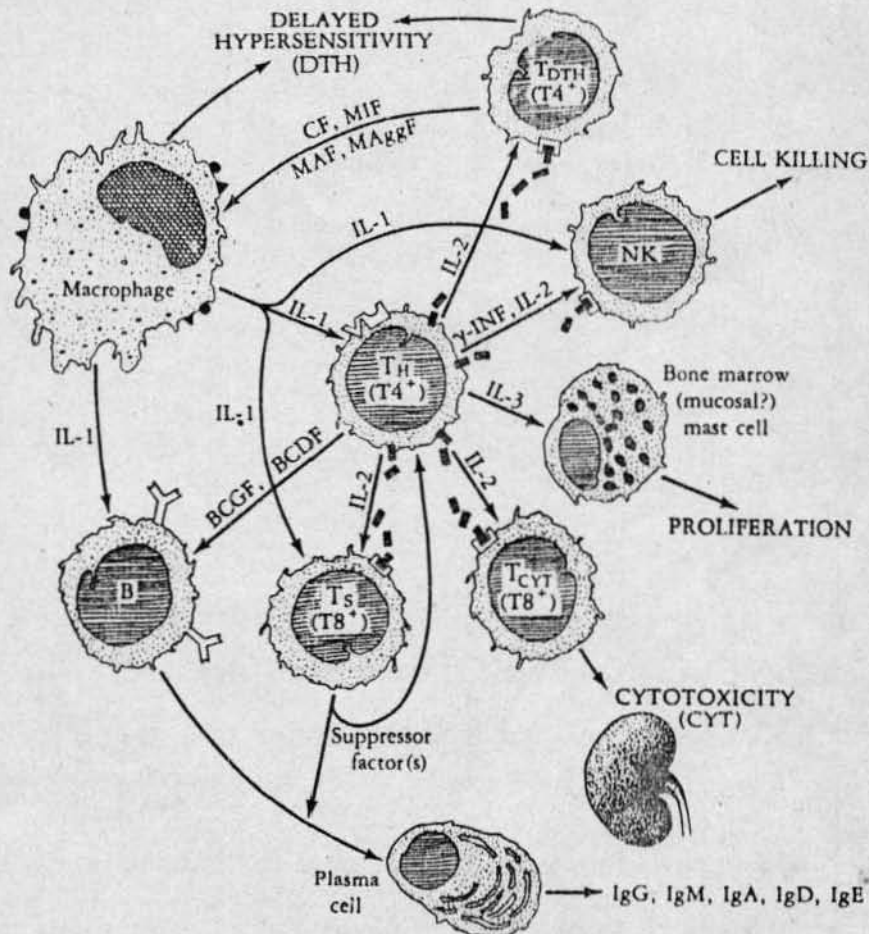
Sistem kekebalan tubuh merupakan interaksi kompleks dari pertahanan dan keseimbangan yang beraturan dalam melawan pengaruh rangsangan maupun hambatan akibat benda asing berupa bakteri, virus, jamur, tumor ataupun bahan kimia (3,4).

Di dalam tubuh vertebrata normal terdapat suatu sistem yang disebut Sistem Limforetikuler, yaitu suatu sistem yang melaksanakan fungsi kekebalan tubuh (5).

Secara garis besar tanggap kekebalan yang terjadi dibedakan 2 yaitu: tanggap kekebalan tidak khas ("non specific") dan tanggap kekebalan khas ("specific"). Tanggap kekebalan khas bergantung kepada macam benda asing yang masuk dan pengenalan untuk reaksi khas selanjutnya. Sedangkan tanggap kekebalan tidak khas merupakan mekanisme awal reaksi tanggap kekebalan bila ada benda asing masuk ke dalam tubuh, jadi tidak bergantung kepada pengenalannya terhadap benda asing khas (6).

Mekanisme kekebalan tubuh dapat terjadi melalui tanggap kekebalan humoral dan selular maupun interaksi di antara keduanya (7,8), yang secara skematis dapat dikemukakan seperti pada gambar 1.

Pada tanggap kekebalan humoral yang berperan penting adalah sel limfosit B yang akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang dapat menghasilkan antibodi. Sedangkan sel limfosit T berperan pada tanggap kekebalan seluler.



Gambar 1 : Skema Sistem Kekebalan Seluler (5).

Mekanisme kekebalan tubuh dibatasi oleh sejumlah faktor yang mempengaruhinya yaitu : faktor genetik, faktor umur, faktor metabolik, faktor lingkungan, faktor anatomi, faktor fisiologi dan faktor mikrobial(6,9).

Mekanisme kekebalan tubuh terhadap suatu penyakit dapat diperoleh sejak lahir yang merupakan kekebalan bawaan atau kekebalan alamiah serta kekebalan perolehan yang didapat secara aktif ataupun pasif (10).

Kekebalan bawaan merupakan kemampuan individu-normal untuk mempertahankan dan melindungi diri dari mikroorganisme serta antigen yang merugikan disekitarnya. Mekanisme kekebalan tersebut melalui barier pertahanan-alami, yaitu barier mekanik misalnya kulit utuh karena adanya lapisan tanduk yang berfungsi sebagai pelindung tubuh, adanya keringat dan kelenjarnya yang bersifat bakterisid, adanya sel-sel bersilia di saluran pernafasan dan adanya selaput mukosa yang menghasilkan lendir. Barier pertahanan alami lainnya adalah barier kimia seperti zat mukopolisakarida dari sekresi hidung dan air liur yang mampu membunuh kuman. Selain itu terdapat lisosim dalam air mata yang dapat menghancurkan kuman gram negatif (9,11).

Kedua barier di atas merupakan mekanisme aktif dalam pertahanan tubuh yang diperoleh sejak lahir. Sedangkan yang tergolong mekanisme pasif, misalnya suhu tubuh dan komplemen (12).

Suhu tubuh, misalnya pada mamalia kuman TBC patogen tetapi tidak menginfeksi hewan berdarah dingin(10).

Komplemen adalah komponen dalam serum darah yang bersifat termolabil dan berperan membantu meningkatkan kemampuan fagositosis terhadap bakteri patogen-

maupun benda asing lainnya (13,14).

Kekebalan perolehan didapat setelah ada antigen masuk ke dalam tubuh dan dapat diperoleh secara aktif maupun pasif.

Secara pasif misalnya foetus yang memperoleh kekebalan dari induknya melalui plasenta sewaktu masih di dalam uterus atau melalui kolustrum setelah hewan lahir. Kekebalan ini karena adanya maternal antibodi. Contoh lain adalah perlindungan dengan pemberian antiserum homolog.

Kekebalan perolehan aktif dapat terjadi secara alamiah misalnya setelah sembuh dari sakit seperti cacar atau secara buatan dengan vaksinasi (15).

1.a. Sistem fagositosis sebagai tanggap kekebalan tidak khas.

Fagositosis adalah proses normal dimana benda asing, misalnya bakteri dimakan lekosit dan sel endotel tubuh tertentu. Tetapi sel-sel fagosit ini hanya berfungsi bila dirangsang invasi bakteri patogen atau masuknya benda asing (10).

Fagositosis pertama kali dilaporkan Eli Metchnikoff pada tahun 1884 berdasarkan hasil-hasil percobaannya. Kesimpulan dari percobaan-percobaannya tersebut adalah : bahwa inflamasi merupakan reaksi dari sel-sel mesoderm melawan agen infeksi dan fungsi lekosit menjaga serta melindungi tubuh dari agen tersebut (11).

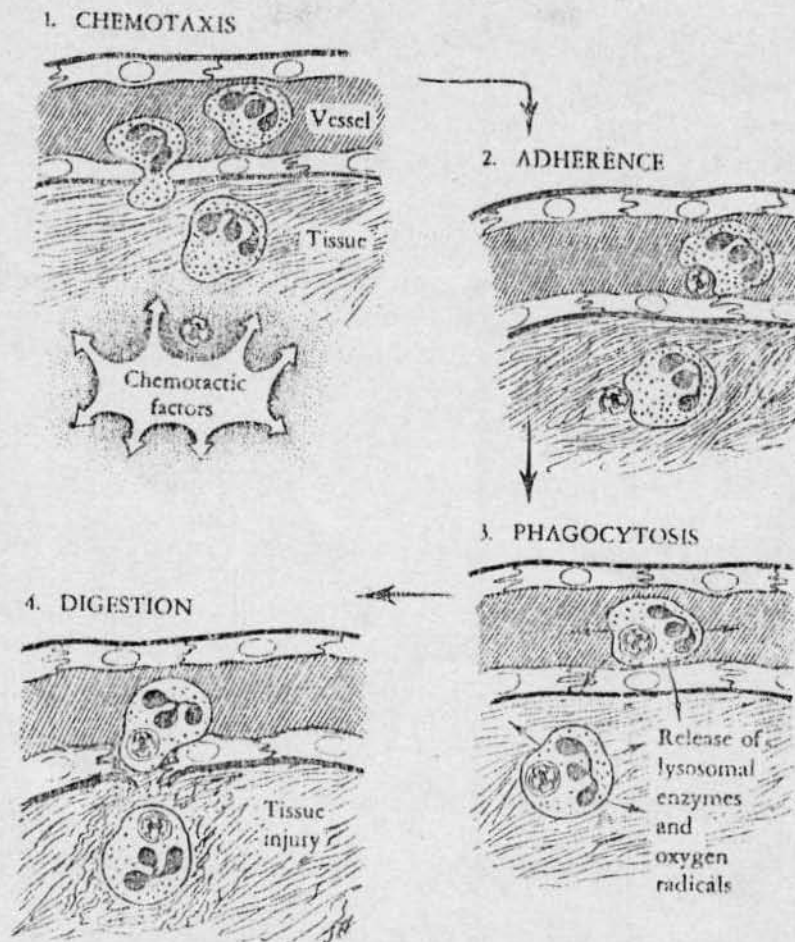
Istilah fagosit sendiri diartikan sebagai penelanan oleh sel-sel yang berfungsi pada proses tersebut. Fungsi nyata fagositosis pada proses penyakit ditunjukkan Metchnikoff pada kejadian infeksi jamur yang memproduksi spora serupa duri. Spora yang menembus dinding usus ini akan dikelilingi sel-sel fagosit dan kemudian memakannya (12).

Sel fagosit adalah sel yang mampu mengikat, menelan dan menghancurkan bahan asing melalui proses fagositosis (7,16).

Proses fagositosis yang secara skematis seperti tertera pada gambar 2, dibagi dalam beberapa tahap yaitu : kemotaksis, perlekatan, penelanan, pencernaan dan eliminasi menuju jaringan limfoid sekunder misalnya hati, limpa, simpul limfe, limfonodul pada saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran urogenital (7,15 , 17). Proses tersebut memerlukan waktu 30 jam (18).

Sel-sel fagosit dalam hal ini makrofag diketahui mempunyai 5(lima) macam fungsi utama yang saling terkait yaitu :

- untuk proses fagositosis
- sebagai sel sitotoksik yang mampu menghancurkan sel
- mengolah antigen menjadi antigen super
- menyajikan antigen yang telah diolah kepada sel limfosit T dan B
- menghasilkan monokin yaitu Interleukin 1 (19).



Gambar 2 : Proses Fagositosis (5).

Sistem fagositosis terdiri dari 2 sistem yang saling melengkapi dan berasal dari alur Mieloid. Keduanya sistem tersebut adalah : sistem fagosit sel polimorfonuklir, terdiri dari sel-sel yang bekerja cepat tetapi tidak mampu bertahan lama. Selanjutnya sel-sel yang bekerja lebih lambat tetapi mampu melakukan fagositosis berulang-ulang yang dikenal dengan nama sistem fagosit-sel berinti tunggal (15,20).

Sel utama dalam sistem fagosit sel polimorfonuklir adalah netrofil. Netrofil dibentuk di dalam sumsum tulang kemudian mengadakan migrasi ke dalam peredaran darah dan tinggal selama sekitar 12 jam, sebelum menuju ke dalam jaringan. Netrofil merupakan bagian terbesar - lekosit pada manusia dan karnivora, tetapi hanya 20 sampai 30 % dari lekosit ruminansia (15).

Netrofil terdiri dari lisosom yang berisi enzim mieloperoksidase, hidrolase asam serta enzim-enzim lain seperti fosfatase alkali, lisosim dan aminopeptidase. Sel ini berfungsi menghancurkan bahan asing melalui proses fagositosis. Bahan asing tersebut dapat berupa agen infeksius seperti bakteri dan virus, tetapi dapat juga berasal dari agen-agen yang tidak infeksius berupa bahan-bahan kimia ataupun sel-sel ganas (21,22).

Infeksi bakteri yang terus menerus pada umumnya menyebabkan penurunan netrofil, tetapi netrofil muda meningkat jumlahnya dalam pembuluh darah tepi (21,23).

Netrofil biasanya menghancurkan setiap bahan asing yang ditelan secara tuntas, sehingga netrofil tidak mengolah antigen sebagai persiapan guna disajikan kepada sel peka antigen (24).

Sel utama kedua dari sistem fagosit sel polimorfonuklir adalah eosinofil. Sel ini berkembang di dalam sumsum tulang, sebelum mengadakan migrasi ke dalam aliran darah dan ke jaringan tubuh. Eosinofil memiliki 2 -

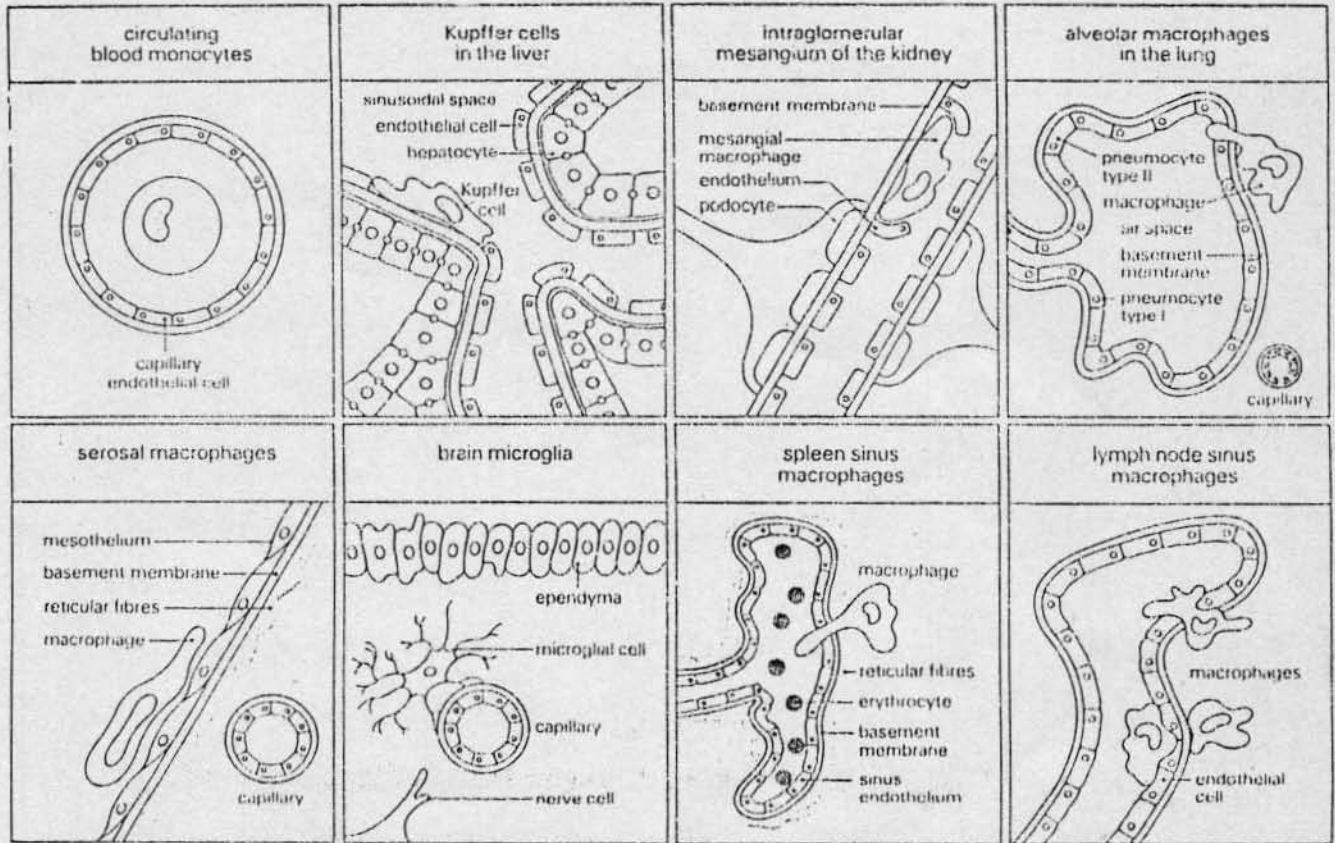
fungsi istimewa yaitu : menghancurkan kutikula larva cacing dan menetralkan faktor radang yang dilepaskan selmast dan basofil (15).

Sistem fagosit sel berinti tunggal terdiri dari populasi sel yang disebut makrofag. Berlawanan dengan netrofil, makrofag memiliki aktivitas fagositosis yang tahan lama mengolah benda asing yang masuk dalam persiapan untuk tanggap kekebalan (15,17). Disamping fungsi-fungsi tersebut, makrofag juga berperan dalam sintesis-protein dari sistem komplemen, mengeluarkan faktor atau bahan yang mempengaruhi proses peradangan dan mengatur-tanggap kekebalan dengan mengeluarkan glikoprotein seperti Interferon, Interleukin 1, Prostaglandin dan Leukotrien (25,26,27).

Sel-sel fagosit berinti tunggal mampu membunuh-sel-sel neoplastik ataupun parasit intraselular. Hal ini menunjukkan sangat pentingnya mereka bagi induk semang dalam melawan unsur-unsur yang mengganggu tubuh tersebut (28).

Makrofag tersebar luas diseluruh bagian tubuh. Makrofag muda yang terdapat di aliran darah disebut monosit, Makrofag dewasa dapat ditemukan dalam jaringan ikat disebut histiosit, di perbatasan sinusoid hati disebut sel Kupffer. Makrofag di otak disebut mikroglia dan di paru-paru disebut makrofag alveolar (gambar 3).

Populasi makrofag terbanyak terdapat di dalam limpa, sumsum tulang dan simpul limfe yang berhubungan erat dengan endotel sinusoid (10,13,15).



Gambar 3 : Sistem Retikuloendotelial. Makrofag mempunyai bentuk dan nama yang berbeda tergantung habitatnya (10).

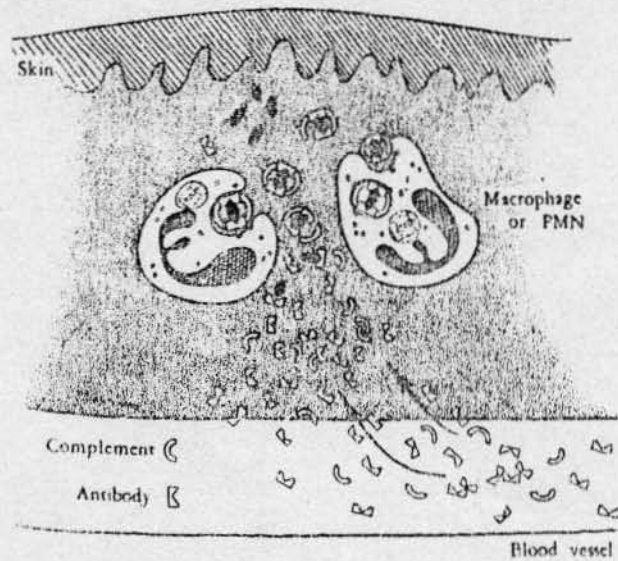
Karena habitatnya berbeda-beda, makrofag memiliki bentuk yang sangat bervariasi. Pada umumnya sel bundar, diameternya berkisar 14-20 μ m. Sel ini memiliki sitoplasma banyak, di tengahnya terletak nukleus berbentuk kacang atau melekuk. Sitoplasmanya mengandung mitokondria, aparat golgi, sejumlah besar lisosom dan beberapa-

retikulum endoplasmik kasar (15).

Masa hidup makrofag panjang dan dapat mencapai 75 hari atau lebih. Monosit berada dalam sirkulasi darah antara 15-30 jam, setelah itu mengadakan migrasi ke jaringan secara diapedesis. Pergantian monosit dalam sehari sekitar 7×10^6 sel setiap jam per kilogram berat badan (29).

Tanggap kekebalan humoral mempunyai peranan penting dalam sistem fagositosis melalui pengaktifan komplemen-komplemen yang berperan dalam proses kemotaksis, yaitu C3a, C3b dan C5a. Tanggap kekebalan humoral yaitu Imunoglobulin mulai dapat diketahui pada 48 jam setelah antigen masuk ke dalam tubuh. Selanjutnya Imunoglobulin ini akan mengaktifkan komplemen-komplemen C3a, C3b, dan C5a (13,15,20,30).




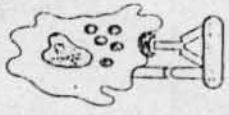
Sel-sel fagosit akan terangsang untuk melakukan aktivitas kemotaksis oleh komplemen C3a dan C5a. Kemudian sel-sel tersebut akan bertemu dengan benda asing yang telah terbungkus fraksi dari komplemen C3b. Pengaktifan komplemen C3a dan C5a juga merangsang sel mast dan basofil melepaskan histamin, sehingga merangsang pengeluaran komponen-komponen komplemen serta pergerakan sel-sel fagosit dari pembuluh-pembuluh darah setempat ke jaringan sekitarnya. Proses tersebut akan merangsang fagositosis dan dikenal sebagai "Proses opsonisasi" (22,31,32, 33,34). Proses ini secara skematis seperti terlihat pada gambar 4.



Gambar 4 : Proses Opsonisasi. Peranan komplemen dan antibodi pada proses fagositosis (33).

Bila perlekatan pada permukaan sel fagosit telah berhasil dengan baik, maka permulaan tahap pencernaan tinggal menunggu rangsangan yang ditimbulkan oleh pertemuannya dengan benda asing dan selanjutnya akan dieliminasi menuju jaringan limfoid sekunder. Afinitas perlekatan antara benda asing dan sel fagosit mempunyai kemungkinan-kemungkinan seperti tertera pada gambar 5.

Dengan demikian jelas terlihat betapa pentingnya peranan opsonisasi dalam meningkatkan efisiensi penyerapan benda asing yang masuk tubuh oleh sel-sel fagosit pada proses fagositosis.

phagocyte	opsonin	binding
1 	-	±
2 	complement C3b	++
3 	antibody	+
4 	antibody and complement C3b	++++

Gambar 5 : Afinitas perlekatan sel-sel fagosit dengan - benda asing pada proses fagositosis (10).

1.b. Pengujian kapasitas fungsional fagosit.

Pengujian kapasitas fungsional fagosit penting - untuk dilakukan, mengingat bahwa sistem fagositosis merupakan mekanisme awal pertahanan tubuh setelah masuknya - benda asing (6,7).

Metoda pengujian kapasitas fungsional fagosit ini dapat dilakukan secara in-vitro maupun in-vivo, beberapa diantaranya adalah :

- metoda uji daya mikrobisid secara in-vitro, berdasarkan pengukuran efek mikrobisid dari hidrogen peroksida (H_2O_2) yang dihasilkan oleh sel-sel fagosit.
- metoda uji nitro blue tetrazolium (uji NBT) secara in-vitro, berdasarkan pengukuran kemampuan sel-sel fagosit-mereduksi nitro blue tetrazolium (NBT) (28).

- metoda "Carbon Clearance Test" secara in-vivo, berdasarkan pengukuran kecepatan eliminasi partikel karbon dari-darah oleh sel-sel fagosit (2).

Metode "Carbon Clearance Test" pertama kali ditemukan pada tahun 1951 oleh Halpern, B.N., Biozzi, G., Mene, G. dan Benacerraf, B. Mereka menyuntikkan secara intravena karbon koloidal dengan berbagai dosis pada mencit. Dosis karbon yang digunakan adalah 8 mg, 16 mg, 32 mg, 48 mg dan 64 mg, masing-masing tiap 100 gram berat-hidup mencit. Kemudian masing-masing mencit tersebut dievaluasi konsentrasi karbon dalam darahnya melalui pengambilan darah lewat plexus venosus retroorbitalis tiap 2 menit sekali. Mereka juga mengevaluasi kandungan karbon di dalam organ limfoid sekunder yaitu : hati, limpa, paru dan ginjal. Dari hasil percobaannya didapatkan bahwa konsentrasi 16 mg per 100 gram berat hidup mencit merupakan konsentrasi karbon optimum bagi aktivitas sel-sel fagosit dalam melakukan proses fagositosis (2). Dengan kata lain, tidak ada lagi partikel karbon yang tersisa di dalam darah karena semuanya sudah difagositosis. Tetapi bila konsentrasi partikel karbon yang disuntikkan melebihi 16 mg/100 gram berat hidup mencit, maka akan terdapat sisa partikel karbon di dalam darah sehingga akan mengacaukan pengamatan aktivitas fagositosis.

Seberapa besar aktivitas sel-sel fagosit pada "Carbon Clearance Test" ini dapat diketahui dengan menggunakan rumus Indeks Fagositosis (K) sebagai berikut,

$$K = \frac{\text{Log } C_0 - \text{Log } C_t}{t}$$

dimana :

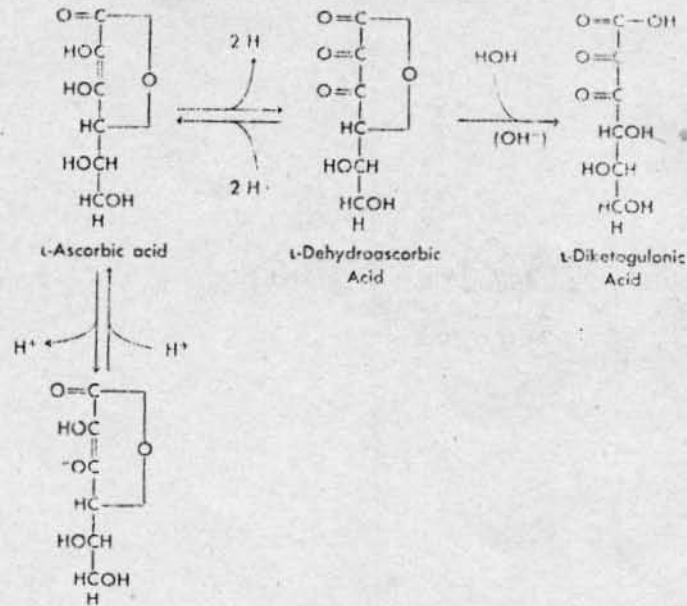
- K adalah konstanta eliminasi partikel karbon dari darah oleh sel-sel fagosit dalam fungsi waktu.
- C_0 dan C_t menunjukkan konsentrasi karbon dalam jarak - waktu tertentu.
- t adalah lama saat pengambilan darah yang dinyatakan dalam menit (7).

II.2. Asam Askorbat (Vitamin C).

Asam askorbat atau Vitamin C pertama kali berhasil diisolasi dari kelenjar adrenal oleh A. Szent Gyorgyi pada tahun 1928 (35). Kemudian pada tahun 1932 King dan Waugh berhasil mengisolasinya dari jeruk limun (36).

Asam askorbat dan dehidroasam askorbat membentuk suatu sistem oksidasi-reduksi reversibel dengan cepat - (gambar 6). Kedua bentuk oksidasi dan reduksi vitamin ini sangat efektif sebagai agen anti skorbut (36,37,38) .

Asam askorbat dapat dioksidasi cepat oleh sitokrom oksidase dan sitokrom C. Dehidroasam askorbat dapat direduksi oleh glutathion. Vitamin ini juga dapat sebagai donor hidrogen (36,39).



Gambar 6 : Proses oksidasi-reduksi Asam askorbat (37).

Asam askorbat ini cepat rusak karena panas, oksidasi dan alkali (38,39,40,41).

Selain didapatkan dengan cara mengisolasi dari buah-buahan dan sayur-mayur segar, Asam askorbat ini juga dapat dibuat secara sintetis (39,40,42).

2.a. Pengaruh Asam askorbat (Vitamin C) secara fisiologis pada tubuh.

Asam askorbat diperlukan dalam pembentukan dan pemeliharaan bahan interselular, misalnya kolagen jaringan penghubung, dinding kapiler, matrik tulang, gigi dan tulang rawan (kartilago) (39,40,41,42).

Asam askorbat terdapat dalam konsentrasi tinggi pada kortek dan medula adrenal. Pada medula mungkin berfungsi mencegah oksidasi epinefrin. Tetapi lebih besar fungsinya pada kortek adrenal (39,42).

Pada keadaan stres atau pemberian Adrenocorticotrophic hormon (ACTH), terjadi peningkatan sekresi adrenocortikosteroid karena adanya penurunan konsentrasi Asam askorbat adrenal dan kolesterol. Karena itu asam askorbat dianggap berhubungan dengan sintesis adrenocortikosteroid (38,39,42).

Manusia, kera dan marmut harus selalu diberi makanan yang mengandung Asam askorbat, karena tubuhnya tidak dapat mensintesis bahan tersebut (37,41).

Asam askorbat sekitar 80 sampai 90 % akan cepat diserap usus (41,42).

Pada keadaan normal, konsentrasi Asam askorbat - di dalam plasma darah sekitar 5 sampai 12 mcg/ml. Sedangkan konsentrasinya di dalam leukosit sekitar 27 mcg setiap 10^8 sel (36,38,40).

Asam askorbat merupakan obat khas untuk mencegah dan menyembuhkan skorbut (36,41,42).

Konsentrasi Asam askorbat di dalam plasma penderita skorbut jauh dibawah normal yaitu 0,15 mg/dl (1,39, 41,42).

Konsentrasi Asam askorbat di dalam darah menurun dengan waktu paruh sekitar 34 jam (40). Peneliti lain melaporkan bahwa waktu paruh tersebut antara 11 - 15 jam - (39,42).

Asam askorbat ini juga berguna untuk mengurangi-

derajat miopia pada penderita. Hal ini berkaitan dengan fungsinya mempertahankan keutuhan jaringan kolagen pada sklera mata (43).

Toksisitas Asam askorbat ini relatif sangat rendah bila dibandingkan dengan vitamin-vitamin yang larut dalam lemak. Tetapi hal ini tidak berarti penggunaan dosis besar Asam askorbat tidak mempunyai dampak negatif.

Pada hewan percobaan mencit, pemberian Asam askorbat melalui suntikan intravena dengan dosis 3,75 mg setiap kilogram berat badan akan segera mematikan hewan tersebut (42).

Peneliti lain juga melaporkan bahwa mencit, tikus dan marmut akan mati jika diberi Asam askorbat per oral dengan dosis lebih dari 5 g/kg berat badan (44).

Pemberian Asam askorbat ini dapat dilakukan secara per oral, sub kutan, intramuskular atau intravena (40, 41, 42, 45).

Untuk menyembuhkan penderita skorbut, dibutuhkan dosis terapi Asam askorbat 0,5 - 1 gram sehari, pada orang dewasa dengan berat badan 60 kilogram, melalui suntikan sub kutan, intramuskular ataupun intravena (42, 45).

Sedangkan bila Asam askorbat diberikan secara per oral dibutuhkan dosis terapi 250 - 500 mg. sehari dalam dosis tunggal ataupun terbagi (40, 41, 42, 45).

Bila konsentrasinya terlalu tinggi di dalam tubuh dan tidak dibutuhkan, maka Asam askorbat akan dibuang me-

lalui air seni dalam bentuk Asam askorbat-2-sulfat (36 , 39,41)

2.b. Aktivitas Asam askorbat (Vitamin C) terhadap sistem kekebalan tubuh.

Penyakit skorbut mulai berkurang derajatnya pada 24 - 36 jam setelah pemberian Vitamin C (42). Beberapa - peneliti telah melaporkan bahwa efek pencegahan dan penyembuhan penyakit akan lebih cepat bila Vitamin C diberikan sedini mungkin (1).

Peneliti lain juga melaporkan bahwa pemberian Vitamin C dosis tinggi pada ayam akan meningkatkan kemampuan membentuk antibodi (46).

Para penderita berbagai macam kondisi alergi dapat dikurangi penderitannya dengan pemberian Asam askorbat dan prokain (41,42).

Penderita tuberkulosis paru sebagian besar menunjukkan penurunan motilitas netrofil secara langsung melalui pengamatan in-vitro. Penurunan motilitas netrofil ini ternyata melalui percobaan in-vitro dapat diperbaiki dengan memberikan Kalsium askorbat dan Sodium askorbat , Levamisol, Metoprolol ataupun Propanolol (47).

Kemampuan sel-sel fagosit melakukan aktivitas kemotaksis mempunyai hubungan erat dengan keberadaan Asam askorbat di dalam sel-sel (48).

Beberapa penelitian telah dilakukan secara in-vi-

tro untuk membuktikan aktivitas Asam askorbat terhadap - fungsi netrofil yang berkaitan dengan kandungan ion-ion-logam Cu^{2+} dan Co^{2+} di dalamnya (49).

Hasil penelitian dengan kondisi ion-ion logam - khusus yaitu Cu^{2+} dan Co^{2+} pada konsentrasi rendah menunjukkan bahwa Asam askorbat mampu meningkatkan aktivitas-sel-sel fagosit untuk menghasilkan bahan-bahan bakterisid misalnya H_2O_2 (49).

Penelitian in-vivo terhadap marmut yang menderita skorbut, dimana ditandai dengan penurunan lekotaksis dan aktivitas mikrobisid, menunjukkan adanya perbaikan setelah hewan tersebut diberi Asam askorbat (48).

Hasil-hasil penelitian lainnya menunjukkan adanya peningkatan guanosin monofosfat siklik (c-GMP) dan menghambat mieloperoksidase, sebagai katalisator reaksi-reaksi yang sangat penting untuk motilitas sel-sel fagosit (48,49).

Berdasarkan laporan-laporan tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa Asam askorbat (Vitamin C) ternyata mempunyai aktivitas sebagai imunostimulan, yaitu suatu - bahan yang dapat meningkatkan kapasitas fungsional sistem kekebalan tubuh (50).

Pada hakekatnya penggunaan imunostimulan bertujuan untuk menimbulkan suatu tanggap kekebalan tidak khas pada organisme (51).

Tanggap kekebalan tidak khas dalam sistem kekebalan selular dipegang oleh sistem fagositosis (19).

Mekanisme kerja dari imunomodulator, kemungkinan berhubungan dengan perubahan secara imunologis pada sel-sel aktif, baik secara langsung atau tidak langsung melalui tingkat siklus nukleotid intraselular. Colfey dan Hadden pada tahun 1985, menemukan bahan yang bekerja pada reseptor membran sel limfosit, dengan mempengaruhi perbandingan adenosin monofosfat siklik (c-AMP) dan guanosin monofosfat siklik (c-GMP) di dalam sel (50).

Bahan-bahan yang bekerja dengan meningkatkan c-AMP, mengandung hasil fisiologis yang bersifat immunosupresan, yaitu: glukokortikoid dan prostaglandin. Sedangkan bahan-bahan yang meningkatkan c-GMP bersifat immunostimulan seperti: hormon timus, timopoitin, monokin, interleukin 1 dan mitogen tumbuhan (50).

Didalam perkembangan imunoterapi, penggunaan immunostimulan telah banyak berperan serta, terutama atas dasar orientasi kebutuhan klinis penderita setelah kegagalan suatu antibioterapi disamping indikasi utama penggunaannya (52,53).

Pada kenyataannya tidaklah mudah untuk menyatakan dengan pasti sifat immunostimulan suatu bahan, hal ini disebabkan oleh beberapa faktor antara lain:

- Tidak menunjukkan keseimbangan antara dosis dan efek yang linier (54).
- ✓ - Efek yang ditimbulkan sangat tergantung dari dosis, cara serta saat pemberian (55,56).

- Suatu bahan disatu pihak menimbulkan stimulasi, tetapi dapat menimbulkan depresi dilain pihak tanpa diikuti - efek toksik (57,58).

Dari hasil-hasil penelitian yang pernah dilaporkan, penggunaan imunostimulan secara klinis juga tidak - jarang menimbulkan gejala-gejala yang kurang menyenangkan bahkan fatal (59,60,61). Gejala-gejala tersebut misalnya imunoalergi agranulositosis akibat pemberian Levamisol - sebagai imunostimulan (50,62).

Pengujian aktivitas imunostimulan terhadap sistem fagositosis merupakan tahap yang penting untuk dilakukan, sebelum bahan tersebut diajukan keuji yang lebih kompleks (17,60).