

Aspek Immunobiologik Fagositosis dan Penyakit

Oleh: Marsetyawan H. N. Ekandaru dan Aryatmo Tjokronegoro

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,
dan Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRACT

Marsetyawan H. N. Ekandaru & Aryatmo Tjokronegoro — *Immunobiological aspect of phagocytosis and diseases*

This article describes the process and mechanism of phagocytosis, especially their immunological aspects. Phagocytosis is one of the body's second line of defence against foreign particles, e. g. infectious and non-infectious material. The macrophage system, mononuclear and polymorphonuclear cells are responsible for phagocitizing and processing those particles, moreover they serve the processed material to the specific immunocompetent system.

In addition to the normal mechanism of phagocytosis, this article describes some disturbances which interfere with each step of phagocytosis as chemotaxis, opsonization and intracellular killing; this inadequacy results as a certain disease.

Key Words: mononuclear phagocyte system — non-specific immune response — inflammation — receptor of the phagocyte cell — opsonin

PENGANTAR

Fagositosis atau *cell-eating* merupakan proses makan partikel asing atau sel lain yang dilakukan oleh sel tunggal (Herbert & Wilkinson, 1971). Peristiwa lain mirip dengan itu ialah pinositosis atau *cell-drinking*; mengenai yang terakhir ini agak berbeda karena material yang diambil berupa cairan atau molekul kecil yang terlarut.

Pada organisma uniselular yang masih primitif, proses fagositosis bertujuan untuk dapat mempertahankan hidupnya dengan cara makan partikel lain yang ia temukan di sekitarnya (Stossel, 1974). Kira-kira pada abad ke-19 Metchnikoff menyimpulkan bahwa sel-sel fagosit pada tubuh makhluk yang sudah makin berkembang berfungsi menjaga tubuh terhadap serangan mikroorganisma yang ada di mana-mana, baik di dalam maupun di luar lingkungannya. Aktivitas sel ameboid terhadap *Monospora bicuspidata*, seperti yang diamati oleh Metchnikoff pada binatang kutu air *Daphnia*, merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh yang penting pada Avertebrata. Selanjutnya diketahui pula bahwa pada Vertebrata terdapat mekanisme pertahanan lain, yaitu sistem imunitas humoral dan selular oleh sel-sel imunokompeten di dalam sistem limfoid (Carpenter, 1975).

Proses fagositosis dilakukan oleh sel-sel tertentu yang termasuk dalam *mononuclear phagocyte system*, yaitu monosit dan makrofag serta sel granulosit neutrofil, seperti leukosit polimorfonuklear (PMN) (Wilkinson, 1977). Sel-sel ini akan bangkit bereaksi secara nonspesifik terhadap partikel asing, artinya pengenalannya tidak tergantung pada jenis maupun sifat keantigenannya. Reaksi inflamasi yang tidak lain adalah respons imun tubuh terhadap infeksi atau penyebab lain, melibatkan aktivitas sel-sel fagosit yang menyolok, terutama sel leukosit polimorfonuklear dan dibantu bersama-sama oleh sel monosit dan makrofag. Meskipun reaksi inflamasi dapat dianggap menguntungkan sebagai reaksi pertahanan tubuh, hasil akhir tidak selalu bersifat positif, karena membawa hasil sampingan berupa kerusakan jaringan (Kim, 1979). Di sini sel fagosit berperan membersihkan *debris* jaringan, bakteri mati dan lain-lain.

Secara umum dikatakan bahwa sel fagosit mononuklear (MN) mempunyai beberapa tugas penting, antara lain mengumpulkan berbagai hasil sampah tubuh, membersihkan *debris* jaringan dan sel-sel rusak termasuk sel darah, memakan bakteri dan mikroorganisma lain. Tugasnya yang lain ialah mengadakan interaksi dengan sel-sel limfosit dalam rangka membangkitkan respons imun yang bersifat spesifik (Lehrer *et al.*, 1978).

Apabila sel-sel fagosit mampu bereaksi secara optimal dan bekerja efektif, maka perluasan infeksi kuman di dalam tubuh dapat dibatasi dengan baik. Sebaliknya bila potensi fagositosis menurun karena berbagai sebab, maka multiplikasi bakteri menjadi tidak terkendali lagi dan sifat infeksi bisa menyebar ke seluruh tubuh (Winkelstein, 1974). Atas dasar ini dapat dibayangkan bahwa kelainan yang menyangkut proses fagositosis akan berpengaruh pada jalannya infeksi yang menyerang tubuh kita, dengan perkataan lain kegagalan reaksi inflamasi menyebabkan perluasan infeksi (Ryan, 1976).

Dalam tulisan ini dibahas berbagai aspek fagositosis dengan gangguan-gangguan yang dapat timbul dalam proses fagositosis, sehingga menimbulkan berbagai penyakit.

SISTEM FAGOSIT MONONUKLEAR DAN NEUTROFIL POLIMORFONUKLEAR

Nama fagosit mononuklear (MN) pertama kali diajukan oleh Metchnikoff untuk membedakan fagosit besar yang berasal dari darah dan jaringan Mamalia dan fagosit kecil atau mikrofag. Kategori terakhir ini termasuk leukosit polimorfonuklear (PMN) (Wilkinson, 1977). Kedua jenis sel inilah yang terlibat aktif dalam reaksi inflamasi. Seorang penemu lain, Aschoff, memakai istilah *reticulo-endothelial system*, untuk melukiskan semua jenis sel yang berciri seperti makrofag. Beberapa ahli tidak sependapat dengan istilah ini, karena dianggap histologik tidak tepat (Stossel, 1974).

Kompleks sel fagosit mononuklear berasal dari sumsum tulang. Dengan melalui berbagai tahap perkembangan dan maturasi, yaitu dari bentuk monoblas, monosit dan seterusnya, sel akan beredar dalam sirkulasi darah. Sebagian akan menempatkan diri pada beberapa jaringan dan organ sebagai makrofag di paru-paru, hati, ruang pleural serta peritoneal. Sel-sel ini bersifat khusus, mampu melakukan fagositosis dan mempunyai sistem lisosom yang berkembang baik.

Berdasarkan lokasi di dalam tubuh, sel makrofag dibagi menjadi dua jenis sel, yaitu *fixed* dan *free macrophage*. *Free macrophage* terdapat di dalam jaringan dan dikenal sebagai histiosit. Sel ini sering muncul di dalam sirkulasi darah sebagai monosit. *Fixed macrophage* terdiri atas sel-sel endothelial pada dinding sinusoid hati, limpa, jaringan limfoid, sel retikular dan sel mikroglia pada otak (Stewart, 1973).

Jenis *professional phagocytes* lain yang juga berasal dari sumsum tulang sebagai *myeloid stem cells*, pada proses diferensiasi akan menjadi neutrofil. Jenis neutrofil yang bersifat fagositik terutama diperankan oleh leukosit-polimorfonuklear. Leukosit eosinofil disebut-sebut pula bersifat fagositik, meskipun bukan merupakan fungsi utama. Pada TABEL 1 dapat dilihat macam-macam sel fagosit dengan lokalisasinya di dalam tubuh.

TABEL 1. — Sel-sel fagosit di dalam tubuh manusia

Fagosit	Lokasi
Neutrofil: leukosit polimorfonuklear (PMN)	— Sirkulasi darah dan semua jaringan
Fagosit mononuklear (MN):	
— monosit	— Sirkulasi darah dan semua jaringan
— makrofag jaringan (histiosit)	— Semua jaringan, terutama limpa, nodus lymphaticus, sumsum tulang
— sel Küpffer	— Sinusoid hati
— makrofag alveolar	— Sekat alveolar paru

Proses granulopoiesis oleh sumsum tulang dalam membuat sel-sel neutrofil ternyata sangat hebat. Kira-kira sebanyak 126 biliun sel neutrofil dihasilkan sehari pada seseorang dengan berat badan 70 kg. Meskipun demikian, *half life* sel ini sangat pendek di dalam sirkulasi, berkisar antara 6—7 jam lebih pendek dibanding dengan waktu pemasakan di dalam sumsum tulang. Selama maturasi sel-sel ini dibekali dengan beberapa alat intraseluler yang berguna kelak dalam proses fagositosis (Stossel, 1974). Alat yang dimaksud ialah granula yang banyak terdapat di dalam sitoplasma. Pada tahap awal, di dalam sel-sel 'nenek moyang' seperti promielosit maupun mielosit banyak berlangsung sintesis protein yang kemudian akan dirakit di dalam aparat Golgi sebagai granula. Butir-butir ini kemudian dikenal sebagai *primary lysosome* dan berisi enzim hidrolitik, mieloperoksidase, lisozim¹⁾, serta substansi lain yang bersifat bakterisid. Granula bersifat asam, sehingga bereaksi positif dengan Wright-Giemsa. Gambaran ultrastruktur menunjukkan susunan padat elektron. Pada tahap perkembangan berikut produksi granula berhenti, berubah mengecil, kurang padat elektron dan tidak bereaksi baik dengan *azure stain*. Ini disebut *secondary lysosome* yang bersifat neutrofilik. Granula di sini tidak lagi berisi enzim pencernaan maupun peroksidase seperti *primary granules*, tetapi mengandung laktoferin, sejenis protein anti-mikroba; pada banyak spesies ia mengandung fosfatase alkalis yang berhubungan dengan membran granulanya. Mitokondria terdapat banyak

¹⁾ *Lisozim* ialah suatu enzim yang terdapat pada beberapa sel seperti neutrofil dan sel fagositik lain; bersifat bakterisid terutama terhadap bakteri Gram (+) dan juga Gram (-). Enzim ini ditemukan juga di dalam kelenjar air mata dan sekret hidung.

Lisosom ialah granula di dalam sitoplasma sel yang mengandung enzim-enzim hidrolitik. Granula ini dilapisi membran lipoprotein. Ada dua jenis lisosom, yaitu *primary* dan *secondary lysosome*.

pada tahap awal. Selama metamorfosis ia menjadi neutrofil masak, jumlah mitokondria menurun, sebaliknya akumulasi glikogen meningkat dan proses glikolisis banyak berlangsung. Peristiwa metabolisme di dalam neutrofil ini terjadi secara anerobik, sehingga tidak memerlukan oksigen. Ini penting karena selaras dengan tugasnya yang sering terdapat pada jaringan-jaringan rusak serta eksudatif dan di situ kadar oksigen sangat sedikit.

Maturasi sel-sel monoblas menjadi sel monosit ternyata lebih kompleks. Perubahan morfologik maupun fungsional tergantung pada kondisi lingkungan di tempat sel itu berada. Sel-sel makrofag alveolar menunjukkan aktivitas fosforilasi oksidatif yang menyolok dibandingkan dengan aktivitas makrofag peritoneal. Sel terakhir ini mendapat energi melalui proses glikolisis anerobik. Sebagaimana sel neutrofil, sel fagosit mononuklear (MN) ini pun mempunyai dua macam granula, granula primer dan sekunder. Pada tahap awal, granula banyak mengandung peroksidase dan lisosim, selanjutnya enzim-enzim peroksidase mengurung, sebaliknya lisozim meningkat (Stossel, 1974).

MEKANISMA PERTAHANAN TUBUH

Sistem pertahanan tubuh secara umum dilakukan melalui dua mekanisme pokok, yaitu *surface defences* dan *tissue defences* (Stewart, 1973). Yang pertama diperankan oleh sistem kulit kita dan membran mukosa yang utuh; sedang jenis pertahanan kedua dilakukan oleh sistem imun yang dapat bangkit secara spesifik melalui *humoral-mediated immunity* dan *cellular-mediated immunity* (Mayer, 1973). Responsi imun yang bersifat nonspesifik diperankan oleh sel-sel fagosit melalui proses fagositosis dan reaksi inflamasi (Bellanti, 1978). Seperti diketahui fungsi utama sistem imun ialah deteksi dan eliminasi setiap benda asing yang masuk tubuh. Untuk keperluan itu maka tubuh kita mempekerjakan berbagai jenis sel maupun produknya, dan berinteraksi untuk mencapai tujuannya.

RESPONSI IMUN NONSPESIFIK

Telah disinggung di atas bahwa respon imun yang bersifat nonspesifik ditunjukkan dengan munculnya reaksi inflamasi dan proses fagositosis di situ. Reaksi ini timbul karena adanya kerusakan jaringan akibat infeksi atau trauma lain. Meskipun ada anggapan bahwa efek toksis mikroorganisma merupakan penyebab utama terjadinya inflamasi, namun ternyata mekanisme inflamasi dapat pula timbul melalui dua cara, yaitu mekanisme nonimunologik dan imunologik. Mekanisme nonimunologik sudah dikenal sebagai akibat infeksi mikroorganisma atau produknya atau oleh karena trauma, baik fisis, mekanis, kimia atau biologis. Dalam hal ini akan terlepas mediator tertentu seperti histamin dari sel mast atau kinin dari protein plasma (Kim, 1979). Sebaliknya mekanisme imunologik dibangkitkan melalui reaksi antigen – antibodi, reaksi selular hipersensitivitas atau reaksi kombinasi keduanya.

Dalam reaksi inflamasi, selain aktivitas fagositosis, maka sel-sel leukosit akan bermigrasi ke tempat terjadi peradangan dan disebut chemotaxis.

Diduga kemotaksis dipengaruhi oleh *chemotactic factors* (lihat TABEL 2) (Bellanti, 1978; Kim, 1979; Stewart, 1973; Stossel, 1974), suatu mediator kimiawi yang mempengaruhi secara tidak langsung sel sasaran (Kim, 1979).

Stimulasi kemotaktik pada leukosit polimorfonuklear dapat berasal dari sistem komplemen, substansi bakteri dan faktor limfosit (Bellanti, 1978; Stewart, 1973). Pada monosit dan makrofag, mediator kemotaksis berasal dari sistem komplemen juga dan dari limfosit, seperti misalnya *macrophage-activity-factor* (MAF). Komponen C3a, C5a dan C567 mempunyai aktivitas biologik kemotaksis. Komponen C3a dan C5a mengeluarkan juga anafilaktosin atau yang dulu disebut *histamin-release factor* (HRF); zat ini dapat merangsang sel basofil dan sel mast, sehingga mengeluarkan mediator histamin.

TABEL 2. — Beberapa jenis *chemotactic factors* yang berpengaruh pada sel-sel fagosit (Bellanti, 1978)

Tipe Sel	Substansi Untuk Mobilisasi
Fagosit mononuklear (MN)	— <i>chemotactic factors, macrophage-activity factor</i> (MAF), <i>lymphocyte-derived</i> .
Granulosit: neutrofil	— <i>chemotactic factors: complement-associated</i> (C3a, C5a, C567) dan faktor bakterial.
eosinofil	— <i>specific chemotactic factor</i> (ECF-A), <i>complement-associated, lymphocyte-derived</i> , substansi berasal dari jaringan tumor.

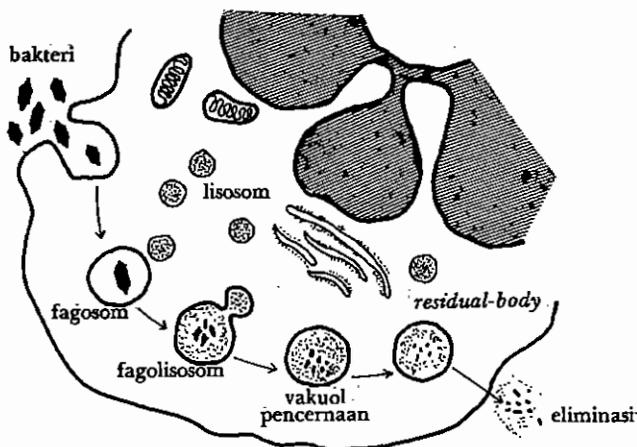
PROSES FAGOSITOSIS

Secara garis besar proses fagositosis dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu *attachment phase*, waktu terjadi peristiwa penempelan partikel oleh membran sel fagosit, dan *ingestion phase*, termasuk di sini destruksi dan *intracellular killing* (lihat GAMBAR 1) (Bellanti, 1978; Wilkinson, 1977; Wistreich, 1980).

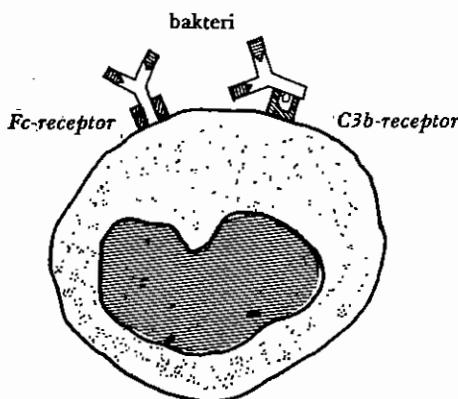
Fase-fase tersebut melibatkan beberapa urutan proses fagositosis yang lebih terperinci seperti:

- a. migrasi atau kemotaksis sel fagosit menuju daerah yang mengalami infeksi atau kerusakan lain,
- b. proses opsonisasi melalui aktivasi sistem komplemen,
- c. penempelan organisma di permukaan sel fagosit pada C3b dan *Fc-receptor* (lihat GAMBAR 2),
- d. proses pengunyah dan vakuolisasi,
- e. perubahan metabolisme intraselular,
- f. degranulasi lisosom
- g. proses mencerna serta *intracellular killing* (Lehrer *et al.*, 1978).

Gangguan yang timbul pada tiap-tiap tahap, baik karena sebab kongenital maupun didapat, akan menimbulkan berbagai manifestasi kelainan klinik seperti gangguan kemotaksis dan opsonisasi karena disfungsi sistem komplemen, proses degranulasi abnormal pada sindrom *Chediak Higashi*, gangguan metabolisme oksigen intraselular (peroksidase) pada *chronic granulomatous disease*, defisiensi mieloperoksidase dan sebagainya (Lehrer *et al.*, 1978; Stossel, 1974; Winkelstein, 1974).



GAMBAR 1.— Skema fagositosis memperlihatkan proses ingesti dan mencerna bakteri (Bellanti, 1978)



GAMBAR 2.— Skema Fc dan C3b-receptor pada permukaan sel fagosit

KEMOTAKSIS

Seperti telah disinggung di atas, salah satu *chemotactic factors* dapat dilepaskan oleh bakteri yang sedang tumbuh. Ini dapat dibuktikan pada pemeriksaan *in vitro* dengan menggunakan filtrat kultur bakteri yang menunjukkan aktivitas kemotaksis. Aktivitas substansi ini tidak tergantung pada adanya serum, sehingga berperan secara langsung (Winkelstein, 1974).

Selain itu bakteri dapat pula mengadakan interaksi dengan sistem komplemen secara langsung. Dengan adanya antibodi spesifik, maka kompleks imun bakteri—antibodi akan mempengaruhi aktivasi komplemen seperti C3a, C5a dan C567 bersifat kemotaktik. Aktivasi komplemen bisa pula melalui jalur lain sebagai *alternate pathway*. Di sini tidak diperlukan kehadiran antibodi, tetapi dilibatkan sistem properdin yang terdiri atas properdin, faktor A, faktor D dan

heat-labile factor (faktor B). Hasil samping reaksi ini menghasilkan pula C3a dan C5a seperti di atas.

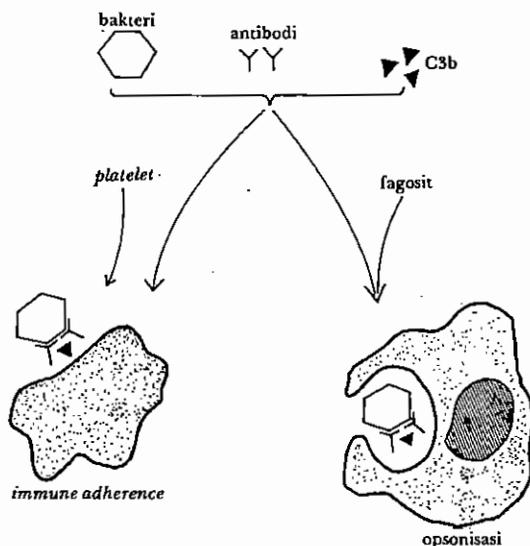
Bakteri ternyata juga mampu memecah komponen C3a dan C5a secara langsung, yaitu dengan dilepaskannya protease, sehingga dihasilkan fragmen tertentu dengan berat molekul rendah dan mempunyai aktivitas kemotaktik. Sebagai rekapitulasi maka keterangan ini dirangkum dalam TABEL 3.

TABEL 3. — Mekanisma produksi *chemotactic factors*

—	<i>chemotactic factors</i> dari bakteri	
—	bakteri + antibodi + Cl _{4,2}	
—	bakteri + <i>properdin pathway</i>	C3a, C5a dan C567
—	protease dari bakteri	C3a dan C5a

OPSONISASI

Meskipun kebanyakan bakteri segera dapat difagositosis oleh sel-sel fagosit, tetapi beberapa jenis bakteri tertentu mampu bertahan sehingga lolos dari proses fagositosis ini. Jenis bakteri ini antara lain ialah yang mempunyai kapsul (*encapsulated bacteria*), seperti *Pneumococcus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Bila kepada bakteri tersebut diberikan antibodi spesifik terhadap kapsulnya yang tersusun dari polisakarid, maka bakteri itu akan mudah dimakan oleh sel fagosit (Wilkinson, 1977). Jenis antibodi seperti ini dikenal sebagai *opsonin*, yang mula-mula diperkenalkan oleh Sir Almroth Wright. Semua jenis antibodi atau faktor-faktor serum lain, yang mampu membuat selubung setiap mikroorganisma maupun partikel sehingga menjadi lebih sensitif untuk difagositosis, dinamakannya opsonin dan peristiwanya disebut opsonisasi. Mekanisma opsonisasi dapat melalui beberapa cara: yang pertama melalui antibodi spesifik yang

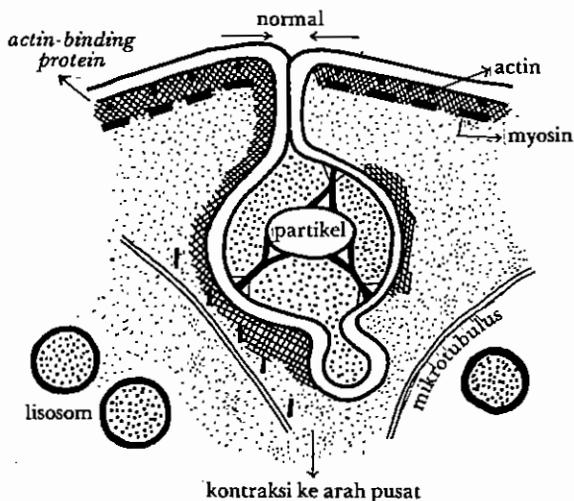


GAMBAR 3. — Skema memperlihatkan proses ingesti dan diikuti penutupan membran secara normal. Perhatikan posisi mikrofilamen *actin* dan *myosin*.

berfungsi sebagai opsonin. Kelas IgG, terutama IgG1 dan IgG3, serta IgM dapat berperan sebagai opsonin (Schwartz, 1980; Wilkinson, 1977; Winkelstein, 1974). Dianggap bahwa *Fab-region* antibodi spesifik itu bereaksi dengan antibodi permukaan yang terletak baik pada kapsul maupun membran bakteri, sehingga *Fc-region* mencuat ke luar. Sebaliknya sel fagosit menyediakan *Fc-receptor* pada permukaannya, sehingga antibodi (*Fc-region*) pada kompleks antigen-antibodi akan melekat di situ, sehingga selanjutnya proses fagositosis lebih mudah berlangsung. Mekanisma kedua terjadi karena ikut campurnya komponen C3b sistem komplemen. Mirip dengan kemotaksis, reaksi samping aktivasi komplemen menghasilkan komponen C3b yang mempunyai molekul lebih besar daripada yang lain dan dapat terikat pada dinding bakteri, sehingga bersifat sebagai opsonin, karena C3b mempunyai *receptor-site* juga pada permukaan sel fagosit (lihat GAMBAR 3). Cara ketiga melalui bantuan substansi yang berasal dari protein serum berupa *heat-labile factor* dan bersifat sebagai opsonin. Aktivitas zat ini akan hilang setelah pemanasan 56°C .

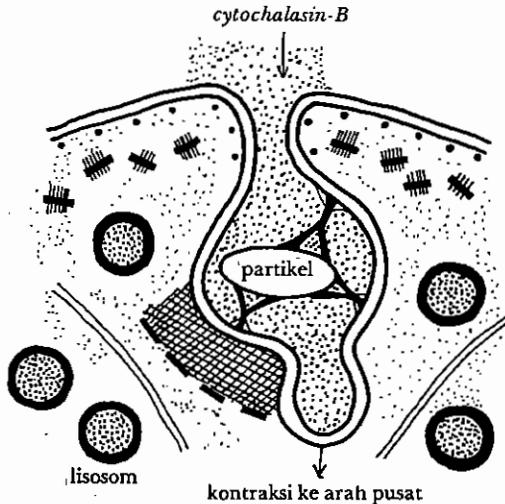
INGESTI DAN INTRACELLULAR KILLING

Setelah *attachment phase*, maka berlangsung proses ingesti, yaitu proses memasukkan partikel ke dalam sel fagosit (Bellanti, 1978). Membran sel mengalami invaginasi, sehingga seakan-akan membentuk pseudopodia seperti pada peristiwa migrasi sel. Partikel akan dikelilingi membran sel dan ujung-ujung pseudopodia bertemu menjadi satu, sehingga partikel sekarang berada di dalam kantong membran yang berupa vakuol-vakuol, disebut fagosom. Fagosom melepaskan diri dari bagian perifer sel, berpindah menuju ke bagian tengah. Di sini fagosom bergabung dengan granula lisosom menjadi fagolisosom. Kemudian berlangsung proses degranulasi, sehingga enzim-enzim lisosom akan dicurahkan ke dalam vakuol tersebut (lihat GAMBAR 4).



GAMBAR 4. — Skema memperlihatkan proses ingesti dan diikuti penutupan membran secara normal. Perhatikan posisi mikrofilamen *actin* dan *myosin*.

Peristiwa ingesti merupakan proses yang memerlukan energi (Stossel, 1974). *Engulfment* menyebabkan aktivasi pembentukan ATP: terutama berlangsung glikolisis dan glikogenolisis pada neutrofil, sedang pada makrofag berlangsung fosforilasi oksidatif. Pengamatan ultrastruktur menunjukkan adanya interaksi dua jenis mikrofilamen yang disebut *actin* dan *myosin* pada daerah pseudopodia (Weismann, 1978). Adanya interaksi ini memungkinkan proses penutupan membran pseudopodia berlangsung. Eksperimen menunjukkan bahwa pemberian zat *cytochalasin-B* akan mengganggu fungsi filamen aktin, akibatnya tidak terjadi penutupan membran dan endositosis terganggu. Zat lain, *colchicine*, merusak mikrotubulus sehingga mengganggu ingesti. Meskipun belum jelas benar fungsi mikrotubulus, ternyata bahwa ia melekat pada membran tempat partikel menempel (lihat GAMBAR 5).



GAMBAR 5. — Menunjukkan proses ingesti yang berlangsung tidak sempurna. Di sini membran sel tidak dapat menutup karena pemberian *cytochalasin-B* yang mempengaruhi aktivitas *actin*. Perhatikan granula yang mengandung enzim hidrolitik tumpah ke luar sel, sehingga masuk ke dalam jaringan sekitarnya (Weismann, 1978).

Selama sel fagosit banyak memasukkan partikel ke dalam, terjadi internalisasi membran sel sampai batas tertentu, sehingga lipatan-lipatan menjadi hilang dan sel tampak bundar. Pada saat ini sel fagosit tidak mampu lagi melakukan ingesti, tetapi transpor zat-zat dengan molekul kecil tetap berlangsung. Ion-ion Ca dan Mg disebut-sebut mempunyai peranan terhadap ingesti. Pada peristiwa opsonisasi dengan C3b diperlukan kadar ion Ca dan Mg yang lebih rendah dibandingkan dengan tanpa opsonisasi; jadi ion-ion tersebut mengadakan potensiasi dengan C3b (Stossel, 1974). Obat-obatan yang dapat menaikkan kadar AMP intrasel dapat menghambat proses ingesti, meskipun *uptake* partikel tidak mengubah kadar AMP.

Pada saat degranulasi berlangsung akan dikeluarkan enzim-enzim yang bersifat bakterisid, berupa protein tertentu seperti *cathepsin*, *lysozym*, *B-glucoronidase*, *deoxyribonuclease* dan *acid B-glycerophosphatase*. Ini semua terdapat di dalam lisosom primer. Pada lisosom sekunder terdapat fosfatase alkalis dan

lisozim. Sering terjadi bahwa degranulasi timbul sebelum penutupan membran, sehingga enzim-enzim yang dikeluarkan bersifat ekstraselular dan dapat merusak jaringan di sekitarnya. Pada kelinci dapat ditemukan jenis protein lain di dalam leukosit polimorfonuklear (PMN), disebut *phagocytin* yang bersifat bakterisid. Kira-kira 1 U cg protein ini mampu membunuh sebanyak 106 *Streptococcus*, tetapi tidak mampu membunuh *Staphylococcus*. Rupa-rupanya ada kepekaan pada kuman masing-masing.

Lisozim mampu melisis bakteri dengan cara langsung pada dindingnya; caranya ialah dengan memecah *glycosidic linkage* pada membran bakteri. Lisozim terutama menyerang bakteri Gram (+), tetapi kadang-kadang juga bakteri Gram (-) (Winkelstein, 1974). Kondisi pH asam antara 3,5-4 pada leukosit polimorfonuklear (PMN) sangat efektif untuk membunuh bakteri. Sifat asam ini berasal dari proses glikolisis yang menghasilkan asam laktat.

Kadar peroksidase yang cukup tinggi, demikian pula mieloperoksidase dapat membunuh bakteri. Penggunaan kortikosteroid dan obat-obatan antimalaria merintangi proses degranulasi, karena mampu mempertahankan kestabilan membran granula, sehingga tidak pecah dan akibatnya kelangsungan ingesti terhambat.

PENYAKIT-PENYAKIT AKIBAT GANGGUAN PROSES FAGOSITOSIS

Gangguan dalam proses fagositosis berhubungan dengan meningkatnya kepekaan terhadap infeksi (Lehrer *et al.*, 1978; Ryan, 1976; Winkelstein, 1974). Secara umum kepekaan terhadap infeksi piogenik berkurang bila hanya sel neutrofil saja yang mengalami gangguan, tetapi penyakit akan menghebat bila sel neutrofil dan sel fagosit mononuklear (MN) juga terganggu.

Kelainan dalam produksi sel-sel neutrofil, misalnya pada neutropenia, terjadi dalam sistem produksi atau karena kerusakan yang berlebihan atau sebab keduanya (Stossel, 1974). Penyebabnya bisa karena faktor bawaan atau karena infeksi seperti leukemia akut, fibrosis dan aplasia sumsum tulang. Sel-sel fagosit juga dapat ditekan karena obat-obatan tertentu, sehingga menyebabkan agranulosis.

Absensi, disfungsi atau inhibisi komponen komplemen seperti C3a, C5a dan C567 mempengaruhi daya kemotaksis. Immunoglobulin dipelukan untuk mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik; meskipun demikian pada seseorang pasien dengan agammaglobulinaemia daya kemotaksis sel leukosit polimorfonuklear (PMN) menuju reaksi radang tetap berjalan normal. Ini disebabkan karena aktivasi sistem komplemen tetap berlangsung melalui jalur samping (*alternate pathway*) (Stossel, 1974; Winkelstein, 1974). Pada reaksi kompleksimun, misalnya penyakit *rheumatoid arthritis*, dapat dilihat adanya hambatan gerakan neutrofil. Pada penyakit cirrhosis hepatis, di mana terjadi peninggian kadar immunoglobulin, ternyata sel-sel leukosit menjadi hipomotil. Kemotaksis yang subnormal dapat diamati pula pada peninggian kadar IgE. Kortikosteroid disebut-sebut dapat mengganggu migrasi leukosit, meskipun mekanisma kerjanya belum jelas.

Gangguan proses opsoninasi serupa pada kelainan kemotaksis, yang disebabkan gangguan komponen komplemen, yaitu C3b. Penurunan kemampuan dalam opsonisasi dapat ditunjukkan, misalnya pada bayi-bayi dengan *low-birth*

weight dan juga pada neonatus *a term*. Bayi dengan *low-birth weight* mempunyai kemampuan opsonisasi rendah terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. Kelainan opsonisasi dapat dijumpai pula pada penyakit *systemic lupus erythematosus*, cirrhosis hepatis, glomerulonephritis acuta dan pada keadaan hiperkatabolisma C3.

Penyakit diabetes mellitus, terutama bila terjadi acidosis, akan menghambat proses ingesti. Pada isolasi leukosit polimorfonuklear (PMN) dari pasien diabetik ini dapat dilihat kemampuan sel-sel fagosit yang rendah dalam ingesti *Staphylococcus* (Stossel, 1974). Juga kondisi hiperglikemia tanpa disertai ketoasidosis menghambat ingesti *Pneumococcus*. Pada infeksi akut, kemampuan ingesti kuman dapat meningkat atau sebaliknya menurun tergantung pada berat ringannya infeksi, jenis kuman dan ada tidaknya kompleks-imun.

Pada kelainan penyakit yang dikenal sebagai sindrom *Chediak—Higashi*, terjadi gangguan fagositosis pada proses degranulasi (Stossel, 1974; Weismann, 1978; Winkelstein, 1974). Meskipun sel-sel leukosit polimorfonuklear mempunyai granula sitoplasmik besar sebagai *giant lysosome*, karena gangguan degranulasi daya *intracellular killing* menurun, terutama terhadap bakteri Gram (+), seperti *Pneumococcus*, *Streptococcus* dan *Staphylococcus*.

Di sini proses degranulasi berlangsung sangat lambat, sehingga pengeluaran enzim-enzim lisosom sangat sedikit.

Pada defisiensi mieloperoksidase, orang menjadi sensitif terhadap infeksi *Candida*, tetapi tidak terlalu sensitif terhadap infeksi lain. Ini merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara resesif autosomal. Pada defisiensi mieloperoksidase proses ingesti normal, tetapi kemampuan *intracellular killing* tidak ada. Sebagai rekapitulasi, maka informasi ini dapat dilihat pada TABEL 4.

TABEL 4. — Gangguan yang terjadi pada proses fagositosis (Stossel, 1974)

Kelainan Fungsi	Kelainan Sel Fagosit	
	Neutrofil	Neutrofil & Mononuklear
Produksi sel fagosit	— Neutropenia kongenital, hipersplenisme toksis	— Ablasi sumsum tulang (leukemia akut, fibrosis)
Migrasi & kemotaksis	— <i>Immature</i> atau <i>toxic neutrophil</i> , neutrofil hipomotil	— Sindrom <i>Chediak—Higashi</i> , defisiensi C3, defisiensi antibodi, kompleks-imun.
Degranulasi	— Defisiensi granula — neutrofil	— Defisiensi mieloperoksidase, sindrom <i>Chediak—Higashi</i>
Produksi peroksida		— <i>Chronic granulomatous disease</i> , defisiensi total glukosa-6-fosfat dehidrogenase.

KESIMPULAN DAN PENUTUP

Telah diuraikan aspek imunobiologi fagositosis dalam kaitannya dengan alat pertahanan tubuh dan juga diuraikan gangguan-gangguan yang mungkin terjadi pada proses fagositosis sehingga menimbulkan berbagai penyakit.

Proses fagositosis berlangsung sebagai salah satu mekanisme pertahanan tubuh, yang bangkit secara nonspesifik terhadap *foreign particles*, baik yang

bersifat infeksius atau bukan. Tiap-tiap tahapan dalam proses fagositosis, seperti kemotaksis, opsonisasi, dan degranulasi dapat mengalami gangguan yang berakibat melemahnya kemampuan sampai ketidakmampuan sel-sel fagosit melakukan fagositosis.

Uraian ini diharapkan dapat membantu mencari sebab-sebab timbulnya penyakit infeksi yang berlangsung hebat di dalam tubuh kita, sekaligus untuk tidak mengesampingkan kemungkinan kelainan-kelainan pada proses fagositosis.

KEPUSTAKAAN

- Bellanti, Joseph A. 1978 *Immunology*, vol. 2. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Carpenter, Philip L. 1975 *Immunology and Serology*, 3rd ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Cohen, John J. 1978 The immune response, dalam M. Elliot Jr., Charles E. Reep & Elliot F. Ellis (eds): *Allergy, Principles and Practice*, pp. 3-11. C. V. Mosby Company, Saint Louis.
- Douglas, Steven D., & Scopfer, Kurt 1977 The phagocyte in protein-calorie malnutrition — A review, dalam R. M. Suskind (ed.): *Malnutrition and the Immune Response*, pp. 231-43. Raven Press, New York.
- Herbert, W. J., & Wilkinson, P. C. 1971 *A Dictionary of Immunology*. Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Kim, Zaezeung 1979 Inflammatory reactions and chemotactic factors. *Ann. Allerg.* 43: 297-301.
- Lehrer, R. I., Territo, Marry C., & Golde, David W. 1978 Metabolism and microbial function, *Ann. Intern. Med.* 88: 78-88.
- Mayer, Manfred M. 1973 The complement system. *Scient. Am.* 229: 54-66.
- Roitt, Ivan 1977 *Essential Immunology*, 3rd ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Ryan, Graeme B. 1976 Inflammation and localization of infection. *Surg. Clin. N. Am.* 56: 831-45.
- Schwartz, Lazar M. 1980 *Compendium of Immunology*. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
- Stewart, F. S. 1973 *Bigger's Bacteriology and Immunology*. Balliere Tindall & Cassell, London.
- Stossel, Thomas P. 1974 Phagocytosis. *New Engl. J. Med.* 290: 717-23.
- Wahl, Sharon M., Wilton, Mark J., Rosenstreich, David L., & Loppenheim, Joost J. 1974 The role of macrophages in the production of lymphokines by T and B lymphocytes. *J. Immunol.* 114:296-301.
- Weissmann, Gerald 1978 Leucocytes as secretory organs of inflammation. *Hosp. Pract.* 13:53-62.
- Weiss, Leon 1972 *The Cells and Tissue of the Immune System*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J.
- WHO Scientific Group 1973 Cell-mediated immunity and resistance to infection. *Wld Hlth Org. Tech. Rep. Ser.*, 519.
- Wilkinson, P. C. 1977 Non-specific cells: Granulocytes, mononuclear phagocytes and mast cell, dalam B. J. Holborow & W. G. Reeves (eds): *Immunology in Medicine*, pp. 231-63. Academic Press, London.
- Winkelstein, J. A., & Drachman, R. H. 1974 Phagocytosis: The normal process and its clinically significant abnormalities. *Pediat. Clin. N Am.* 21:551-69.
- Wistreich, George A., & Lichtman, Max D. 1980 *Microbiology*, 3rd ed. Collier Macmillan Publishers, London.