

BERKALA ILMU KEDOKTERAN (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 - 1657 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid X

Juni 1978

Nomor 2

DASAR-DASAR IMUNOLOGI UNTUK KEPENTINGAN KLINIK¹⁾

Oleh: Arjatmo Tjokronegoro

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

PENDAHULUAN

Dalam waktu 15 tahun belakangan ini, imunologi, suatu cabang mikrobiologi, yang pada masa permulaan hanya mempelajari sifat-sifat kekebalan terhadap serangan kuman penyakit, telah berkembang demikian pesat serta mencakup berbagai disiplin ilmu pengetahuan lain. Bahkan setiap aspek dan persoalan imunologik, telah dapat dikembangkan lagi menjadi suatu ilmu baru, yang oleh orang awam kadang-kadang sulit dimengerti. Dalam dunia kedokteranpun sekarang ini telah dirasakan adanya suatu jurang pemisah yang besar antara kemajuan imunologi dasar dengan terapan, sehingga tidak mengherankan kalau ada dokter-dokter yang mempunyai sikap dan tanggapan bahwa imunologi itu hanyalah suatu ilmu yang semu saja dan tidak ada gunanya bagi orang-orang yang bekerja di klinik. Berkenaan dengan adanya fakta tersebut, maka kertas kerja ini ditulis dengan tujuan agar jurang yang ada itu dapat diperkecil, bahkan dengan harapan yang lebih dari itu, yaitu agar setiap dokter yang bekerja di klinik senantiasa tidak melepaskan pandangan sudut imunologiknya apabila sedang menghadapi kasus-kasus penyakit yang rumit. Lebih-lebih apabila kita sadar bahwa banyak penyakit yang dahulu kurang dimengerti patofisiologinya dengan pasti, dewasa ini sudah dapat dijelaskan bila ditinjau dari sudut imunologik.

SISTEM IMUN TUBUH

Sistem imun di dalam tubuh manusia mempunyai fungsi yang agak kompleks dan dapat dipersamakan dengan sistem saraf, oleh karena kedua sistem itu mempunyai organ-organ yang berdifusi di seluruh jaringan tubuh (Jerne, 1973). Sistem imun terdiri dari lebih kurang satu triliun sel limfosit dan lebih kurang 100 juta triliun molekul antibodi, suatu molekul protein yang diproduksi dan disekresikan oleh sel limfosit. Fungsi utama sistem imun ini ialah pengenalan

¹⁾ Simposium Imunologi di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, pada tgl. 3 Oktober 1977.

antigen asing ("recognition") dan menjaga tubuh dari serangan benda-benda asing tersebut (Roitt, 1975). Sekali sistem imun telah dibangkitkan terhadap suatu antigen asing, maka ia tetap kenal akan antigen tersebut, seolah-olah sistem imun mempunyai daya ingatan ("memory"), dan daya imunitas yang dibangkitkan itu selalu sifatnya spesifik, artinya sistem imun tubuh tidak akan bersifat protektif terhadap mikroorganisme yang keantigenannya berbeda sama sekali. Dengan perkataan lain, tubuh kita ini sanggup membedakan dua macam antigen yang berlainan, terutama membedakan antara "self-antigen" dengan "non-self-antigen" (Bretcher & Cohn, 1970).

Secara garis besar, tubuh mempunyai dua sistem imunitas yang dapat menjaga diri dari kerusakan-kerusakan oleh infeksi dan kanker (Cooper & Lawton, 1974). Yang satu merupakan respons imunitas seluler, yang dapat menyerang bakteri intraseluler, virus dan menolak tumor serta jaringan transplantasi, sedangkan yang lain merupakan respons imunitas humoral, kekebalan yang dibawakan oleh molekul antibodi dan sangat efektif dalam menanggulangi infeksi bakteri ekstraseluler dan reinfeksi virus. Walaupun kedua mekanisme ini tidak seluruhnya berdiri sendiri, akan tetapi dapatlah dikatakan bahwa keduanya berbeda (Ritzmann *et al.*, 1973). Dasar utama pembagian sistem imun ke dalam dua bagian terletak pada dua macam populasi sel limfoid yang beredar di dalam sirkulasi darah. Selama masa perkembangan, kedua macam sel limfoid itu tidak dapat dibedakan, oleh karena tampaknya serupa, dan tambahan lagi, mereka sebenarnya berasal dari sumber yang sama dengan sel-sel darah lain, yaitu "hemopoietic stem cell". Walaupun bentuk dan asalnya sama, akan tetapi kedua sel ini memperlihatkan fungsi dan respons yang berbeda apabila berhadapan dengan antigen-antigen asing.

IMUNITAS HUMORAL

Perkembangan sistem imunitas ke dalam dua bagian diperlihatkan secara skematik pada GAMBAR 1. Deferensiasi "stem cell" menjadi sel-sel limfoid yang cukup kompeten sebagai mediator imunitas humoral, selama perkembangannya dipengaruhi oleh suatu organ, yang pada burung disebut "bursa Fabricius", sedangkan pada manusia walaupun masih belum ada kepastian tetapi telah ada dugaan keras, termasuk sistem "Gut Associated Lymphoid Tissues" (GALT), seperti tonsil, usus buntu, "Peyer's patches" (Ammann & Wara, 1975). Sel limfoid ini kemudian berkembang menjadi sel limfosit-B, dan apabila berkontak dengan suatu antigen asing, sel ini akan melanjutkan deferensiasinya menjadi sel-sel plasma yang matang dan sanggup memproduksi antibodi serta mensekresikannya ke dalam sirkulasi darah (Roitt, 1975). Penelitian lain (Cooper *et al.*, 1974) beranggapan bahwa pada manusia tidak terdapat organ bursa yang ekuivalen seperti pada burung, dan semua proses terjadi di dalam sumsum tulang; nanti sekitar 20 - 30% dari jumlah sel limfosit di dalam darah merupakan sel limfosit-B, sel limfosit yang berukuran medium dan besar.

MOLEKUL ANTIBODI

Secara kolektif, molekul antibodi itu merupakan suatu protein yang disebut imunoglobulin (Ig) (WHO, 1974). Walaupun spesifisitas antibodi sangat

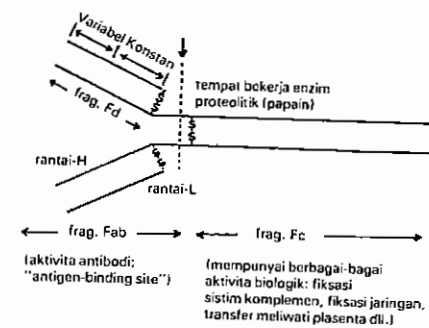


GAMBAR 1. — Perkembangan imunitas humoral dan seluler, mulai dari "stem cell" hingga mencapai sel limfosit yang matang dan kompeten (Roitt, 1975).

diversa, namun kumpulan molekul imunoglobulin itu dapat dibagi dalam 5 kelas, tergantung pada struktur molekulnya, yaitu IgG, IgM, IgA, IgD dan IgE.

Pada prinsipnya struktur imunoglobulin itu terdiri dari empat rantai polipeptida, dua rantai-"Light" dan dua rantai-"Heavy" (berdasarkan berat molekul), yang masing-masing dihubungkan oleh ikatan nonkovalen dan ikatan disulfida (Bernier, 1974). Sebagian dari susunan asam amino pada keempat rantai polipeptida tersebut adalah variabel, dan sebagian lagi konstan (Putnam, 1969). Gabungan bagian yang variabel penting sekali karena menentukan spesifisitas aktivitas antibodi terhadap suatu antigen asing, dan bagian ini dikenal dengan istilah Fab ("antibody binding Fragment"). Bagian konstan dari dua rantai-"Heavy" yang disebut Fc ("crystalizable Fragment") merupakan suatu bagian yang menentukan aktivitas biologik suatu kelas imunoglobulin, dan memang struktur kimia bagian inilah yang membagi imunoglobulin ke dalam lima kelas (GAMBAR 2).

Tiap kelas imonoglobulin mempunyai karakteristik yang unik dan fungsi yang spesifik pula (Spiegelberg, 1974). Agar mendapat pandangan secara global, maka di bawah ini diberikan suatu TABEL tentang sifat-sifat kimiawi maupun biologi ke lima kelas imunoglobulin tersebut (hanya yang penting).



GAMBAR 2. — Struktur imunoglobulin secara skematik. Pada prinsipnya terdiri dari dua rantai-H dan dua rantai-L. Enzim proteolitik papain akan membelah imunoglobulin menjadi bagian Fab dan Fc (Roitt, 1975).

TABEL 1 Sifat-sifat kimiawi dan biologik ke lima kelas imunoglobulin.

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Berat molekul	150.000	900.000	170.000 - 370.000	180.000	200.000
Sedimentasi koefisien	7S	19S	7S - 11S	7S	8S
Konsentrasi (mg%)	800 - 1600	50 - 200	100 - 400	0,3 - 40	0,01 - 0,7
"Half-life" (hari)	25	5	7	3	3
Transfer plasenta	+	-	-	-	-
Melekat pada sel basofil/"mast cell"	-	-	-	-	+
Aktivasi komplemen	+	+	-	-	-

IMUNITAS SELULER

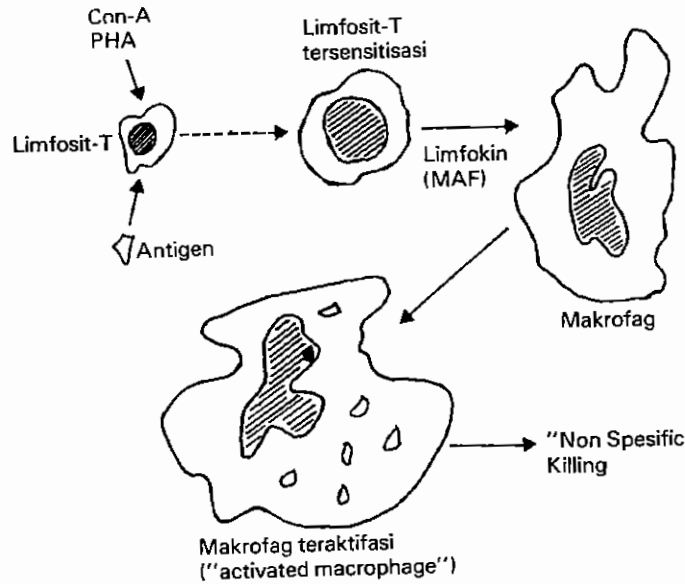
Apabila GAMBAR 1 diperhatikan lagi, maka tampaklah bahwa deferensiasi "stem cell" ke arah sel-sel limfoid yang cukup kompeten sebagai mediator imunitas seluler, selama perkembangannya berada di bawah pengaruh kelenjar timus (thymus) (Ammann & Wara, 1975). Sel-sel limfoid dapat dipengaruhi secara langsung oleh epitel timus atau lewat sistem hormonal, seperti timosin (thymosin) (Saunders, 1970). Sel yang cukup kompeten itu kemudian berubah menjadi sel limfosit-T dan apabila berkontak dengan antigen asing, ia akan segera berdeferensiasi lagi menjadi "specific sensitized lymphocyte cell" (SSLC) dan segera memperlihatkan aktivitas imunitas selulernya (Goldschneider & McGregor, 1973). Sekitar 65 - 75% dari sel limfosit total di dalam darah adalah sel limfosit-T, suatu sel limfosit berukuran kecil, dan lokalisasinya di dalam lien dan kelenjar limfe, masing-masing pada daerah periarterioler dan parakortikal serta perifolikuler (Ammann & Wara, 1975). Hal ini berbeda dengan sel limfosit-B yang di dalam lien terdapat pada daerah "germinal centre", sedangkan pada kelenjar limfe di daerah "germinal centre", "cortico-medullary junction" dan "medullary cord" (Roitt, 1975).

Secara mikroskopik cahaya biasa, kedua macam sel limfosit ini tidak dapat dibedakan akan tetapi dengan kemajuan teknik mikroskopik elektron, ditemukan jumlah vili pada permukaan sel limfosit-T lebih sedikit dan bentuknya agak tumpul dibandingkan dengan sel limfosit-B (WHO, 1974). Sel limfosit-T, setelah mempunyai keantigenan yang berbeda dengan sel limfosit-B, dengan segera dapat membentuk suatu "rosettes" dengan sel darah merah biri-biri. Walaupun fungsi utama sel limfosit-T adalah membangkitkan sistem imunitas seluler, akan tetapi pada keadaan tertentu, sel ini juga membantu sel limfosit-B secara kooperatif dalam membentuk suatu antibodi terhadap antigen asing (Playfair, 1971). Sifat kooperatif sel limfosit-T ini dapat terjadi secara kontak langsung sel dengan sel atau dapat juga oleh karena dilepaskannya suatu mediator oleh sel limfosit-T, yang semuanya ini pada hakekatnya akan meningkatkan efisiensi pengenalan antigen asing oleh sel limfosit-B, baik secara langsung maupun tidak, yaitu setelah diproses dahulu di dalam sel makrofag (GAMBAR 1) (Roitt, 1975; Playfair, 1971).

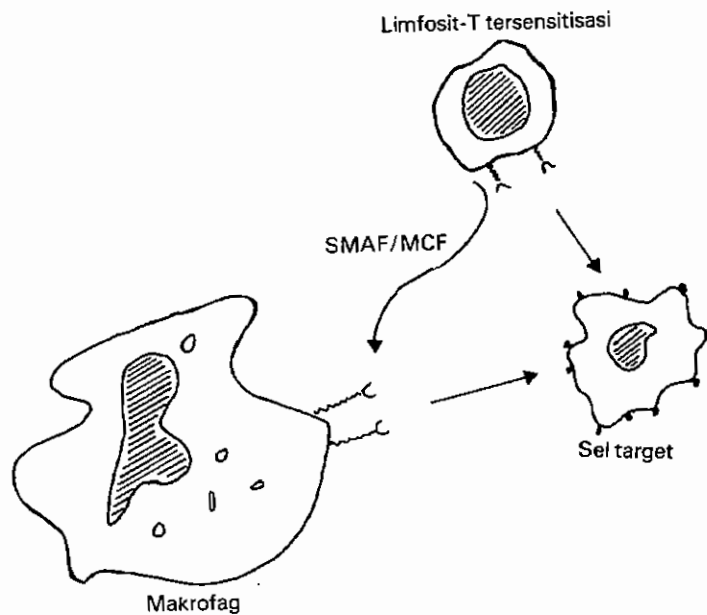
MEDIATOR "LYMPHOKINES"

Apabila sel limfosit-T telah berdeferensiasi menjadi SSLC, maka sel tersebut akan segera melepaskan berbagai mediator yang dikenal dengan nama limfokin ("lymphokines") (Steinmetz & Balko, 1973). Liwat sirkulasi darah, zat limfokin ini akan mempengaruhi sel-sel fagosit lain di dalam tubuh, yaitu antara lain, merangsang sel limfosit berkembang biak lebih banyak lagi, mengaktifkan sel makrofag sehingga dapat membunuh sel bakteri intraseluler, menghambat pergerakan sel makrofag sehingga terlokalisasi di daerah adanya antigen asing (WHO, 1969). Zat limfokin ini juga mengandung suatu racun (lymphocytotoxin) yang dapat menghancurkan secara langsung antigen asing (Steinmetz & Balko, 1973). Di samping liwat zat limfokin, maka antigen asing tadi dapat juga dihancurkan oleh sel limfosit-T yang tersensitisasi secara langsung; dalam hal ini sel tersebut bersifat sitotoksik terhadap sel target (Waksman & Brunner, 1971). Jadi secara garis besar, maka hasil akhir imunitas seluler ialah hancurnya antigen asing, baik secara langsung oleh sel limfosit, maupun secara tidak langsung, yaitu liwat mediator limfokin.

Sel-sel makrofag yang diaktifkan oleh zat mediator limfokin ini akan memperlihatkan berbagai perubahan morfologik dan metabolik (David, 1975). Keadaan ini termasuk juga peningkatan penempelan pada bahan gelas, peningkatan aktivitas fagositosis dan peningkatan aktivitas berbagai enzim. Sel makrofag semacam ini kemudian dinamakan "activated macrophage". Yang perlu diperhatikan ialah bahwa proses terjadinya "activated macrophage" ini dapat dibangkitkan secara spesifik, yaitu liwat reaksi antara antigen dengan sel limfosit-T, atau secara nonspesifik, yaitu liwat stimulasi sel limfosit-T oleh zat mitogen, misalnya "phytohaemagglutinin" (PHA), "concanavalin A" (Con-a) (Hong & Albrecht, 1976). Walaupun aktivitasnya secara spesifik, namun aktivitas "activated macrophage"-nya tidak spesifik (GAMBAR 3) (WHO, 1973). Dasar inilah yang dewasa ini dipergunakan untuk memakai BCG (*Bacillus Calmette-Guerine*) sebagai terapi imun, umpamanya untuk menanggulangi pertumbuhan sel tumor (Bast *et al.*, 1974) dan penyakit lepra (Godal *et al.*, 1974). Di samping terjadinya "activated macrophage", dewasa ini para ahli sedang giat-giatnya meneliti adanya, apa yang dinamakan "armed macrophage" (Evans *et al.*, 1972). Diduga bahwa sel limfosit-T yang mengalami proses transformasi, oleh karena rangsangan non-spesifik atau spesifik oleh suatu antigen asing, akan melepaskan suatu zat yang disebut: "specific macrophage arming factor" (SMAF), suatu zat yang fungsinya seolah-olah mempersenjatai sel makrofag sehingga sanggup membasmi sel target secara spesifik (GAMBAR 4). Apabila dalam hal ini sel targetnya adalah sel tumor, maka seorang sarjana telah memperhatikan bahwa sel makrofag tersebut akan melepaskan isi kantong lisosomnya ("lysosome") ke dalam sel tumor secara langsung. Oleh karena kantong lisosom mengandung banyak enzim-enzim proteolitik, maka selang beberapa waktu, sel tumor itu akan mengalami lisis (Hibbs, 1973).



GAMBAR 3. Perkembangan imunitas seluler hingga terbentuk "activated macrophage" setelah rangsangan secara spesifik dan nonspezif. Sel yang telah teraktifasi akan memperlihatkan "nonspecific killing" (WHO, 1973).



GAMBAR 4. Cara terbentuknya dan mekanisme kerja "armed macrophage" (Evans et al., 1972).

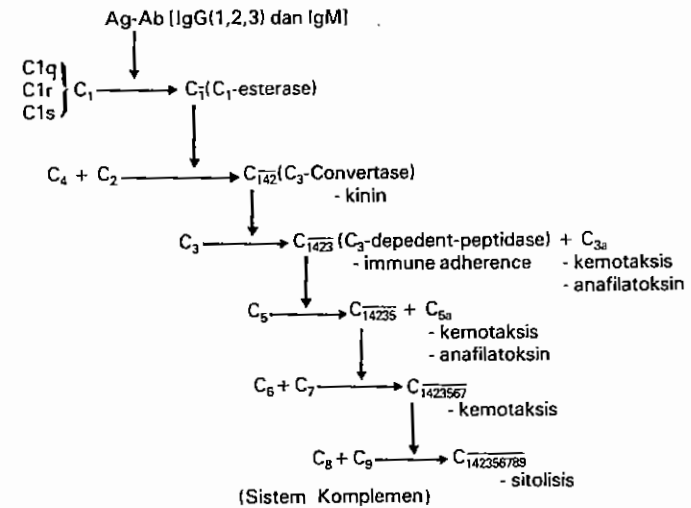
SISTEM KOMPLEMEN

Apabila ini dalam tubuh terjadi suatu reaksi antara antibodi, dalam hal ini IgG atau IgM, dengan suatu bakteri Gram negatif, maka bakteri itu akan diaglutinasikan tetapi tidak mati (Bellanti, 1971). Pembunuhan bakteri itu dapat dilaksanakan secara langsung oleh sel-sel fagosit tubuh, akan tetapi seringkali sebelum difagosit, bakteri tersebut mengalami proses bakteriolisis. Peristiwa ini terjadi setelah sistem komplemen di dalam darah diaktifkan oleh kompleks antigen dengan antibodinya.

Sistem komplemen adalah suatu sistem yang terdiri dari 11 komponen protein yang beredar di dalam sirkulasi darah secara terpisah dan inaktif. Oleh para ahli komponen-komponen itu dinamakan: C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 dan C9 (Gewurz, 1971). Pada prinsipnya, aktivasi sistem komplemen itu berlangsung menurut fenomena "air terjun", seperti halnya aktivasi sistem pembekuan darah, yaitu mulai dari C1 hingga C9.

Secara garis besar, aktivasi sistem komplemen ini dapat dikelompokkan menjadi lima tingkat (GAMBAR 5) (Tjokronegoro, 1977), yaitu:

1. Pengenalan serta pengikatan permulaan sistem komplemen oleh kompleks antigen-antibodi.
2. Pengikatan komponen C2 dan C4, serta pembentukan "C3-convertase" (C124).
3. Pengikatan komponen C3 dan pembentukan "C3-dependent-peptidase" (C1243).
4. Pembentukan suatu *intermediate* C1-7 yang stabil terhadap suhu panas.
5. Tingkat terakhir, aktivasi komponen C8 dan C9, sehingga seluruh kompleks komponen terbentuk: C124356789.



GAMBAR 5. — Aktivasi sistem komplemen di dalam sirkulasi darah, mulai dari C1 hingga C9. Diperhatikan pula berbagai aktivitas biologiknya (Tjokronegoro, 1977).

Tipe I hingga III adalah reaksi yang dibawakan oleh antibodi, sedangkan tipe IV oleh "specifically sensitized lymphocyte cell", dengan perkataan lain, tiga yang pertama termasuk imunitas humoral, sedangkan yang terakhir termasuk imunitas seluler. Akhir-akhir ini berbagai sarjana mencoba memperluas pembagian ini walaupun dasarnya masih tetap sama, tetapi pada kertas kerja ini tidak akan disinggung.

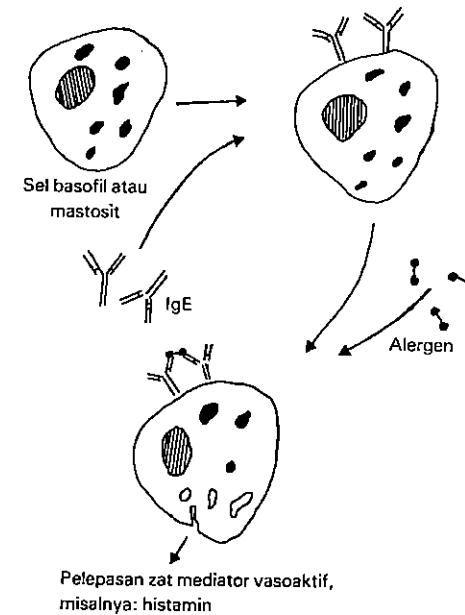
Reaksi tipe I (Reaksi anafilaktik)

Reaksi anafilaktik atau reaksi yang disebabkan reagin sering disebut reaksi "immediate hypersensitivity" (hipersensitivitas jenis cepat) untuk membedakan dengan reaksi "delayed hypersensitivity" (hipersensitivitas jenis lambat). Yang dimaksudkan dengan reaksi jenis cepat ini ialah reaksi jaringan yang terjadi dalam beberapa menit sebagai manifestasi berkontakannya antigen dengan antibodi (Indrayana & Tjokronegoro, 1976).

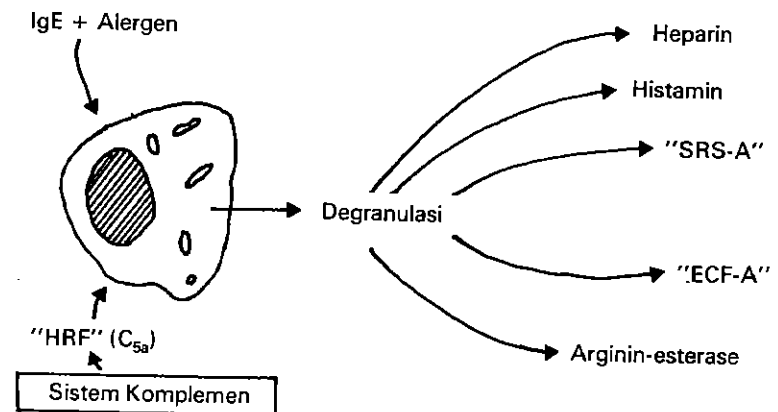
Berkat penelitian Ishizaka dan Ishizaka (1970) aktivitas reagin sebagai antibodi ternyata bukan dibawakan oleh kelas IgG, IgM, IgA atau pun IgD, melainkan oleh IgE. Oleh karena sifat-sifatnya dapat melekat pada sel atau jaringan autolog, maka disebut juga dengan istilah antibodi homositotropik. Kemampuan melekat pada jaringan dibawakan oleh bagian Fc dari molekul IgE, dan oleh karena bersifat "heat labile", maka dengan pemanasan berakibat kehilangan daya homositotropiknya (Ishizaka *et al.*, 1970). Sel basofil dan "mast cell" pada permukaan membrannya mempunyai reseptor yang mampu mengikat bagian Fc dari IgE secara pasif dan oleh karena bagian Fab bebas, maka apabila bereaksi dengan antigennya, akan terjadi perubahan konfigurasi molekul IgE, sehingga enzim-enzim di dalam membran sel, antara lain sistem "adenylcyclase" terangsang dan mempengaruhi "cyclic 3',5'-adenosine monophosphate" (CAMP) (GAMBAR 8) (Tjokronegoro, 1977). Akibatnya granula-granula yang mengandung histamin, "slow reacting substance of anaphylactic" (SRS-A), "eosinophil-chemotactic factor of anaphylactic" (ECF-A), arginin-esterase dan heparin akan dilepaskan (GAMBAR 9). Antigen atau alergen yang dapat mengakibatkan hal ini cukup banyak, misalnya protein heterolog (antisera, hormon, enzim, ekstrak debu rumah, makanan), polisakarida (dextran), materi diagnostik (zat kontras jodium) dan obat-obatan (antibiotika, vitamin) (Wells, 1976). Antibodi anti-IgE apabila direaksikan dengan IgE pada sel basofil dapat pula menimbulkan gejala yang serupa. Dalam reaksi ini, sistem komplemen sama sekali tidak diperlukan. arginin-esterase akan segera mempengaruhi sistem kalikrein-kinin, sehingga kininogen di dalam sirkulasi darah diubah menjadi bradikinin (GAMBAR 10) (Warren, 1976). Zat-zat histamin, SRS-A dan bradikinin pada umumnya menyebabkan kontraksi otot polos, vasodilatasi pembuluh kapiler dan meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah (Turk, 1972). Tergantung pada cara masuknya antigen atau alergen, gejala klinik dapat bersifat sistemik atau lokal. Gejala klinik yang mungkin ditemukan pada berbagai sistem organ adalah sebagai berikut:

- 1). Tractus respiratorius: obstruksi bronkial dan edema laryngeal.
- 2). Tractus gastrointestinalis: muntah, *kramp*, rasa sakit dan diare
- 3). Traktus kardiovaskuler: hipotensi dan "shock" dan
- 4). Kulit: gatal, eritema, edema dan erupsi makulo-papular.

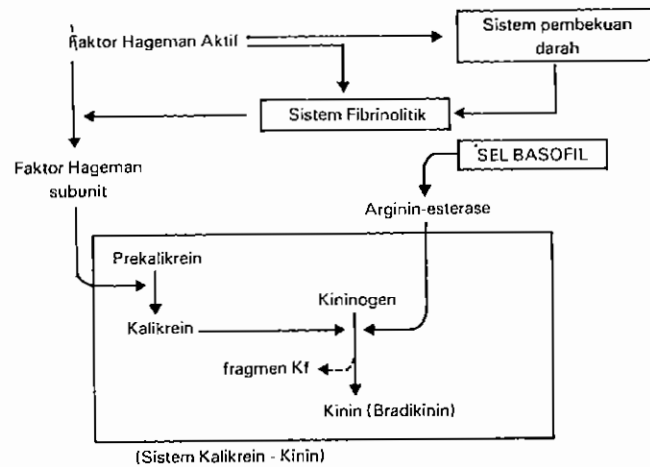
Akibat pengaruh ECF-A biasanya pada penderita atopik ditemukan jumlah sel eosinofil meninggi (Kar *et al.*, 1971).



GAMBAR 8. — Suatu diagram mekanisme terjadinya pelepasan zat farmakologik aktif, seperti histamin pada hipersensitivitas jenis cepat (Indrayana & Tjokronegoro, 1976).



GAMBAR 9. — Pelepasan histamin, SRS-A, ECF-A, heparin dan arginin-esterase dari sel basofil dan "mast cell" selama proses degranulasi (Tjokronegoro, 1977).



GAMBAR 10. — Proses terbentuknya bradikinin akibat pengaruh arginin-esterase (Tjokronegoro, 1977).

Akhir-akhir ini pengobatan penyakit alergi tipe I terutama penderita atopik sudah dilaksanakan di Indonesia secara desensibilisasi (Muliana & Tjokronegoro, 1976). Tujuan desensibilisasi itu tidak lain daripada agar kepekaan seseorang terhadap alergen-alergen tertentu berkurang, dan ini dilakukan dengan jalan memberikan ekstrak alergen dalam dosis rendah dan dalam waktu yang cukup lama. Akibat pemberian ekstrak alergen tersebut, maka tubuh diharapkan akan membentuk "blocking antibody", suatu antibodi yang termasuk kelas IgG dan dapat bersaing dengan IgE terhadap alergen-alergen yang masuk ke dalam tubuh, sehingga IgE tidak lagi dapat bereaksi dengan alergen; akibatnya penderita secara lambat laun terhindar dari penyakit alergi.

Reaksi tipe II (Reaksi sitotoksik)

Kalau reaksi tipe I disebabkan karena adanya antigen bebas yang bereaksi dengan antibodi yang sudah terikat pada suatu jaringan atau sel, maka pada reaksi tipe II keadaannya berbeda; pada tipe II ini, justru ditemukan antibodi dalam keadaan bebas yang nantinya akan bereaksi dengan suatu antigen di permukaan sel atau membran jaringan tubuh (Well, 1976). Antigen tersebut dapat merupakan bagian asli sel atau jaringan, akan tetapi dapat pula diadopsi dari luar, sehingga melekat pada sel atau jaringan tersebut; hal ini berlaku pula untuk haptan. Pokoknya apa pun yang terjadi, apabila antibodi telah bereaksi dengan antigennya, maka membran yang membawa antigen tersebut akan rusak, sel dapat melisis dan akhirnya mati. Biasanya reaksi ini memerlukan aktivasi sistem komplemen, dari C1 hingga C9. Oleh karena hanya dua kelas imunoglobulin yang dapat mengaktifkan sistem komplemen, maka reaksi tipe II ini umumnya disebabkan oleh IgG atau IgM (Spiegelberg, 1974). Keadaan kerusakan dapat diperburuk lagi dengan turut terangsangnya sel-sel fagosit, baik dengan atau tanpa pengaruh aktivasi sistem komplemen maupun akibat adanya efektor sel-sel limfoid lain (Roitt, 1973). Suatu sel *target* yang telah

bereaksi dengan antibodi IgG dapat dihancurkan oleh sel limfosit yang "non-sensitized" secara non-fagositosis ekstraseluler (Byers & Levin, 1976). Sel limfosit ini ternyata bukan termasuk sel-T maupun sel-B, oleh karena tidak mempunyai suatu "marker", sehingga disebut dengan istilah: "null cell". Oleh karena sel ini mempunyai reseptor untuk bagian Fc suatu imunoglobulin, maka sel ini sanggup membunuh sel *target* yang telah terselubung IgG tadi; berkenaan dengan ini, maka sel ini disebut juga dengan istilah "killer cell" atau "K cell". Di dalam klinik, maka reaksi tipe II ini sering ditemukan pada:

- 1) Transfusi darah yang tidak sesuai dengan sistem golongan darah, sehingga menimbulkan penyakit anemia hemolitik (Race & Sanger 1962).
- 2) Pemberian obat-obatan seperti phenacetin, yang akan mengubah keantigenan sel darah merah, sehingga antibodi yang terbentuk akan bereaksi dan menimbulkan penyakit anemia hemolitik (Dacie & Wollodge, 1969).
- 3) Keadaan di mana ibu dengan faktor Rhesus negatif mengandung bayi dengan Rhesus positif, sehingga anti-Rhesus IgG ibu akan menyebabkan penyakit erythroblastosis foetalis pada bayi (Race & Sanger, 1962).
- 4) Pemberian obat-obatan seperti sulfonamide dan sedormid (sedativa), yang akan menimbulkan penyakit "thrombocytopenic purpura", oleh karena terjadi reaksi antara obat yang terabsorpsi pada sel trombosit dengan anti-obat (Baldini, 1966).
- 5) Pemberian obat-obatan seperti sulfapyridine dan aminopurine. Di dalam tubuh obat ini akan bersifat sebagai haptan dan melekat pada sel darah putih, sehingga reaksi dengan antibodinya akan menimbulkan penyakit agranulocytosis acuta (Waksman, 1958).
- 6) Keadaan di mana timbul autoantibodi terhadap antigen nukleoprotein sel penderita itu sendiri. Antibodi ini biasanya disebut faktor LE dan penyakit yang ditimbulkannya disebut: "systemic lupus erythematosus" (Cohen & Canoso, 1972).
- 7) Tindakan transplantasi jaringan atau organ. Walaupun sistem imunitas seluler paling memegang peranan, namun antibodi terhadap antigen permukaan jaringan atau organ dapat bersifat sitotoksik, lebih-lebih apabila dibantu oleh "K cell" (Byers & Levin, 1976).
- 8) "Allergic aspermatogenesis", yaitu keadaan di mana terdapat anti-testis yang bersifat sitotoksik terhadap jaringan testis (Tjokronegoro, 1976).
- 9) Keadaan infeksi post-streptokokus, di mana antibodi terhadap bakteri ini akan bereaksi silang dengan jaringan tubuh lain; apabila jantung terserang akan menimbulkan penyakit endocarditis acuta (Sumarmo & Tjokronegoro, 1976), dan apabila menyerang ginjal, akan menimbulkan glomerulonephritis acuta (Zabriskie, 1971).
- 10) Sindroma Goodpasture, di mana ditemukan autoantibodi terhadap membrana basalis glomerulus ginjal dan kerusakan ini diperhebat dengan turut aktifnya sistem komplemen (Benoit *et al.*, 1964).

Reaksi tipe III (Reaksi kompleks-toksik)

Berbeda dengan reaksi tipe I dan tipe II, maka antigen "soluble" maupun antibodinya, berada dalam keadaan bebas di dalam sirkulasi darah dan apabila keduanya bereaksi, akan timbul suatu kompleks imun; tergantung daripada perbandingan antara antigen dengan antibodi, maka kompleks imun itu dapat berada dalam bentuk "antigen excess" ("soluble complex") atau "antibody excess" ("precipitate" atau "insoluble complex") (Roitt, 1975). Dan reaksi tipe III atau reaksi kompleks-toksik, tidak lain adalah reaksi alergi yang timbul sebagai manifestasi terbentuknya kompleks imun antara antigen dengan antibodinya (biasanya IgG atau IgM) serta terjadinya aktivasi komplemen, setelah kompleks ini dideposit di suatu jaringan tubuh (Turk, 1972). Contoh yang klasik kerusakan jaringan akibat kompleks-imun ialah "Arthus reaction" dan "serum sickness", masing-masing disebabkan karena "insoluble complex" dan "soluble complex" tadi (Coombs & Gell, 1968). Pada hewan percobaan maka "Arthus reaction" adalah suatu kelainan vasculitis necrotica acuta yang disebabkan karena penyuntikan "soluble antigen" secara lokal pada hewan yang mengandung antibodi IgG di dalam sirkulasinya (Cochrane, 1967). Empat jam kemudian, timbul kompleks antigen-antibodi dalam bentuk presipitat, sehingga dideposit pada dinding pembuluh darah lokal. Setelah sistem komplemen diaktifkan, dan C3a, C5a serta C567 telah dilepaskan, maka terjadi peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan penarikan banyak sekali sel-sel leukosit yang akan memfagosit kompleks imun tersebut. Kerusakan dinding pembuluh darah tidak saja terjadi akibat aktivasi sistem komplemen hingga C8 dan C9, tetapi juga akibat adanya enzim-enzim proteolitik yang dilepas dari kantong-kantong lisosom ("lysosome") sel leukosit tadi. Manifestasi semua ini akhirnya tampak sebagai proses radang, edema, eritema dan hemoragi (Coombs & Gell, 1968).

Keadaan yang serupa sering ditemukan pada manusia apabila tubuh memasukkan antigen asing sedangkan di dalam sirkulasi darahnya telah beredar antibodi IgG dalam jumlah yang cukup banyak. Misalnya hal ini dijumpai pada penderita yang telah berulang-ulang menerima serum terapi, pada penderita "bronchopulmonary aspergillosis", apabila orang menghirup berkali-kali jamur *Aspergillus fumigatus*, pada "pigeon's diseases" akibat penggemar burung selalu menghirup protein serum yang terdapat pada kotoran burung dll. (Wells, 1976).

Berbeda dengan reaksi Arthus, maka pada "serum sickness" ditemukan gejala dan kelainan yang lebih merata di seluruh tubuh; hal ini termasuk, demam, lemas, urticaria dan eritema pada kulit, nyeri dan bengkak pada persendian, pembesaran limpa dan kelenjar limfe serta hematuria (Dixon *et al.*, 1958). Keadaan ini timbul setelah 7 - 10 hari tubuh memasukkan antigen asing, umpamanya karena pemberian serum kuda berkali-kali sebagai imunisasi pasif terhadap difteri dan tetanus, atau pemberian serum kuda anti-limfosit untuk menekan "graft rejection", atau mungkin karena pemberian obat-obatan, seperti benzathine penicillin (Wells, 1976; Dixon *et al.*, 1958).

Kelainan ini dimulai dengan terbentuknya kompleks antigen-antibodi dalam bentuk "soluble", karena jumlah antigen dalam bentuk bebas lebih banyak daripada antibodinya; dan kompleks ini akan mengikuti sirkulasi darah hingga akhirnya dideposit di berbagai tempat di seluruh tubuh, umpamanya glomerulus ginjal, limpa, kelenjar limfe dll. Setelah berada pada jaringan-

jaringan itu, sistem komplemen kemudian diaktifkan sehingga terjadi kerusakan yang lebih hebat lagi, oleh karena sel-sel leukosit telah ikut mengambil bagian. Dewasa ini, banyak penyakit yang patofisiologinya berhubungan dengan terbentuknya kompleks imun di dalam pembuluh darah atau jaringan dan kumpulan penyakit ini dikenal dengan nama "immune complex diseases" (Wells, 1976), yaitu antara lain:

1. Glomerulonephritis: peradangan glomerulus ginjal yang disebabkan karena deposit kompleks antigen-antibodi dan aktivasi komplemen. Berbagai antigen yang mungkin menyebabkan hal ini ialah:
 - a. Autoantigen: seperti pada penyakit "systemic lupus erythematosus" karena adanya kompleks anti-nuklear dengan antigen nuklear (Gilliam *et al.*, 1974).
 - b. Antigen virus: terutama infeksi virus yang kronik, sehingga timbul kompleks anti-virus dengan virus (Talal, 1970).
 - c. Antigen bakteri: pada infeksi post-streptokokus di mana antigen protein-M streptokok dilepaskan dan antibodi terhadapnya akan terbentuk, sehingga timbul kompleks imun (Zabriskie, 1971).
 - d. Antigen parasit: pada infeksi malaria, maka reaksi antara antibodi dengan plasmodiumnya akan menimbulkan kompleks imun (WHO, 1968).
2. "Collagen diseases", suatu kumpulan penyakit yang kelainannya ditemukan pada jaringan penyambung berupa nekrosis fibrinoid dan penyebabnya adalah kompleks imun antigen-antibodi (Turk, 1972). Penyakit-penyakit yang tergolong "collagen diseases", antara lain ialah:
 - a. Polyarteritis nodosa, kelainan pada pembuluh darah kecil berupa peradangan sehingga timbul trombosis dan obstruksi aliran darah (McCombs, 1965).
 - b. "Systemic lupus erythematosus", suatu sindroma yang kompleks disebabkan karena adanya autoantibodi terhadap antigen sel tubuhnya sendiri, terutama nukleo-protein (Cohen & Canoso, 1972).
 - c. "Rheumatoid arthritis", suatu sindroma di mana ditemukan peradangan pada persendian akibat adanya autoantibodi dan biasanya ditemukan faktor rheumatoid, yaitu sirkulasi imunoglobulin (biasanya IgM) dengan aktivitas antibodi terhadap berbagai komponen imunoglobulin (Bartfeld & Epstein, 1969).
 - d. "Rheumatic fever", yaitu penyakit sistemik akuta yang meliputi peradangan jantung (carditis), persendian (polyarthritis), kulit (erythema), pergerakan otot yang tidak teratur (chorea) dan nodul subkutan, yang agaknya disebabkan karena adanya antibodi terhadap komponen bakteri streptokokus grup A (Sumarmo & Tjokronegoro, 1976).

Reaksi tipe IV (Reaksi seluler)

Reaksi tipe IV atau reaksi seluler, terjadi oleh karena sel limfosit yang telah tersensitisasi bereaksi spesifik dengan suatu antigen tertentu, sehingga menimbulkan reaksi imun dengan manifestasi infiltrasi sel-sel limfosit dan monosit (makrofag) serta adanya indurasi jaringan pada daerah tempat lokalisasi antigen tersebut (Maddison, 1973). Reaksi ini sama sekali tidak memerlukan antibodi seperti pada ketiga tipe alergi, bahkan juga tidak memerlukan aktivasi sistem komplemen, sehingga reaksi ini tidak dapat ditransfer secara pasif dengan mempergunakan serum, melainkan dengan sel limfosit sensitif atau ekstraknya berupa "transfer factor" (Kirkpatrick, 1975). Oleh karena reaksi ini timbulnya agak lambat, sekitar 24 hingga 48 jam, maka secara klinik reaksi ini dikenal dengan istilah "delayed hypersensitivity" atau hipersensitivitas jenis lambat, suatu reaksi yang berlainan dengan hipersensitivitas jenis cepat seperti yang telah diutarakan (Maddison, 1973). Sebenarnya hipersensitivitas jenis lambat ini merupakan manifestasi klinik reaksi imunitas seluler atau "cell mediated immunity" yang dasar-dasarnya telah disinggung pada permulaan pembahasan topik ini. Ada dua macam mekanisme yang turut berperan di dalam terbentuknya hipersensitivitas jenis lambat ini, yaitu mekanisme aferen dan eferen, di mana yang aferen merupakan mekanisme yang spesifik dan timbul pada waktu "sensitized lymphocyte cell", dengan reseptor yang spesifik, bereaksi dengan antigen tertentu, sehingga sel tersebut melepaskan zat mediator limfokin (Steinmetz & Balko, 1973). Kemudian zat ini akan bekerja secara nonspesifik pada mekanisme yang eferen dan mempengaruhi sel-sel limfosit, monosit serta makrofag. Reaksi kulit tuberkulin adalah suatu contoh reaksi yang khas hipersensitivitas jenis lambat ini, apabila antigen "protein purified derivative" (PPD) (1/100 - 1/10.000) disuntikkan secara intradermal (0,1 ml) pada orang yang telah mengalami respons imun primer, baik karena pernah terserang *Mycobacterium tuberculosis* atau mendapat vaksinasi BCG (Freedman & Kongshavn, 1975). Kadang-kadang evaluasi test kulit ini agak sulit apabila sebelumnya timbul pula reaksi kulit hipersensitivitas jenis cepat dan reaksi Arthus, yang masing-masing disebabkan oleh antibodi IgE dan IgG (Turk, 1972). Walaupun waktu timbulnya reaksi Arthus sekitar 6 - 12 jam, akan tetapi tanda-tanda eritema, indurasi dan infiltrasi sel masih persisten waktu reaksi tuberkulin timbul.

Berbagai contoh hipersensitivitas jenis lambat sebagai manifestasi imunitas seluler, dapat ditemukan antara lain pada keadaan-keadaan sebagai berikut:

1. Hipersensitivitas jenis lambat akibat antigen protein mikrobiologik pada test kulit dapat timbul oleh (Coombs & Gell, 1968):
 - a. tuberkulin, seperti yang telah diutarakan.
 - b. typhoidin dari *Salmonella typhi*.
 - c. abortin dari *Brucella abortus*.
 - d. varidase (campuran streptokinase dan streptodornase) dari *Streptococcus*.
 - e. berbagai antigen jamur, seperti: histoplasmin, blastomycin, trichophytin dll.
 - f. berbagai antigen virus: *mumps*, *measles*, *vaccinia* dan herpes.
 - g. antigen parasit, seperti ekstrak alkali *Leishmania tropica*.

2. Kontak alergi, suatu respons imun yang bermanifestasi di kulit akibat berkontak dengan zat-zat kimia yang sederhana, tetapi sanggup bergabung dengan protein tubuh. Hapten-hapten seperti ini, antara lain: *mercury*, *nickel*, *chromium*, *potassium dichromate*, dinitro-chlorobenzen, picrylchloride dll. (Gell & Benacerraf, 1961).
3. Gigitan serangga. Reaksi merah berindurasi yang timbul 24 jam setelah gigitan nyamuk adalah juga suatu manifestasi hipersensitivitas jenis lambat (Turk, 1972).
4. Reaksi alograf/homograf. Apabila suatu jaringan dari seseorang ditransplantasikan ke orang lain dengan latar belakang genetika yang berbeda, maka jaringan itu akan ditolak secara imunologik (Billingham, 1966).
5. Infeksi berbagai virus. Hipersensitivitas jenis lambat terhadap infeksi virus dapat bersifat proteksi dengan jalan menghalangi multiplikasi virus atau bersifat destruktif terhadap sel-sel manusia yang masih berfungsi, tetapi sudah mengekspresikan antigen virus; hal ini sering ditemukan pada encephalomyelitis post-infeksi (*mumps*, *measles*), hepatitis virus (Merigan, 1974).
6. Pembentukan granuloma, yaitu suatu reaksi peradangan kronik yang berhubungan dengan proliferasi sel histiosit di dalam jaringan yang makin lama makin berkembang menjadi besar dan menetap untuk waktu lama. Hal ini sering ditemukan pada penyakit-penyakit tuberculosis (Dannenburg, 1968), lepra tipe tuberkuloid (Tjokronegoro *et al.*, 1976) dan parasit, seperti pada schistosomiasis (WHO, 1974).
7. Penyakit autoimun, yaitu penyakit yang disebabkan oleh adanya reaksi imunitas seluler terhadap antigen tubuhnya sendiri; tentu kemungkinan adanya imunitas humoral bersama-sama tidak dapat diabaikan (Talal *et al.*, 1976). Secara singkat, maka sebab-sebab tubuh menyerang "self-antigen", antara lain karena (Tjokronegoro, 1976):
 - a. Timbulnya reaksi silang antara "non-self antigen" dengan "self antigen".
 - b. Rusaknya atau berubahnya "self antigen", sehingga tidak dikenal oleh aparat imunologik tubuh.
 - c. "Blood-tissue barrier" yang memisahkan suatu jaringan dengan sirkulasi dan aparat imunologik tubuh, rusak.
 - d. Kelainan pada sistem imunologik, di mana "immunologically competent cell" tidak lagi mengenal jaringan tubuhnya sebagai "self antigen".

PENUTUP

Sebagai akhir kata, maka kiranya perlu ditekankan bahwa pembagian mekanisme penyakit ke dalam empat bagian ini dibuat oleh manusia, agar dalam usaha mengevaluasi suatu keadaan penyakit menjadi lebih mudah. Di dalam keadaan yang sebenarnya, maka seringkali keempat mekanisme ini saling

pengaruh-mempengaruhi; aktivasi satu mekanisme akan mengaktifkan mekanisme yang lain, belum lagi apabila sistem-sistem di samping sistem imunologik juga menjadi terpengaruh dan turut aktif, seperti halnya sistem pembekuan darah, sistem kelikrein-kinin dan sistem fibrinolitik (Tjokronegoro, 1977). Walaupun demikian, mudah-mudahan uraian yang padat tetapi singkat ini berhasil mencapai tujuannya, yaitu memperkecil jurang antara perkembangan imunologi dasar yang maju demikian pesat dengan keadaan di klinik. Seperti telah disinggung di dalam pendahuluan, maka setiap aspek imunologik yang telah diuraikan ini masih dapat diperdalam dan diperluas, sehingga menjadi ilmu tersendiri lagi. Dan oleh karena "medicine is a life-long study", maka mudah-mudahan perkembangan ilmu ini yang "lari"nya sangat cepat masih dapat diikuti oleh para cendekiawan di Indonesia.

KEPUSTAKAAN

- Ammann, J. A., & Wara, D. W. 1975 Evaluation of infant and children with recurrent infection, in L. Gluck *et al.* (eds): *Current Problems in Pediatrics*, 5(11), pp. 42 - 6. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
- Baldini, M. 1966 Idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl. J. Med.* 274:1245-8.
- Bartfeld, H., & Epstein, W. V. 1969 Rheumatoid factors and their biologic significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 168:1-9.
- Bast, R. C., Zhar, B., Boros, T., & Rapp, H. J. 1974 BcG and Cancer. *New Engl. J. Med.* 290:1413-7.
- Bellanti, J. A. 1971 *Immunology*. W. B. Saunders Company, London
- Benoit, F. I., Rulon, D. B., Theil, G. B., Doolan, P. D., & Watten, R. H., 1964 Goodpasture's syndrome: A clinicopathologic entity. *Am. J. Med.* 37:424-9.
- Bernier, G. M. 1974 Structure of human immunoglobulin: Myeloma proteins as analogues of antibody. *Prog. Allergy* 14:1-5.
- Billingham, R. E. 1966 Tissue transplantations: Scope and prospect. *Science* 153:266-9.
- Bretcher, P. A., & Cohn, A. 1970 A theory of self-non-self discrimination. *Science* 189:1042-5.
- Byers, V. S., & Levin, A. S. 1976 Tumor immunology, dalam H. H. Fudenberg *et al.* (eds): *Basic and Clinical Immunology*, pp. 230-35. Maruzen Company Limited, Tokyo.
- Cochrane, C. G. 1967 Mediators of the Arthus and related reactions. *Prog. Allergy* 11:1-9.
- Cohen, A. S., & Canoso, J. J. 1972 Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15:540-48.
- Coombs, R. R. A., & Gell, P. G. H. 1968 Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease, dalam P. G. H. Gell & R. R. A. Coombs (eds): *Clinical Aspects of Immunology*, 2nd ed., pp. 208-214. Blackwell Scientific Publications, London.
- Cooper, M. D., & Lawton, A. R. 1974 The development of the immune system, *Sci. Am.* 231:58-61.
- Dacie, J. V., & Wollidge, S. M. 1969 Autoimmune hemolytic anemia. *Prog. Hematol.* 6:1-5.
- Dannenburg, A. M. 1968 Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes. *Bacteriol. Rev.* 32:85-91.
- David, J. R. 1975 Macrophage activation by lymphocyte mediators. *Fed. Proc.* 34:1730-35.
- Dixon, F. J., Vasques, J. J., Weigle, W. O., & Cochrane, C. G. 1958 Pathogenesis of serum sickness. *Arch. Pathol.* 65:18-25.
- Evans, R., Grant, C. K., Steele, K., & Alexander, P. 1972 Thymus-derived lymphocytes produce and immunologically specific macrophage-arming factor. *J. Exp. Med.* 136:1318-21.

- Freedman, S. O., & Kongshavn, P. L. 1975 Immunobiology of tuberculin hypersensitivity. *Chest*, suppl. 68:470-78.
- Gell, P. G. H., & Benacerraf, B. 1961 Delayed hypersensitivity to simple protein antigens. *Adv. Immunol.* 1:319-24.
- Gewurz, H. 1971 The immunologic role of complement, dalam R. A. Good & D. W. Fisher (eds): *Immunobiology*, pp. 95-113. Sinauer Associates Inc., New Haven.
- Gilliam, J. N., Cheatum, D. E., Hurd, E. R., Stastny, P., & Ziff, M. 1974 Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus. Association with renal disease. *J. Clin. Invest.* 53:1434-7.
- Godal, T., Myrvang, B., Standord, J. L., & Samuel, D. R. 1974 Recent advances in the immunology of leprosy with special reference to new approaches in immunoprophylaxis. *Bull. Inst. Pasteur* 72:273-6.
- Goldschneider, I., & McGregor, D. D. 1973 Anatomical distribution of T and B lymphocytes in the rat. Development of lymphocytes specific antisera. *J. Exp. Med.* 138:1433-6.
- Gotze, O., & Müller-Eberhard, H. J. 1971 The C3-activator system: An alternate pathway of complement activation. *J. Exp. Med.* 134:905-909.
- Hibbs, J. B. 1973 Macrophage non-immunologic recognition. *Science* 180:868-70.
- Hong, R., & Albrecht, R. M. 1976 Basic and clinical considerations of the monocyte-macrophage system in man. *J. Pediatr.* 88:751-8.
- Indrayana, T., & Tjokronegoro, A. 1976 Beberapa istilah dan asas dalam bidang alergologi. *M. Ked. Indon.* 26(5-6):897-9.
- Ishizaka, K., & Ishizaka, T. 1970 The significance of immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity. *Ann. Allergy* 28:189-94.
- , & Lee, E. H. 1970 Biologic function of the Fc fragments of E myelomaprotein. *Immunochimistry* 7:687-91.
- Jerne, N. K. 1973 The immune system. *Sci. Am.* 230:20-28.
- Kay, A. B., Stechschultz, D. J., & Austen, K. F. 1971 An eosinophil leukocyte chemotactic factor of anaphylaxis. *J. Exp. Med.* 133:602-609.
- Kirkpatrick, C. H. 1975 Properties and activities of transfer factor. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55:411-6.
- Maddison, S. E. 1973 Delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. *Clin. Pediatr.* 12:529-34.
- McCombs, R. P. 1965 Systemic "allergic" vasculitis: Clinical and pathological relationships. *J. Am. Med. Assoc.* 194:1059-1064.
- Merigan, T. C. 1974 Host defence against viral disease. *New Engl. J. Med.* 290:325-30.
- Mulliana, L. T., & Tjokronegoro, A. 1976 Desensibilisasi. *M. Ked. Indon.* 26 (5-6):918-25.
- Playfair, J. H. L. 1971 Cell cooperation in the human response. *Clin. Exp. Immunol.* 3:521-7.
- Putnam, F. W. 1969 Immunoglobulin structure: Variability and homology. *Science* 163:633-7.
- Race, R. R., & Sanger, R. 1962 *Blood Groups in Man*. F. A. Davis, Philadelphia.
- Ritzmann, S. E., Daniels, J. C., Sakai, H., & Beathard, G. A. 1973 The lymphocyte in immunobiology. *Ann. Allergy* 31:109-112.
- Roitt, I. M. 1975 *Essential Immunology*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, London.
- Saunders, G. C. 1970 Development of the immune response, dalam P. Abramof & M. La Via (eds): *Biology of the Immune Response*, pp. 93-128. McGraw-Hill Book Company, New York.
- Spiegelberg, H. L. 1974 Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses. *Adv. Immunol.* 19:259-62.
- Steinmetz, P. R., & Balko, G. 1973 Lymphocyte mediators and cellular hypersensitivity. *New Engl. J. Med.* 288:143-7.

- Sumarmo & Tjokronegoro, A. 1976 Hubungan antara infeksi dengan penyakit jantung ditinjau dari sudut imunologi. *Berita Klin. Ikatan Dokter Anak Indon.*, 5:10-12.
- Talal, N. 1970 Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 13:887-9.
- _____, Fye, K., & Moutsopoulos, H. 1976 Autoimmunity, dalam H. H. Fudenberg *et al.* (eds): *Basic and Clinical Immunology*, pp. 240-45. Maruzen Company Limited, Tokyo.
- Tjokronegoro, A. 1976 Penyakit autoalergi pada sistem traktus reproduksi pria. *Cermin Dunia Ked.* 6:25-30.
- _____. 1977 Proses imunobiologi pada asma bronkial, dalam W. Suryatenggara *et al.* (eds): *Naskah Lengkap Kongres Ikatan Dokter Paru-Paru Indonesia Ke 1*, pp. 325-34, Jakarta.
- _____, Hamzah, M., & Kosasih 1976 Aspek imunologik penyakit lepra, dalam B. Saifuddin & Hudono (eds): *Buku Kursus Penyegar dan Penasabah Ilmu Kedokteran Ke IX FKUI*, pp. 82-6. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Turk, J. L. 1972 *Immunology in Clinical Medicine*, 2nd ed. William Heinemann, London.
- Waksman, B. H. 1958 Cell lysis and related phenomena in hypersensitivity reaction, including immunohematologic disease. *Progr. Allergy* 5:340-46.
- _____, & Brunner, K. T. 1971 Cytotoxic activities of lymphocytes, dalam B. Amos (ed.): *Progress in Immunology*, pp. 84-90. Academic Press, New York.
- Warren, S. L. 1976 A new look at type I immediate hypersensitivity immune reactions. *Ann. Allergy* 32:337-9.
- Wells, J. V. 1976 Immune mechanisms in tissue damage, dalam H. H. Fudenberg *et al.* (eds): *Basic and Clinical Immunology*, pp. 208-211. Maruzen Company Limited, Tokyo.
- World Health Organization 1968 Immunology of malaria. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.* 396.
- _____. 1969 Cell-mediated immune responses. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.* 423.
- _____. 1973 Cell-mediated immunity and resistance to infection. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.* 519.
- _____. 1974 Identification, enumeration and isolation of B and T lymphocytes from human peripheral blood. *Scand. J. Immunol.* 3:521-6.
- _____. 1974 Immunology of schistosomiasis. *Bull. World Health Org.* 51:553-8.
- _____. 1974 Nomenclature for human immunoglobulin. *Bull. World Health Org.* 30:447-9.
- Zabriskie, J. B. 1971 The role of streptococci in human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 134:180-86.