



**MODUL IMUNOLOGI
(IBL 341)**

**MODUL SESI 8
HIPERSENSITIVITAS**

DISUSUN OLEH

Dr. HENNY SARASWATI, S.Si, M.Biomed

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

HIPERSENSITIVITAS

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan tipe-tipe hipersensitivitas.
2. Menjelaskan mekanisme alergi.
3. Menjelaskan mengenai autoimun.

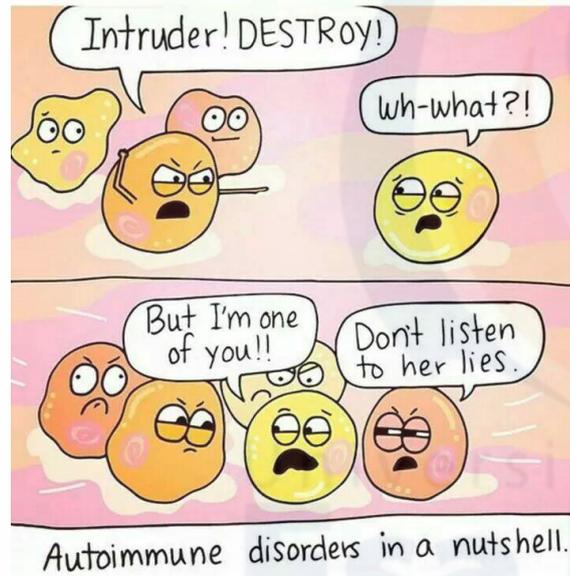
B. Uraian dan Contoh

Pada pertemuan ini kita akan membahas mengenai hipersensitivitas. Apakah hipersensitivitas itu? Apa hubungannya dengan respon imun? Mari kita pelajari bersama.

Kita telah mengetahui bahwa respon imun akan bereaksi jika terdapat patogen atau benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Respon imunitas merupakan suatu mekanisme tubuh yang akan menjaga tubuh dari serangan patogen, sehingga kita tidak akan timbul penyakit. Beberapa individu mengalami respon imun yang berlebihan sehingga menimbulkan ketidaknyamanan bahkan penyakit baru. Inilah yang disebut dengan **hipersensitivitas**. Jika kita telaah, hipersensitivitas ini berasal dari respon imun yang normal, artinya tidak mengalami defisiensi. Contoh hipersensitivitas yang kita kenal adalah **autoimun**.

Autoimun.

Jika kita ketahui bahwa pada umumnya respon imun akan melawan patogen, maka pada penderita autoimun respon imun ini justru bereaksi juga terhadap protein tubuh yang normal (*self-antigen*). Sampai saat ini belum jelas diketahui apa yang menyebabkannya. Penyakit ini dapat menimbulkan ketidaknyamanan bagi penderitanya, hambatan dalam kegiatan sehari-hari dan bahkan kematian. Diketahui bahwa autoimun ini dapat bersifat kronis karena sel-antigen tidak dapat dihilangkan dari tubuh.



Gambar 1. Karikatur yang menggambarkan autoimun (sumber: Pinterest).

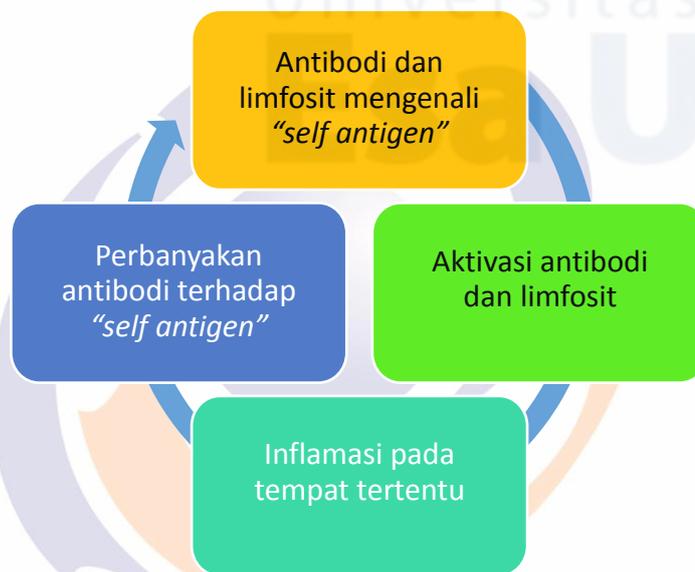
Autoimun sendiri dapat dibedakan menjadi 2 kelompok, yaitu (1) *organ-specific*, dimana autoimunitas terjadi/terekspresikan pada organ tertentu di dalam tubuh, contohnya adalah penyakit Hashimoto's thyroiditis dan Graves Disease; (2) *sistemik*, dimana autoimun memiliki dampak ke seluruh jaringan tubuh, contohnya penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau yang kita kenal dengan penyakit lupus.

Organ-specific autoimmune diseases
Type 1 diabetes mellitus
Goodpasture's syndrome
Multiple sclerosis Crohn's disease Psoriasis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune hemolytic anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis
Systemic autoimmune diseases
Rheumatoid arthritis
Scleroderma
Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis

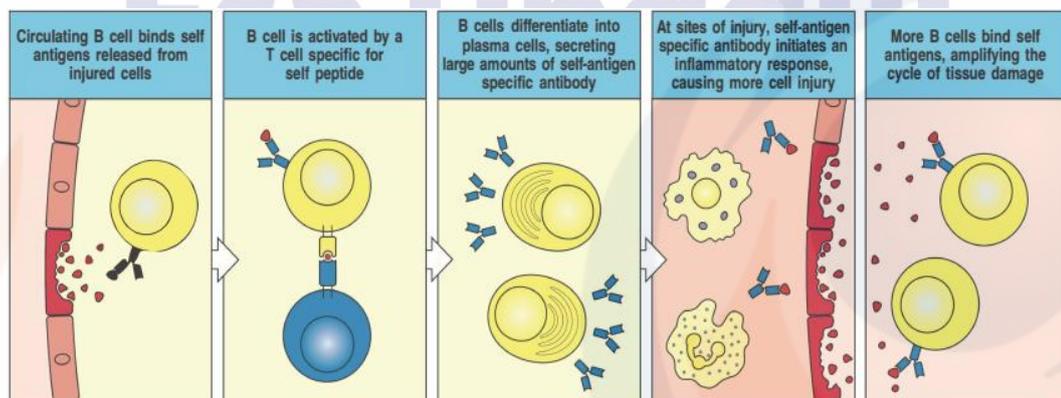
Gambar 2. Penggolongan autoimun berdasarkan dampak yang ditimbulkannya (sumber: Murphy, 2012).

Telah dijelaskan bahwa autoimun ini bersifat kronis, karena *self-antigen* tidak dapat dihilangkan dari tubuh. Mekanisme yang terjadi pada autoimun juga seperti sebuah siklus yang berulang.

Self-antigen akan dikenali oleh antibodi dan limfosit sebagai suatu protein “asing” dimana hal ini akan memicu antibodi dan limfosit tersebut. Aktivasi ini kemudian akan memicu inflamasi di daerah tertentu pada tubuh. Selain itu juga akan mengakibatkan perbanyakan antibodi terhadap *self-antigen* ini. Kemudian siklus ini akan berulang.



Gambar 3. Siklus mekanisme yang terjadi pada autoimun.



Gambar 4. Mekanisme yang terjadi pada autoimun (sumber: Murphy, 2012).

Tipe-Tipe Hipersensitivitas.

Sekarang mari kita masuk kepada tipe-tipe hipersensitivitas dimana autoimun menjadi salah satu diantaranya. Hipersensitivitas sendiri dapat dibedakan menjadi 4 tipe, yaitu :

Tipe I : Allergy, Anaphylaxis dan Atopy.

Tipe II : AntiBody-dependent.

Tipe III : Immune Complex.

Tipe IV : Delayed.

Untuk memudahkan cara menghafal bisa kalian amati huruf yang dicetak tebal. Seperti urutan abjad dari A sampai D.

Masing-masing tipe hipersensitivitas ini memiliki perbedaan, mulai komponen respon imun yang berperan, kemudian juga waktu reaksi dan mekanisme yang terjadi. Semuanya terangkum dalam tabel 1. Sedangkan contoh-contoh penyakit yang dihubungkan setiap hipersensitivitas dapat dilihat di Tabel 2.

Tabel 1. Perbedaan tipe-tipe hipersensitivitas.

	Tipe I	Tipe II	Tipe III	Tipe IV
	Diperantarai oleh antibodi			Diperantarai oleh limfosit T
Nama lain	Alergi atau anafilaksis	Autoimmune Hemolytic Anemia, Graves Disease	Systemic Lupus Erythematosus, Lupus nephritis	Rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Tes Mantoux
Antibodi yang berperan	IgE	IgM dan IgG	IgG	Sel Th1
Waktu reaksi	Cepat (15-30 menit)	Menit hingga jam	3-10 jam	48-72 jam
Mekanisme	Antigen bebas akan berikatan dengan IgE yang ada di permukaan sel mast. Hal ini akan menghasilkan histamin	Ig dan IgM akan berikatan dengan antigen yang terdapat pada sel normal, hal ini akan mengakibatkan kerusakan sel	IgG akan berikatan dengan antigen bebas, membentuk kompleks imun kemudian mengendap di persendian atau ginjal	Sel Th1 akan diaktifkan oleh sel APC. Setelah itu sel memori Th1 akan mengaktifkan makrofag dan terjadi peradangan atau inflamasi

Tabel 2. Penyakit-penyakit yang dihubungkan dengan hipersensitivitas.

Tipe I	Tipe II	Tipe III	Tipe IV
Alergi	Autoimmune hemolytic anemia	Serum sickness	Pada uji Mantoux
Asma	Rheumatic Heart Disease	Arthus reaction	Rhematoid arthritis
	Trombositopenia	Systemic Lupus Erythematosus	Multiple sclerosis
	Erythroblastosis fetalis	Lupus Nephritis	Coeliac disease
	Goodpasture's Syndrome		Hashimoto's thyroiditis
	Graves' disease		

a. Hipersensitivitas Tipe I.

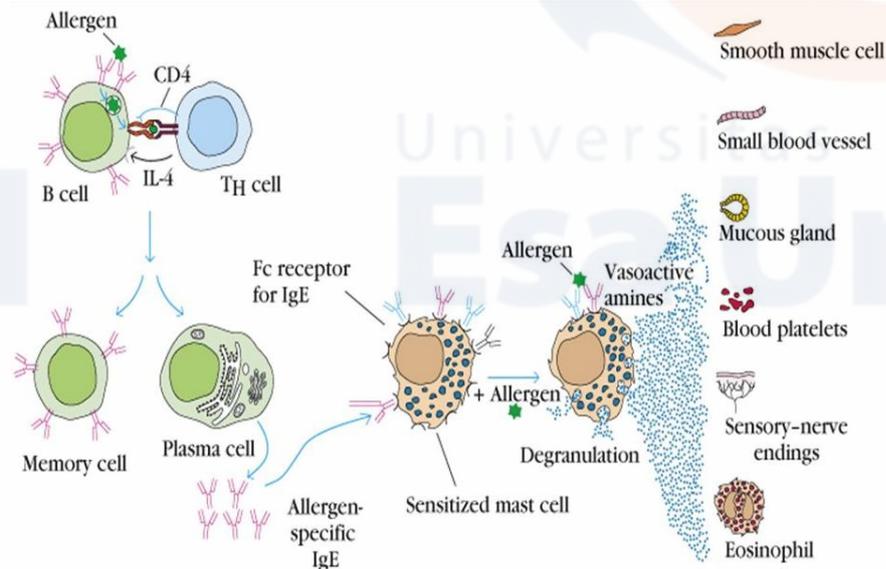
Hipersensitivitas tipe ini sering disebut dengan alergi atau anafilaksis. Karena kedua penyakit inilah yang muncul dari mekanisme hipersensitivitas tipe ini. Molekul antibodi IgE yang terdapat pada sel mast merupakan perantara hipersensitivitas tipe ini. Sel mast inilah yang berperan dalam proses alergi dengan mengeluarkan **histamin**. Respon alergi dan anafilaksis cepat (15-30 menit) setelah terpapar oleh alergen. Apa itu alergen? Nanti kita akan bahas selanjutnya. Contoh bentuk penyakit dari hipersensitivitas tipe ini adalah asma.



Gambar 5. Asma dan alergi adalah contoh hipersensitivitas tipe I.

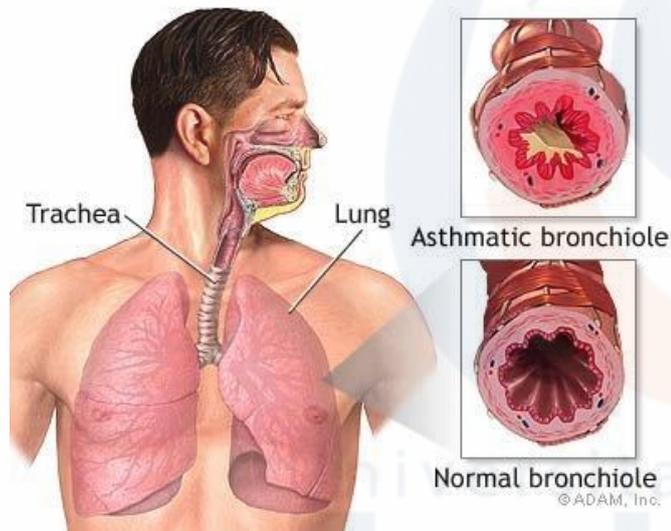
Alergi sebagai salah satu bentuk hipersensitivitas tipe I memiliki mekanisme alergi adalah sebagai berikut, jika terdapat benda atau protein yang dikenali sebagai benda asing (alergen), maka tubuh akan bereaksi dengan cara mengaktivasi limfosit B dan T. Aktivasi sel limfosit B akan memicu terbentuknya sel plasma menghasilkan IgE. Antibodi IgE kemudian dapat berikatan dengan

reseptornya di sel mast. Akibat dari ikatan ini, sel mast akan mengeluarkan histamin yang memiliki beberapa dampak, seperti kontraksi jaringan otot polos mengakibatkan penyempitan jalan nafas pada bronkiolus di paru-paru, kontraksi dan pelebaran pembuluh darah, stimulasi produksi lendir, memicu penggumpalan darah oleh platelet, peradangan pada jaringan saraf dan memicu produksi eosinofil.



Gambar 6. Mekanisme alergi yang melibatkan histamin (sumber: Kuby Immunology, 6th Edition, 2007).

Dari mekanisme di atas, kita mengetahui bahwa alergi itu sebenarnya bentuk respon imun juga, tetapi sasarannya adalah pada agen-agen non patogen yang disebut **alergen**. Apa saja bentuk alergen itu? Bentuk alergen itu ada di sekitar kita seperti debu, serbuk bunga, bulu hewan peliharaan, serangga, asap, cuaca dingin, bahkan keadaan stress dapat menjadi alergen. Penderita alergi memiliki alergi yang berbeda-beda. Pada penderita asma, alergen ini dapat memicu pembesaran bronkiolus dan produksi lendir yang berlebih, sehingga mengakibatkan jalan nafas menjadi terhambat. Akibatnya, penderita akan merasakan sesak nafas dan juga muncul suara seperti peluit saat bernafas. Pada beberapa penderita asma ini dapat membahayakan hidupnya karena beratnya gejala yang dialami.



Gambar 7. Pada penderita asma, alergen dapat memicu perbesaran bronkiolus dan produksi lendir yang berlebih sehingga menyebabkan gangguan nafas.

Anafilaksis

Anafilaksis adalah bentuk alergi dengan gejala berat dan sistemik bahkan dapat menyebabkan kematian. Penderita yang mengalami anafilaksis harus segera mendapatkan pertolongan dengan pemberian epinefrin. Epinefrin adalah obat yang berfungsi untuk melemaskan jaringan otot polos di saluran pernafasan, meningkatkan tekanan darah dan memacu kerja jantung sehingga direkomendasikan untuk digunakan pada penderita anafilaksis. Pemberian anafilaksis ini harus dilakukan dengan persetujuan dokter. Gejala anafilaksis antara lain :

- Bersin, batuk, gatal pada kulit, sesak pada dada
- Lemah, pusing
- Kesulitan bernafas dan peningkatan detak jantung
- Pembengkakan dan rasa gatal pada lidah, kesulitan dalam menelan
- Muntah, diare
- Nadi lemah dan pucat

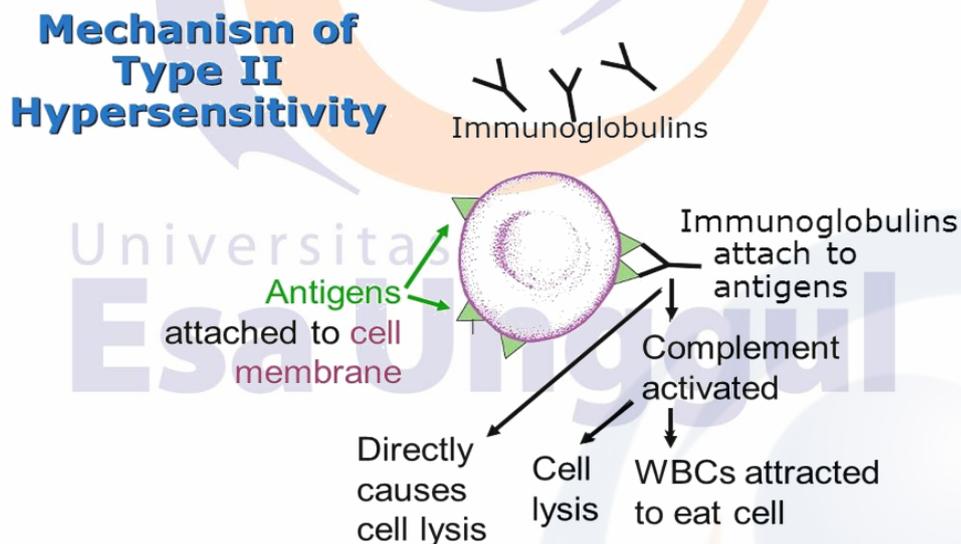
Jika penderita mengalami gejala-gejala tersebut setelah berkontak dengan alergen, maka harus segera mendapatkan perawatan dari dokter, karena gejala-gejala di atas dapat berlanjut menjadi syok dan dapat mengakibatkan kematian.



Gambar 8. Beberapa gejala anafilaksis yang perlu diwaspadai.

b. Hipersensitivitas Tipe II

Hipersensitivitas tipe ini banyak diperantarai oleh IgM dan IgG. Mekanisme yang terjadi adalah kedua antibodi tersebut dapat mengenali self-antigen yang ada di permukaan suatu sel, sehingga akan menimbulkan respon imun terhadap sel tersebut. Akibatnya akan terjadi kerusakan pada sel tersebut. Contoh penyakit yang termasuk dalam hipersensitivitas tipe II ini adalah *Erythroblastosis fetalis* dan *Graves Disease*.

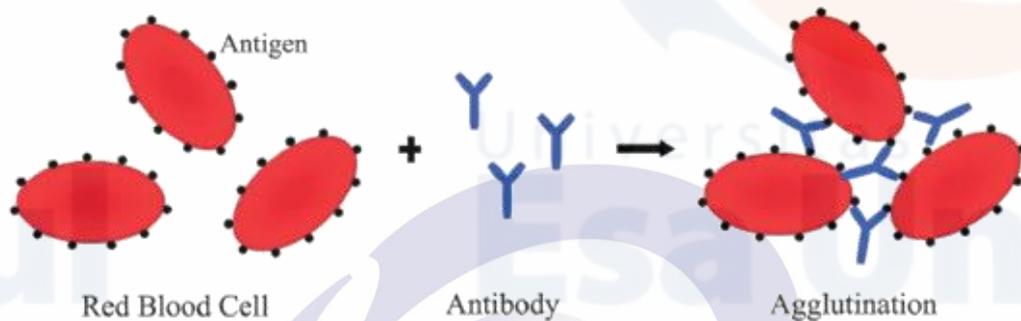


Copyright © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Gambar 9. Mekanisme hipersensitivitas tipe II, dimana antibodi dapat mengenali antigen permukaan sel (dicontohkan adalah sel darah merah/eritrosit) dan memicu respon imun terhadap sel tersebut mengakibatkan kerusakan eritrosit.

Erythroblastosis fetalis.

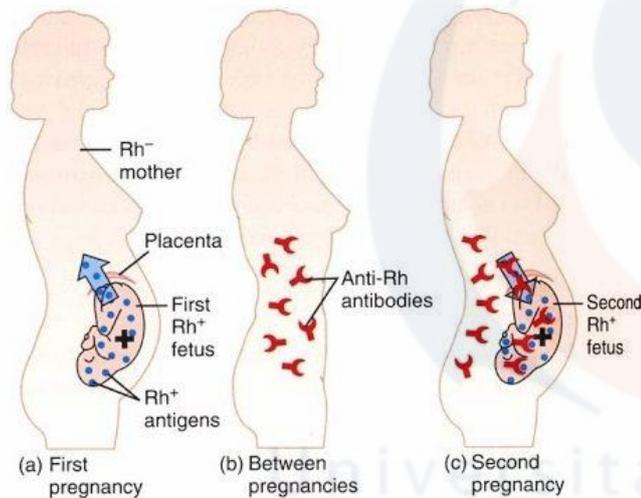
Penyakit ini berupa kondisi anemia berat pada janin yang disebabkan karena antibodi ibu mengenali antigen Rhesus pada eritrosit janin. Pengenalan ini akan mengakibatkan sel darah merah menggumpal dan menyebabkan kerusakan. Sehingga terjadi anemia berat.



Gambar 10. Erythroblastosis fetalis terjadi ketika antibodi ibu dapat mengenali antigen Rhesus yang ada di permukaan sel darah merah janin.

Kejadian Erythroblastosis fetalis bisa dapat terjadi jika seorang wanita dengan golongan darah Rhesus negatif (Rh-) menikah dengan laki-laki dengan golongan darah Rhesus positif (Rh+), kemudian mengandung janin dengan golongan darah Rhesus positif (Rh+). Umumnya pada kehamilan pertama, antibodi ibu terhadap sel darah merah janin belum berdampak serius pada janin. Hal ini bisa terjadi karena antibodi ini belum banyak terbentuk. Namun, pada kehamilan berikutnya, reaksi antibodi ibu dengan antigen sel darah merah janin akan mengakibatkan anemia, hipoalbuminemia, peningkatan kadar bilirubin, gagal jantung dan kematian.

Gejala pada bayi yang terkena Erythroblastosis fetalis warna kulit yang kuning (*jaundice*), pucat dan tubuhnya membengkak. Organ hati atau limpanya berukuran lebih besar dari organ pada bayi normal.



Gambar 11. Pada kehamilan pertama, erythroblastosis fetali belum berdampak serius pada janin (kiri), setelah kelahiran, antibodi terhadap antigen Rhesus janin semakin banyak terbentuk (tengah), antibodi ini kemudian dapat berpengaruh buruk pada janin di kehamilan kedua (kanan).



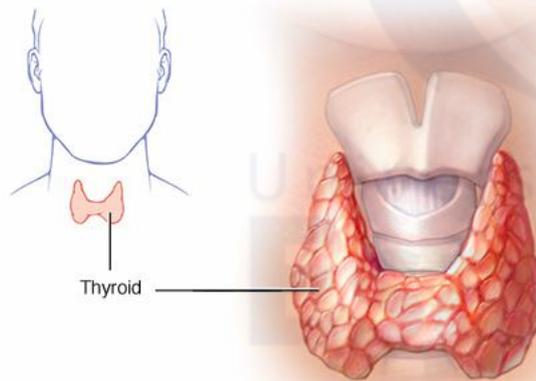
Gambar 12. Pada bayi yang mengalami erythroblastosis fetalis akan mengalami jaundice (warna kuning pada kulit, mata) akibat peningkatan kadar bilirubin.

Graves Disease

Penyakit lain yang termasuk dalam hipersensitivitas tipe II adalah Graves Disease. Ini adalah suatu penyakit yang disebabkan karena produksi hormon tiroid yang berlebihan (hipertiroidisme).

Seperti kita ketahui bahwa hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang terdapat di dasar leher kita. Hormon tiroid pada individu normal

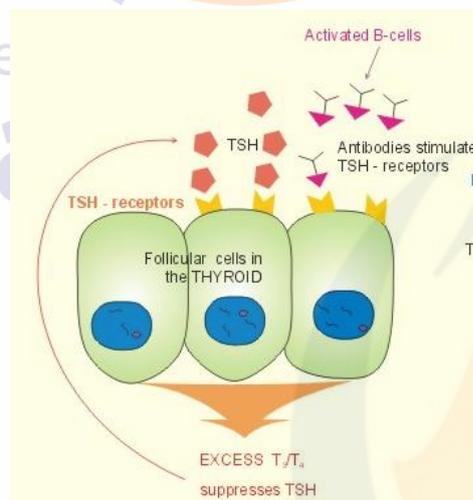
berfungsi untuk mengatur proses metabolisme dalam tubuh dan berpengaruh pada hampir semua organ tubuh. Produksi hormon tiroid dipengaruhi oleh hormon lain yang disebut dengan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). Pada permukaan sel-sel kelenjar tiroid, hormon TSH ini akan ditangkap oleh reseptor TSH, sehingga akan memicu proses produksi tiroid.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Gambar 13. Kelenjar tiroid yang terletak di dasar leher.

Pada penderita Graves Disease, terdapat antibodi yang dikenali oleh reseptor TSH, sehingga produksi tiroid menjadi semakin banyak, bukan hanya karena hormon TSH tetapi juga karena pengikatan antara antibodi dengan reseptor TSH.



Gambar 14. Hipertiroidisme bisa terjadi ketika antibodi dapat berikatan dengan reseptor TSH di sel-sel tiroid. Inilah yang terjadi pada penderita Graves Disease.

Gejala Graves Disease bermacam-macam dan hal ini dapat mempengaruhi kegiatan sehari-hari dari penderita dan menimbulkan ketidaknyamanan. Gejala-gejala tersebut antara lain :

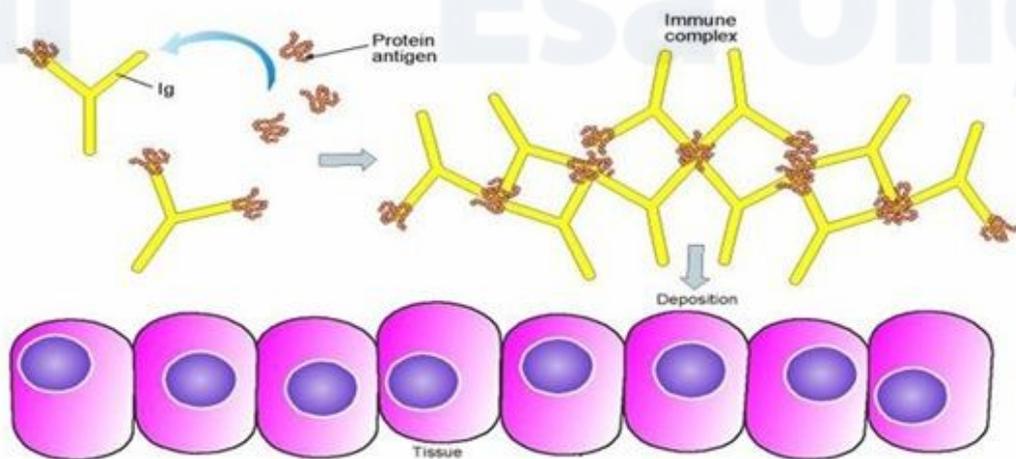
- ✓ Pembesaran kelenjar tiroid (goiter).
- ✓ Mata yang menonjol (*Graves ophthalmopathy*).
- ✓ Tremor pada tangan dan jari tangan.
- ✓ Kulit memerah dan menebal (*Graves dermopathy*).
- ✓ Penurunan nafsu makan.
- ✓ Perubahan siklus menstruasi.
- ✓ Detak jantung cepat dan tidak teratur.



Gambar 15. Beberapa gejala Graves Disease antara lain perbesaran kelenjar tiroid (kiri atas), mata melotot (kanan atas) dan kulit bersisik (bawah) (sumber: Mayo Clinic).

c. Hipersensitivitas Tipe III

Pada hipersensitivitas ini, komponen respon imun yang berperan adalah IgG. Sifat responnya adalah lambat, lebih lambat dibandingkan dengan tipe I dan II, yaitu sekitar 3-10 jam setelah terpapar. Mekanisme yang terjadi pada hipersensitivitas tipe ini adalah adanya ikatan antara IgG dengan antigen bebas, yang kemudian membentuk **komplek imun**. Molekul kompleks imun ini kemudian akan mengendap di beberapa tempat di tubuh, seperti persendian atau organ tertentu. Hal ini dapat mengakibatkan peradangan pada tempat-tempat tersebut. Contoh penyakit yang termasuk ke dalam Hipersensitivitas tipe III adalah *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dan Rheumatoid Arthritis.



Gambar 16. Mekanisme hipersensitivitas tipe III adalah ketika IgG dapat berikatan dengan antigen bebas dan membentuk kompleks imun yang kemudian mengendap di beberapa tempat seperti organ atau persendian (sumber: www.medicotips.com)

Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

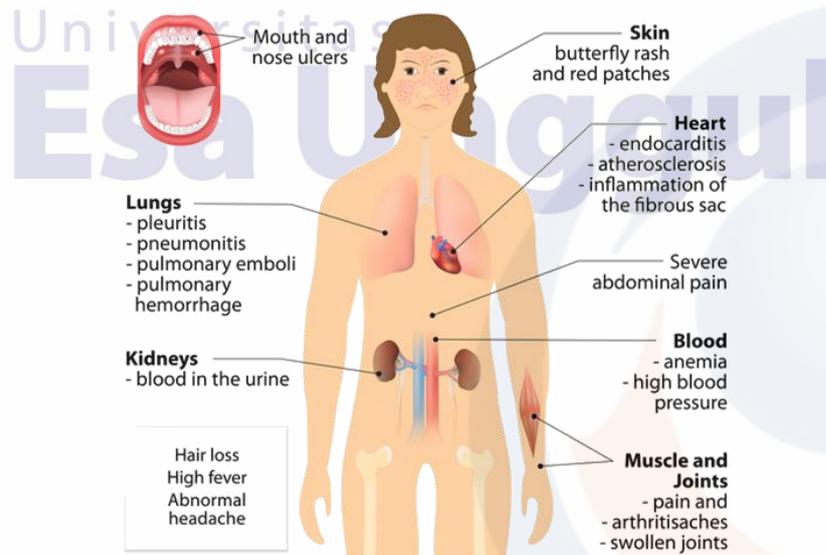
Penyakit ini merupakan salah satu bentuk penyakit autoimun dan bisa berdampak ke seluruh tubuh. Penyakit ini sering disebut dengan lupus saja, tetapi beberapa kondisi lupus yang spesifik menyebutkan organ atau bagian tubuh terserang juga digunakan, seperti *Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus* (CCLE) yang memperlihatkan lupus yang menyerang kulit. Penyakit ini dinamakan “Lupus” (bahasa latin dari “serigala”) karena adanya luka pada kulit

yang mirip dengan gigitan serigala. Istilah ini diperkenalkan oleh dokter Rogerius pada abad ke-13.

Pada penderita SLE terjadi peradangan pada jaringan pengikat tubuh seperti tulang rawan (kartilago) dan pembuluh darah. Gejalanya sangat beragam, seperti kurangnya nafsu makan, kelemahan otot, luka pada mulut, anemia, terdapat *rash* (ruam) merah pada muka yang berbentuk “kupu-kupu. Ruam kupu-kupu inilah yang sangat khas menandakan bahwa seseorang terkena SLE. Penyakit SLE ini harus mendapatkan perhatian karena selain mengganggu kegiatan sehari-hari pasien juga dapat mengakibatkan kematian, yang diakibatkan oleh peradangan pada organ-organ penting tubuh.



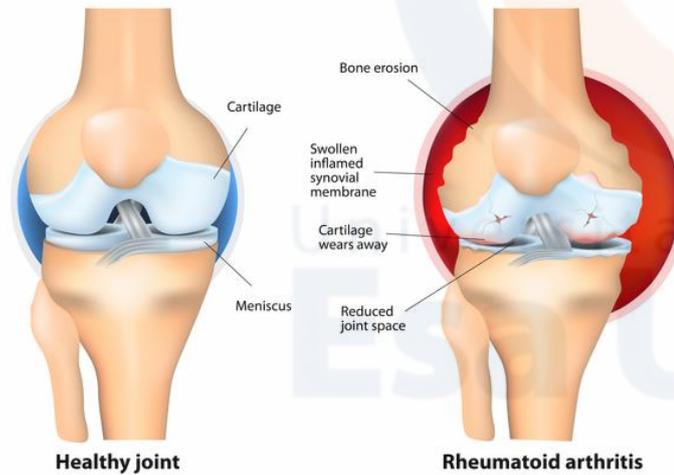
Gambar 17. Ruam kemerahan pada wajah yang berbentuk seperti kupu-kupu merupakan gejala khas yang dialami oleh penderita SLE.



Gambar 18. Gejala SLE sangat beragam.

Rheumatoid Arthritis

Penyakit ini merupakan bentuk peradangan pada persendian, baik di tangan maupun kaki. Karena proses peradangan ini maka persendian akan susah untuk digerakkan, sakit, bengkak dan kaku.



Gambar 19. Rheumatoid arthritis merupakan peradangan yang terjadi pada persendian (gambar kanan) dibandingkan dengan sendi yang sehat (gambar kiri) (sumber: www.fittr.com).

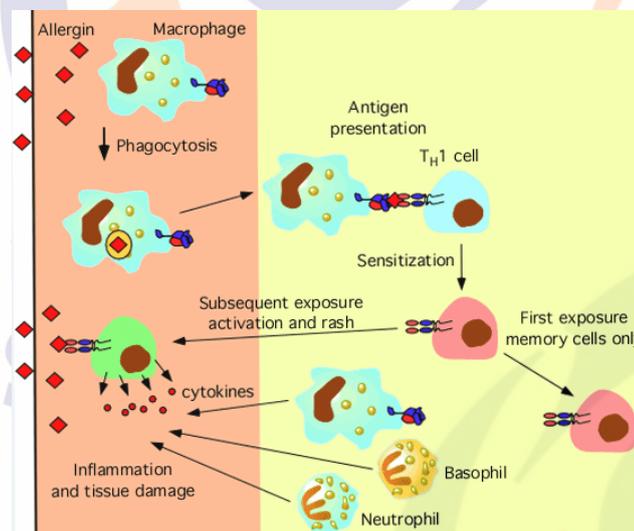


Gambar 20. Pada pasien dengan Rheumatoid arthritis persendian akan membengkak, kaku dan sakit saat digerakkan.

d. Hipersensitivitas Tipe IV

Hipersensitivitas tipe ini sedikit berbeda dengan tipe-tipe yang lain. Jika hipersensitivitas yang lain diperantarai oleh antibodi, maka untuk hipersensitivitas tipe IV ini diperantarai oleh **sel limfosit T**. Prosesnya hampir sama dengan hipersensitivitas tipe yang lain, yaitu munculnya peradangan berlebih akibat respon imunitas. Waktu munculnya respon hipersensitivitas tipe IV ini sangat lambat (48-72 jam) setelah terpapar antigen sehingga disebut juga dengan *Delayed Type Hypersensitivity* (DTH). Contoh penyakit yang termasuk dalam hipersensitivitas tipe IV adalah Multiple Sclerosis. Hipersensitivitas tipe ini juga bisa digunakan dalam diagnosis penyakit, contohnya adalah tes Mantoux.

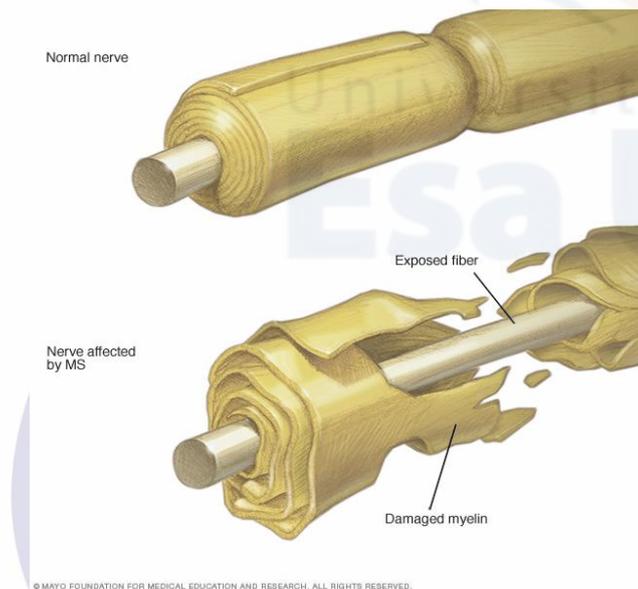
Mekanisme hipersensitivitas tipe IV dimulai dengan paparan alergen, yang dikenali oleh makrofag. Kemudian makrofag sebagai sel APC akan mempresentasikan ke sel T helper sehingga memicu beberapa proses, seperti terbentuknya sel memori dan produksi sitokin pro inflamasi. Sehingga akan terjadi peradangan pada daerah tertentu.



Gambar 21. Mekanisme hipersensitivitas tipe IV dimulai dengan adanya paparan antigen yang akan dikenali oleh makrofag, kemudian dipresentasikan ke sel T sehingga akan memicu produksi sitokin pro-inflamasi dan menyebabkan peradangan di daerah tertentu.

Multiple Sclerosis

Penyakit ini merupakan penyakit hipersensitivitas yang dapat menyerang sel saraf. Selubung mielin yang melindungi sel saraf diserang sel limfosit T sehingga dapat menyebabkan kerusakan selubung mielin. Hal ini menyebabkan sel saraf kehilangan pelindung dan dapat mengalami kerusakan pula. Selain itu juga akan mengakibatkan hilangnya koordinasi dari otak ke sel saraf.

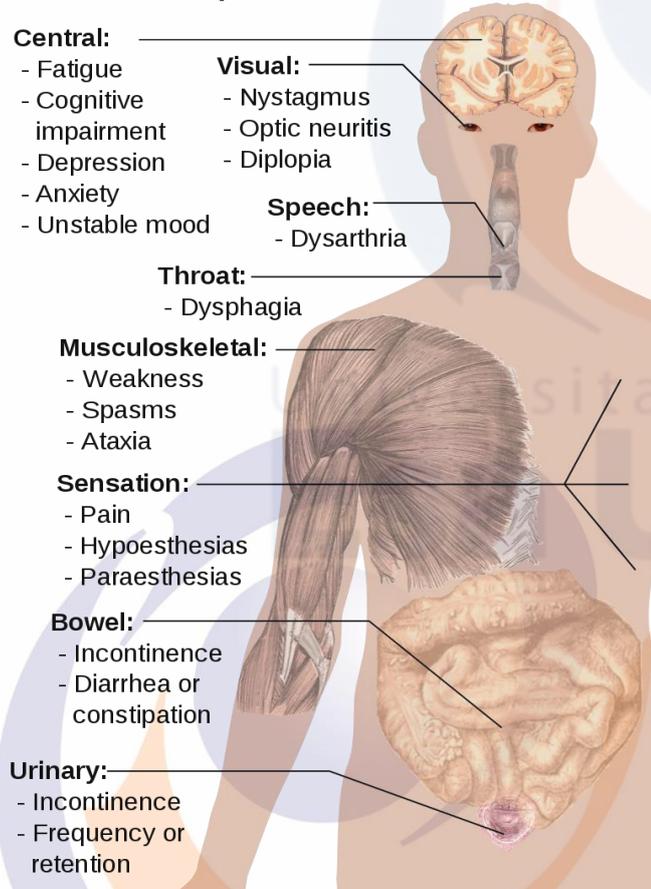


Gambar 22. Sel saraf dilindungi oleh selubung mielin (atas), pada penderita multiple sclerosis, selubung mielin ini diserang oleh sel limfosit T sehingga mengalami kerusakan (bawah) (sumber: Mayo clinic).

Gejala yang timbul dari penyakit ini tergantung dari tingkat kerusakan dan lokasi sel saraf yang diserang, antara lain :

- Mati rasa atau kelemahan anggota gerak pada satu sisi yang sama
- Penglihatan kabur
- Kesulitan berbicara
- Kesulitan menelan
- Kesulitan berjalan

Main symptoms of Multiple sclerosis



Gambar 23. Gejala penyakit Multiple Sclerosis bervariasi tergantung dari keparahan kerusakan sel saraf dan lokasinya.

Tes Mantoux

Tes ini sebenarnya bukan penyakit, tetapi merupakan pemanfaatan mekanisme hipersensitivitas tipe IV dalam diagnosis. Tes ini digunakan untuk mendiagnosis infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Cara kerja tes ini adalah dengan menyuntikkan antigen tuberkulin di bawah kulit (intradermal). Mekanisme hipersensitivitas tipe IV menyebabkan hasil tes ini baru bisa dibaca dalam 48-72 jam setelah penyuntikan. Hasil positif didapatkan jika terbentuk pengerasan kulit dengan diameter tertentu. Tes Mantoux ini sering digunakan untuk diagnosis penyakit tuberkulosis selain juga dengan tes yang lain. Sehingga diagnosis penyakit tuberkulosis dapat tegak ditetapkan.



Gambar 24. Hasil tes Mantoux ditetapkan jika terbentuk pengerasan kulit pada daerah yang disuntik dengan antigen tuberkulin. Hasil positif jika pengerasan ini mencapai diameter tertentu.

C. Latihan

- Apakah hipersensitivitas itu?
- Hipersensitivitas tipe IV dimediasi oleh....
- Kejadian alergi dipicu oleh....

D. Kunci Jawaban

- Kondisi respon imun terhadap benda asing yang terjadi secara berlebihan.
- Sel limfosit T.
- Alergen.

E. Daftar Pustaka

- Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Ed. Garland Science. London
- Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. *Cellular and Molecular Immunobiology*. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia.