

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Berdarah Dengue

1. Pengertian Demam Berdarah Dengue

Demam Berdarah dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam nyeri otot dan nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diatesis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasmayang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan dirongga tubuh. Sindrom renjatan dengue (dengue shock syndrom) adalah demam berdarah dengue yang ditandai oleh renjatan atau syok.¹⁴

2. Etiologi

Demam berdarah dengue yang disebabkan virus dengue yang termasuk kelompok B Arthropoda Borne Virus (Arboviroses) yang sekarang dikenal sebagai genus Flavivirus, familia Flaviviridae, dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Seseorang yang tinggal didaerah endemis dengue dapat terinfeksi oleh 3 atau 4 serotipe selama hidupnya, keempat serotipe ditemukan dan bersirkulasi sepanjang tahun. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang terbanyak berhasil (48,8%), disusul berturut- turut DEN-2 (28,6%), DEN-1 (20%), DEN-4 (2,9%).¹⁵

3. Epidemiologi

Demam berdarah dengue tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air. Insiden DBD di Indonesia antara 6 hingga 15 per 100.000 penduduk (1989 hingga 1995), dan pernah meningkat tajam saat kejadian luar biasa hingga 35 per 100.000 penduduk pada tahun 1998, sedangkan mortalitas DBD cenderung menurun hingga mencapai 2% pada tahun 1999.

Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vektor nyamuk genus *Aedes* (terutama *A. aegypti* dan *A. albopictus*). Peningkatan kasus setiap tahunnya berkaitan dengan sanitasi lingkungan dengan tersedianya tempat perindukan bagi nyamuk betina yaitu bejana yang berisi air jernih (bak mandi, kaleng bekas, dan tempat penampungan air lainnya).

Beberapa faktor diketahui berkaitan dengan peningkatan transmisi biakan virus dengue yaitu: 1). Vektor : perkembangbiakan vektor, kebiasaan menggigit, kepadatan vektor dilingkungan, transportasi vektor dan satu tempat ke tempat lain; 2). Penjamu : terdapatnya penderita dilingkungan atau keluarga, mobilitas dan paparan terhadap nyamuk, usia dan jenis kelamin; 3). Lingkungan : curah hujan, suhu, sanitasi dan kepadatan penduduk.¹⁴

4. Patofisiologis

Perbedaan klinis antara Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue yang disebabkan oleh mekanisme patofisiologi yang berbeda. Adanya renjatan pada Demam Berdarah Dengue yang disebabkan oleh adanya kebocoran plasma karena proses imunologi. Pada Demam Dengue hal ini tidak terjadi. Manifestasi klinis yang timbul pada Demam Dengue akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus dalam tubuh yang berkembang di dalam peredaran darah dan ditangkap oleh makrofag selama 2 hari yang akan terjadi viremia (sebelum timbul gejala) dan berakhir setelah 5 hari timbul gejala panas. Makrofag akan membentuk *antigen presenting cell* (APC) dan akan mengaktivasi sel T-Helper dan akan menarik makrofag lain untuk fagosit lebih banyak virus. T-Helper akan mengaktivasi sel T-Sitotoksik yang akan melisis makrofag yang sudah di fagosit visur. Selain itu dapat juga mengaktivasi sel B yang akan melepas antibodi, ada 3 jenis antibodi yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplemen. Pada proses tersebut akan menyebabkan lepasnya mediator – mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik yang seperti demam, nyeri sendi otot, malaise dan gejala lainnya.¹⁶

Patofisiologi primer Demam Berdarah Dengue dan Dengue syock syndrome (DSS) adalah peningkatan akut permeabilitas vaskuler yang akan mengarah pada kebocoran plasma ke dalam ruang ekstraseluler, sehingga akan menimbulkan hemoskonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Pada kasus berat, volume plasma menurun lebih dari 20%, hal ini yang didukung oleh penemuan post mortem meliputi efusi pleura, hemokonsentrasi dan hipoproteinemi.¹⁷

Setelah virus masuk dalam tubuh manusia, virus dengue akan berkembang biak dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung selama 5 – 7 hari. Akibat infeksi ini, muncul respon imun baik humoral dan seluler, antara lain anti netralisasi, anti hemaglutinin, dan anti komplemen. Antibodi yang muncul pada imun adalah IgM dan IgG. Pada infeksi dengue primer antibodi mulai terbentuk, dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada menjadi meningkat.¹⁶

Antibodi terhadap virus dengue dapat ditemukan di dalam darah sekitar hari ke 5 demam. Meningkat pada minggu pertama sampai ke tiga, dan menghilang setelah 60 – 90 hari. Kinetik kadar IgM berbeda dengan kadar kinetik antibodi IgG, oleh karena itu, kinetik antibodi harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgM meningkat sekitar hari ke 14 sedangkan infeksi sekunder antibodi IgG meningkat sekitar hari ke 2 saat demam. Oleh karena itu, diagnosis dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari ke 5, diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibody IgM dan IgG yang cepat.¹⁷

Patofisiologi Demam Berdarah Dengue dan Demam Syock Syndrome sampai sekarang belum jelas, oleh karena itu, telah muncul banyak teori tentang respon imun. Pada infeksi pertama terjadi antibodi yang memiliki aktivitas netralisasi yang mengenali protein E dan monoklonal antibodi terhadap NS1, Pre M dan NS3 dari virus penyebab infeksi akibatnya terjadi lisis sel yang telah terinfeksi virus tersebut melalui aktivitas

netralisasi atau aktivasi komplemen. Akhirnya banyak virus yang telah dilenyapkan dan penderita dapat mengalami penyembuhan, selanjutnya terjadilah kekebalan tubuh seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama, tetapi apabila terjadi antibody non netralisasi yang memiliki sifat yang dapat memacu replikasi virus, keadaan penderita akan menjadi parah dan apabila epitop virus yang masuk tidak sesuai dengan antibodi yang tersedia di hospes. Pada infeksi kedua yang dapat dipicu oleh virus dengue serotype yang berbeda, virus dengue berperan sebagai super antigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag. Makrofag ini menampilkan *antigen presenting cell* (APC) yang membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *major histocompatibility complex* (MHC).¹⁶

5. Patogenesis

Nyamuk *Aedes* spp yang sudah terinfeksi virus dengue, akan tetap saja infeksi sepanjang hidupnya dan terus menularkan virus kepada individu yang rentan pada saat dimengigit dan menghisap darah.¹⁸ Setelah virus masuk ke dalam tubuh manusia, virus dengue akan menuju organ sasaran yaitu sel kuffer hepar, endotel pembuluh darah, nodus limpaticus, sumsum tulang serta paru – paru. Ada beberapa penelitian yang telah menunjukkan, sel monosit dan makrofag mempunyai peran pada infeksi ini, yang dimulai dengan menempel dan masuknya genom virus ke dalam sel bantuan organel sel dan membentuk komponen perantaraan dan komponen struktur virus. Setelah komponen struktur dirakit, virus dilepaskan dari dalam sel.¹⁶ Infeksi ini menimbulkan reaksi immunitas protektif terhadap serotipe virus tetapi tidak ada cross protective terhadap serotipe virus lainnya.¹⁹

Secara invitro, antibodi terhadap virus dengue mempunyai 4 fungsi biologis yaitu netralisasi virus, sitolisis komplemen, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*(ADCC) dan ADE.¹⁷ Berdasarkan perannya, terdiri dari antibodi netralisasi atau *neutralizing antibody* yang memiliki serotipe spesifik yang dapat mencegah infeksi virus, dan antibody non neutralizing

serotype yang mempunyai peran reaktif siang dan dapat meningkatkan infeksi yang dapat berperan dalam pathogenesis Demam Berdarah Dengue dan Demam Syock Syndrome.¹⁶

Terdapat dua teori atau hipotesis immunopatogenesis Demam Berdarah Dengue dan Demam Syock Syndrome yang masih controversial yaitu infeksi sekunder (*secondary heterologus infection*) dan *antibody dependent enhancement* (ADE).¹⁶ Dalam teori atau hipotesis ini infeksi sekunder telah disebutkan, bila seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus dengue akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus dengue untuk jangka waktu yang lama. Tetapi jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus dengue lainnya. Terjadi karena adanya *antibody heterologus* yang terbentuk pada infeksi primer, akan membentuk kompleks yang infeksius dan bersifat opsonisasi internalisasi, selanjutnya akan teraktifasi dan memproduksi IL-1, IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF-A) dan *platelet activating factor* (PAF), dapat berakibat yang akan terjadinya peningkatan (*enhancement*) infeksi virus dengue.¹⁶ TNF alpha akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endotel pembuluh darah yang mekanismenya sampai saat ini belum diketahui dengan jelas.²⁰ Pendapat lain telah menjelaskan, kompleks imun yang terbentuk akan merangsang komplemen yang farmakologisnya yang cepat dan pendek yang bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (*syock hipolemik*) dan perdarahan.²¹ Pada teori ADE telah disebutkan, jika terdapat antibody spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka akan dapat mencegah penyakit yang diakibatkan oleh virus, sebaliknya apabila antibody tidak dapat menetralisasi virus, justru akan menimbulkan penyakit yang berat.¹⁶ Kinetik immunoglobulin spesifik virus dengue didalam serum penderita Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue, dan Demam Syock Syndrome, didominasi oleh IgM, IgG1 dan IgG3.¹⁷

Selanjutnya ada teori antigen-antibodi yang berdasarkan pada penderita atau kejadian Demam Berdarah Darah, akan terbentuk kompleks imun antara IgG dengan virus dengue yang dapat menempel pada trombosit, sel B dan sel organ tubuh lainnya dan akan mempengaruhi aktivitas komponen system imun yang lain. Selain itu ada teori moderator yang menyatakan bahwa makrofag yang terinfeksi virus dengue akan melepas berbagai mediator seperti interferon, IL-1, IL-6, IL-12, TNF dan lain-lain, yang bersama endotoksin yang bertanggung jawab pada terjadinya syock spesifik, demam dan peningkatan permeabilitas kapiler.¹⁷

Pada infeksi virus dengue, viremia akan terjadi sangat cepat, hanya dalam beberapa hari dapat terjadi infeksi di beberapa tempat tapi derajat kerusakan jaringan (*tissue destruction*) yang ditimbulkan tidak cukup untuk menyebabkan kematian karena infeksi virus, kematian yang terjadi lebih disebabkan oleh gangguan metabolik.¹⁶

6. Penularan

Terdapat tiga faktor yang memegang peranan pada penularan infeksi dengue, yaitu manusia, virus, dan vektor perantara. Virus dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan beberapa spesies yang lain dapat juga menularkan virus ini, namun merupakan vektor yang kurang berperan. Pada awal mulanya nyamuk *Aedes aegypti* berasal dari Mesir yang kemudian menyebar ke seluruh dunia, melalui kapal laut dan udara. Nyamuk hidup dengan subur di belahan dunia yang mempunyai iklim tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, Australia, dan Amerika. Di Indonesia nyamuk ini tersebar luas di seluruh pelosok tanah air, baik kota – kota maupun di desa – desa kecuali di wilayah yang ketinggiannya lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut.

Perkembangan hidup nyamuk *Aedes aegypti* dari telur hingga dewasa memerlukan waktu sekitar 10 – 12 hari. Hanya nyamuk betina yang menggigit dan menghisap darah serta memilih darah manusia untuk mematangkan telurnya. Sedangkan nyamuk jantan tidak bisa menggigit

atau menghisap darah, melainkan hidup dari sari bunga tumbuh – tumbuhan. Umur nyamuk *Aedes aegypti* betina berkisar antara 2 minggu sampai 3 bulan atau rata – rata $1\frac{1}{2}$ bulan, tergantung dari suhu kelembapan udara disekelilingnya. Kemampuan terbangnya berkisar antara 40 – 100 meter dari tempat perkembangbiakannya. Tempat istirahat yang disukainya adalah benda – benda yang tergantung yang ada di dalam rumah, seperti gorden, kelambu dan baju atau pakaian dikamar yang gelap dan lembap. Nyamuk *Aedes* tersebut dapat mengandung virus dengue pada saat menggigit manusia yang sedang mengalami viremia. Kemudian virus yang berada di kelenjar liur berkembang biak dalam waktu 8 – 10 hari (extrinsic incubation period) sebelum dapat ditularkan kembali kepada manusia pada saat gigitan berikutnya. Virus dalam tubuh nyamuk betina dapat ditularkan kepada telurnya (transovarian transmission), namun perannya dalam penularan virus tidak penting. Sekali virus dapat masuk dan berkembang biak di dalam tubuh nyamuk, nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif). Di dalam tubuh manusia, virus merupakan waktu masa tunas 4 – 6 hari (intrinsic incubation period) sebelum menimbulkan penyakit. Penularan dari manusia ke nyamuk hanya dapat terjadi bila nyamuk menggigit manusia yang sedang mengalami viremia, yaitu 2 hari sebelum panas sampai 6 hari setelah demam timbul.¹⁵

7. Gambaran Klinis dan Diagnosa

1. Gejala awal penyakit DBD antara lain:

- 1) Demam tinggi yang mendadak 2 – 7 hari (38°C – 40°C)
- 2) Manifestasi perdarahan sebagai berikut:
 1. Uji bendung positif.
 2. Petekie, ekimosis, atau purpura.
 3. Perdarahan pada mukosa (sering terjadi pada perdarahan gusi), atau perdarahan dari tempat lain.
 4. Hematemesis atau melena.
- 3) Hepatomegali (Pembesaran hati)
- 4) Trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\mu\text{l}$)

- 5) Terdapat tanda – tanda kebocoran plasma sebagai berikut:
 - a) Peningkatan hematokrit $> 20\%$ setelah mendapatkan terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya.
 - 6) Tanda kebocoran plasma seperti: efusi pleura, asites atau hipoproteinemia.
- b. Diagnosa secara klinis dapat dibagi 4 derajat antara lain:
- 1) Derajat 1 (Ringan)

Demam mendadak 2 – 7 hari yang disertai dengan gejala klinis dengan manifestasi perdarahan dengan uji truniquet positif.
 - 2) Derajat II (Sedang)

Penderita dengan gejala yang sama sedikit lebih berat karena telah ditemukannya perdarahan spontan pada kulit dan perdarahan lain.
 - 3) Derajat III (Berat)

Penderita dengan gejala shock atau kegagalan pada sirkulasi adalah nadi cepat dan lemah. Tekanan nadi menyempit (20 mmHg) atau hipotensi yang disertai kulit yang dingin, lembab dan penderita akan menjadi gelisah.
 - 4) Derajat IV (Berat)

Penderita shock berat dengan tensi yang tak dapat diukur dan nadi yang tak dapat diraba.²²

8. Diagnosis hematologi¹⁴

- a. Hemoglobin

Terdapat peningkatan 20% dari normal sebanding kenaikan nilai hemtokrit.
- b. Leukosit

Dapat normal atau menurun. Mulai dapat diperiksa antara lain: dapat ditemui limfositosis relatif ($> 45\%$ dari total leukosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) $>15\%$ dari jumlah total leukosit yang pada fase syok akan meningkat.

c. Trombosit

Umumnya terdapat trombositopenia atau penurunan jumlah trombosit pada hari ke 3 – 8.

d. Hematokrit

Kebocoran plasma dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan hematokrit $> 20\%$ dari hematokrit awal, umumnya dimulai pada hari ke -3 demam.

9. Diagnosis Serologis.¹⁶

a. Uji Hambatan Hemaglitinasi.

Pada umumnya penyakit yang disebabkan virus dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan uji hambatan hemaglitinasi (*HI test*). Untuk mengkonfirmasi penderita infeksi virus Dengue disarankan pemeriksaan uji hemaglitinasi yang telah dimodifikasi oleh Clarke dan Cosala dengan menggunakan sistem mikrotitrasi yang sudah lazim digunakan dimana – mana.

b. Uji Netralisasi

Variasi uji netralisasi telah dikembangkan untuk mengukur antibodi Dengue. Kepustakaan mengemukakan bahwa ukuran yang dipakai jika uji netralisasi ditemukan 50% reduksi plaque di jaringan sel LLCMK.

c. Uji Fiksasi Komplemen

Uji fiksasi komplemen dapat juga dipakai sebagai diagnosa serologis apabila fasilitas ini ada. Tetapi sediaan darah yang berasal dari kertas saring tidak dapat dipakai untuk uji fiksasi komplemen karena sel – sel darah merah telah lisis. Uji fiksasi komplemen berguna jika anti – Den IgG terfiksasi komplemen dengan antigen Den. Keberadaan antibodi fiksasi komplemen pada serum penderita saat fase penyembuhan menunjukkan respon imun sekunder.

d. Teknik Hemadsorpsi Immunosorben

Uji ini dipakai di laboratorium diagnostik untuk mendeteksi IgM spesifik terhadap virus dengue. Teknik yang digunakan adalah uji

imunologis dengan menunjukkan adanya selubung antibodi pada eritrosit.

e. Uji Elisa Anti – Dengue IgM

Uji antibody – capture Elisa telah berhasil mengukur titer antibodi IgM terhadap virus Dengue. IgM anti – Dengue timbul pada infeksi primer maupun sekunder dan adanya timbul antibodi IgM ini menunjukkan adanya infeksi Dengue. IgM timbul sekitar hari ke – 3 dan kadarnya meningkat pada akhir minggu pertama sampai minggu ke – 3 dan menghilang pada minggu ke – 6, sedangkan IgG timbul pada hari ke – 5 dan mencapai kadar tertinggi pada hari ke – 14, kemudian bertahan untuk berbulan – bulan. Pada infeksi sekunder kadar IgG telah meningkat pada hari ke – 2 melebihi kadar IgM. Uji ini telah dipakai untuk membedakan infeksi virus Dengue dari infeksi virus Japanese B ensefalitis.

f. Tes Dengue Blot

Dalam kasus yang meragukan sangat ideal bila tersedia tes yang dapat memberikan hasil yang akurat dan cepat. Dewasa ini telah dipasarkan pemeriksaan yang dikatakan sederhana, cepat dan sensitif yaitu tes Dengue Blot untuk IgM dan IgG.

Namun demikian dalam penilaiannya harus hati – hati karena adanya kemungkinan hasil positif palsu untuk IgM maupun IgG terlebih didaerah endemis DBD, karena kadar IgG masih tetap tinggi berbulan – bulan setelah infeksi Dengue dan tes ini pun kurang sensitif untuk infeksi primer.

Dengan demikian diagnosis kerja / klinis DBD masih harus bertumpu pada pengamatan klinis dan semata – mata ditentukan dari hasil pemeriksaan serologi seperti apa yang mulai cenderung terjadi dewasa ini.

g. Isolasi Virus

Darah beku atau darah yang dicampur dengan heparin yang diperoleh dari seorang penderita disaat awal perjalanan penyakitnya diperbolehkan untuk pemeriksaan isolasi virus.

Serum atau plasma sebaiknya dipisahkan dan segera dipakai atau disimpan pada suhu negatif 60 °C atau lebih rendah sampai dipakai. Untuk penyimpanan jangka pendek, bahan dapat disimpan pada 4 – 8 °C selama 24 jam.

B. Imunoglobulin sebagai marker diagnosis DBD

1. Pengertian imunoglobulin

Imunoglobulin adalah substansi pertama yang diidentifikasi sebagai molekul dalam serum yang mampu menetralkan sejumlah mikroorganisme penyebab infeksi. Molekul ini dibentuk oleh sel B dalam 2 bentuk yang berbeda, yaitu sebagai reseptor permukaan untuk antigen, dan sebagai antibodi yang disekresikan ke dalam cairan ekstra seluler. Antibodi yang disekresikan dapat berfungsi sebagai adaptor yang mengikat antigen melalui binding-sitesnya yang spesifik, sekaligus merupakan jembatan yang menghubungkan antigen dengan sel-sel sistem imun atau mengaktivasi komplemen.²³

Imunoglobulin (Ig) terdiri atas molekul-molekul protein yang memiliki banyak persamaan dalam hal struktur dan sifat biologik, berbeda dalam susunan asam amino yang membentuk molekulnya. Antibodi yang dibentuk sebagai reaksi terhadap salah satu jenis antigen yang mempunyai susunan asam amino yang berbeda dengan antibodi yang dibentuk terhadap antigen lain, dan masing-masing hanya dapat berikatan dengan antigen yang relevan. Sifat inilah yang disebut spesifisitas antibodi. Walaupun demikian, molekul imunoglobulin bukan sekedar molekul yang dapat mengikat antigen dengan cara “lock and key”, tetapi mempunyai sifat yang sangat kompleks. Agar dapat berfungsi dengan efektif, molekul imunoglobulin harus mempunyai bagian yang dapat bereaksi spesifik dengan antigen. Selain itu imunoglobulin harus mempunyai struktur yang

memungkinkan molekul masuk ke dalam jaringan atau lokasi pada antigen, susunan molekul harus demikian rupa sehingga molekul tidak mudah dihancurkan oleh enzim proteolitik, dan harus memiliki bagian yang dapat melekat pada fagosit.²³

Imunoglobulin merupakan molekul glikoprotein yang terdiri atas komponen polipeptida sebanyak 82-96% dan selebihnya karbohidrat. Pada elektroforesis molekul itu bermigrasi sebagai gamaglobulin. Komponen polipeptida memiliki hampir semua sifat biologik antibodi. Fungsinya yang utama dalam respon imun adalah mengikat dan menghancurkan antigen, namun demikian pengikatan antigen tersebut kurang memberikan dampak yang nyata kalau tidak disertai dengan fungsi efektor sekunder. Fungsi efektor sekunder yang terpenting adalah memacu aktivasi komplemen, disamping itu merangsang pelepasan histamin oleh basofil atau mastosit dan lain-lain. Oponisasi antigen oleh imunoglobulin memudahkan APC memproses dan menyajikan antigen kepada sel T. Imunoglobulin merupakan kelompok protein yang sangat heterogen bahkan IgG yang spesifik untuk antigen tertentu mungkin terdiri dari berlusin-lusin molekul yang berbeda satu dengan yang lainnya.²³

Hingga sekarang telah dikenal ada 5 kelas utama imunoglobulin dalam serum manusia, yaitu IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE. Klasifikasi ini didasarkan atas perbedaan dalam struktur kimia yang mengakibatkan perbedaan dalam sifat biologik maupun sifat fisika imunoglobulin. Di laboratorium, kelas imunoglobulin ini ditentukan berdasarkan sifat migrasi masing-masing pada elektroforesis dan sifat-sifat serologik. Imunoglobulin disekresikan oleh sel plasma yang merupakan fase terminal dalam diferensiasi sel B. Menurut teori seleksi klon, satu sel plasma hanya memproduksi satu jenis antibodi spesifik. Pada keganasan sel plasma ditandai oleh proliferasi satu klon sel plasma secara tidak terkendali, diproduksi oleh protein monoklonal yang homogen.²³

2. Struktur Immunoglobulin

Struktur dasar imunoglobulin terdiri atas 2 rantai berat (H-chain) yang identik dan 2 rantai ringan (L-chain) yang juga identik. Setiap rantai ringan terikat pada rantai berat melalui ikatan disulfida (S-S), demikian pula rantai berat satu dengan yang lain terikat dengan ikatan S-S. Molekul ini oleh enzim proteolitik papain dapat dipecah menjadi 3 fragmen, yaitu 2 fragmen yang mempunyai susunan sama terdiri atas rantai berat (H) dan rantai ringan (L) disebut fragmen Fab yang dibentuk oleh domain terminal-N, dan 1 fragmen yang hanya terdiri atas rantai berat saja disebut fragmen Fc yang dibentuk oleh domain terminal-C. Fragmen Fab dengan antigen *binding site*, berfungsi mengikat antigen, karena susunan asam amino di bagian ini berbeda antara molekul imunoglobulin satu dengan yang lain dan sangat variabel sesuai dengan variabilitas antigen yang merangsang pembentukannya. Sebaliknya fragmen Fc merupakan fragmen yang konstan. Fragmen ini tidak mempunyai kemampuan mengikat antigen tetapi dapat bersifat sebagai antigen (determinan antigen). Fragmen ini yang mempunyai fungsi efektor sekunder dan menentukan sifat biologik imunoglobulin yang bersangkutan, misalnya kemampuan imunoglobulin untuk melekat pada sel, fiksasi komplemen, kemampuan Ig menembus plasenta, distribusi imunoglobulin dalam tubuh dan lain-lain. Papain memecah imunoglobulin pada terminal asam amino ditempat ikatan S-S yang mengikat kedua rantai H satu dengan yang lain. Enzim proteolitik lain yaitu pepsin dapat memecah molekul imunoglobulin di belakang ikatan S-S. Pemecahan ini mengakibatkan terbentuknya satu fragmen besar yang disebut $F(ab')_2$ yang mampu mengikat dan menggumpalkan antigen karena ia bersifat bivalen dan dapat membentuk *lattice*. Pepsin selanjutnya dapat memecah fragmen Fc menjadi beberapa bagian kecil. Bagian molekul imunoglobulin yang peka terhadap pemecahan oleh kedua enzim diatas disebut bagian engsel (*hinge region*).²³

Kedua bentuk imunoglobulin, yaitu sIg dan Ig yang disekresikan hanya berbeda pada domain terminal, sIg memiliki bagian transmembran dan bagian intrasitoplasmik yang pendek.²³

Pada manusia terdapat 9 isotype H-chain fungsional, sesuai dengan subkelas Ig, masing-masing dihubungkan dengan L-chain kappa atau lambda. Fungsi antibodi sebagian besar ditentukan oleh spesifisitas *antigen binding site* dan isotype H-chain. Subkelas yang berbeda menunjukkan perbedaan pula dalam hal kemampuan berikatan dengan reseptor Fc. Komplemen dan reseptor yang lain. IgG, IgA dan IgE mempunyai afinitas terhadap antigen yang lebih tinggi dibanding IgM, walaupun hal ini juga bergantung pada maturasi afinitas yang bersaing dengan class switching pada sel B dan tidak ada hubungannya dengan domain terminal-C.²³

3. Class Switching

Setiap sel B dapat merubah kelas (switch) imunoglobulin yang diproduksi sementara mempertahankan rekombinasi gen V-D-J-nya. *Class switching* diduga terjadi melalui 2 mekanisme: 1). Sel B diduga mampu membuat transkrip RNA nukleus yang panjang mencakup V-D-J dan lebih dari satu gen C. Diferensiasi dan pembelahan (*splicing*) RNA menghasilkan mRNA untuk isotype H-chain yang berbeda, analog dengan cara seleksi sIg dan Ig yang disekresi seperti disebutkan diatas. 2) Rekombinasi gen somatik terjadi pada gen H-chain yang menggantikan gen C-mu dengan gen dari isotip lain.²³

4. Fungsi imunoglobulin

Pada beberapa keadaan, antibodi mempunyai fungsi proteksinya dengan menetralkan antigen secara langsung. Tetapi yang lebih sering adalah bahwa dalam melaksanakan fungsinya dibantu oleh sistem efektor lain, misalnya komplemen, fagosit dan sel sitotoksik.²³

Reseptor Fc (FcRI, FcRII, FcRIII) bersama-sama dengan reseptor komplemen CR1 dan CR3 mempunyai peran penting dalam menangkap dan menyingkirkan kompleks imun. Bentuk transmembran reseptor

FcRIII pada makrofag dan sel NK yang diduga terlibat dalam merangsang sitotoksitas selular. Di samping itu reseptor Fc yang terdapat pada beberapa subpopulasi sel T dan sel B diduga terlibat dalam pengaturan produksi berbagai isotype antibodi walaupun mekanismenya yang pasti belum diketahui.²³

Reseptor IgG yang lain terdapat pada permukaan syncytiotrofoblast. Reseptor ini dapat mengikat berbagai isotype IgG dan sangat penting untuk transfer IgG ibu ke dalam sirkulasi darah janin, sehingga janin mendapat proteksi yang diperlukan.²³

5. Klasifikasi Immunoglobulin

Seperti disebutkan diatas, saat ini dikenal 5 kelas utama imunoglobulin, setiap kelas mempunyai rantai berat yang spesifik. IgG mempunyai rantai gama (G) sedangkan rantai berat pada IgM adalah rantai mu (M), pada IgA rantai beratnya adalah alfa (A), pada IgD rantai delta (D) dan IgE rantai epsilon (E). Jadi ke lima kelas imunoglobulin diberi nama sesuai rantai berat yang menyusunnya. Selain itu juga terdapat 2 tipe rantai ringan yaitu kappa dan lambda.²³

Tiap moleku IgG tersusun atas satu unit dasar (karena itu disebut monomer) terdiri atas 2 rantai gama dirangkaikan dengan 2 rantai kappa atau rantai lambda. IgE juga merupakan monomer, tersusun atas 2 rantai epsilon dan 2 rantai kappa atau lambda, demikian pula IgD yang terdiri atas 2 rantai delta dan 2 rantai kappa atau lambda. Di lain pihak molekul IgM yang disekresikan merupakan pentamer terdiri atas 5 unit dasar. Tiap unit dasar terdiri atas 2 rantai mu dirangkaikan dengan 2 rantai kappa atau lambda. Kelima unit dasar dirangkaikan satu dengan yang lain dengan rantai J (*joining chain*), yaitu bagian nonimunoglobulin yang mengandung banyak sulfhidril. IgM pada permukaan limfosit (sIgM) dijumpai sebagai monomer. IgA juga dapat dijumpai dalam 2 bentuk, yaitu monomer dan dimer. Sebagian besar (80-90%) IgA terdapat dalam bentuk dimer, terdiri atas 2 unit dasar, masing-masing unit yang

mempunyai 2 rantai alfa dan 2 rantai kappa atau lambda. Kedua unit dasar dirangkaikan satu dengan yang lain oleh rantai J.²³

Di samping kelima kelas imunoglobulin, diketahui beberapa subkelas Ig, yaitu subkelas IgG: IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4, sedangkan subkelas IgA adalah IgA1 dan IgA2 dan subkelas IgD yaitu IgD1 dan IgD2. Subkelas imunoglobulin satu dengan yang lain berbeda dalam susunan asam amino dan berat molekul, dengan demikian juga bersifat biologik. Tetapi disini mengambil 2 kelas dari 5 kelas imunoglobulin yaitu IgG dan IgM.²³

a. IgM

IgM merupakan Ig paling efisien dalam aktivasi komplemen (jalur klasik). Molekul – molekul IgM diikat oleh rantai J (*Joining chain*) seperti halnya pada IgA, kebanyakan sel B mengekspresikan IgM pada permukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling dahulu pada respon imun primer terhadap kebanyakan antigen dibanding dengan IgG.⁷ Kebanyakan antibodi alamiah seperti isoaglutinin, golongan darah AB, antibodi heterofil adalah IgM, IgM dapat mencegah gerakan mikroorganisme patogen, memudahkan fagositosis dan merupakan aglutinator poten antigen. Kadar antibodi dalam darah meningkat tajam dan mencapai kadar maksimum yang jauh lebih tinggi dibanding dengan respon primer. Respon sekunder ditandai oleh respon yang lebih cepat serta lebih banyak produksi antibodi.⁷

Hal yang khas terjadi pada respon sekunder pembentukan imunoglobulin berlangsung lebih cepat dari waktu yang lebih lama, imunoglobulin mencapai titer tinggi yang terutama terdiri atas IgG. Pada respon primer, timbulnya IgG didahului oleh IgM.⁷

Molekul IgM terdapat dalam bentuk pentamer, karena itu merupakan imunoglobulin yang berukuran paling besar. Karena ukuran yang besar ini. IgM utama terdapat intravaskuler dan merupakan 10% dari imunoglobulin total dalam serum. Makro

molekul ini dapat menyebabkan aglutinasi berbagai partikel dan fiksasi komplemen dengan efisiensi yang sangat tinggi, yaitu 20 kali lebih efektif dalam aktivitas penghancuran bakteri dibanding IgG. Antibodi IgM cenderung menunjukkan afinitas rendah terhadap antigen dengan determinan tunggal (hapten) tetapi karena molekul IgM multivalent, molekul IgM dapat menunjukkan aktivitas yang tinggi terhadap antigen yang mempunyai banyak epitop.²³

IgM adalah kelas imunoglobulin yang pertama dibentuk atas rangsangan antigen, tetapi respons IgM umumnya pendek yaitu hanya beberapa hari untuk kemudian menurun. Fenomena ini digunakan untuk menentukan apakah suatu infeksi yang diderita oleh seseorang akut atau tidak. Isohemaglutinin misalnya anti-A dan anti-B umumnya terdiri dari IgM dan macroglobulin yang terdapat pada penyakit Waldenstrom merupakan produksi IgM monoklonal.²³

b. IgG

IgG merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. Dalam serum orang dewasa normal, IgG merupakan 75% dari imunoglobulin total, dan dijumpai dalam monomer.²³

Di antara kelas imunoglobulin IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskuler dan melakukan aktivasi antibodi di jaringan. IgG yang umumnya melapisi mikroorganisme sehingga partikel itu lebih mudah difagositosis, disamping itu IgG juga mampu menetralkan toksin dan virus. IgG dapat melekat pada reseptor Fc yang terdapat pada permukaan sel sasaran dan memungkinkan terjadinya proses ADCC, bila melekat pada reseptor Fc pada permukaan trombosit dapat merangsang pelepasan *vasoactive amine* dan menyebabkan agregasi trombosit. Di dalam darah, IgG mempunyai *half life* sekitar 23 hari. Di klinik IgG sering digunakan untuk memberikan imunitas pada penderita dengan globulinemia dan untuk mencegah *hemolytic disease of the new born* (HDN).²³

Pada umumnya semua subkelas dapat dibentuk atas rangsangan antigen, walaupun antigen tertentu lebih sering merangsang pembentukan subkelas tertentu dibanding yang lain, misalnya anti-faktor VIII pada hemofilia biasanya terdiri atas IgG4 dan anti-trombosit biasanya IgG3. Selain perbedaan di atas, perbedaan sifat biologik yang lain adalah bahwa IgG1 dan IgG3 mudah mengikat komplemen dan melekat pada monosit sedangkan IgG4 tidak atau kurang. IgG4 menunjukkan kecepatan migrasi lebih tinggi dibanding subkelas yang lain. Selain itu IgG4 diketahui dapat menghambat pengikatan antigen oleh IgE, sedangkan subkelas yang lain tidak. IgG3 mempunyai *half life* lebih pendek dibanding subkelas yang lain dan dapat menggumpal secara spontan.²³

Imunoglobulin G merupakan komponen utama imunoglobulin serum dengan berat molekul 160.000 dalton. Kadarnya dalam serum sekitar 13 mg/ml, merupakan 75% dari semua imunoglobulin. IgG ditemukan dalam berbagai cairan seperti darah, CSS dan juga urin.⁷

IgG dan komplemen bekerja saling membantu sebagai opsonin pada pemusnahan antigen. IgG memiliki sifat opsonin yang efektif karena sel – sel fagosit, monosit, dan makrofag mempunyai reseptor untuk fraksi Fc dari IgG (Fcγ-R) sehingga dapat mempercepat hubungan antara fagosit dengan sel sasaran. Selanjutnya proses opsonisasi tersebut dibantu oleh reseptor untuk komplemen pada permukaan fagosit.⁷

IgG merupakan imunoglobulin terbanyak dalam darah, CSS dan peritoncal. IgG pada manusia terdiri atas 4 subkelas yaitu IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4 yang berbeda dalam sifat dan aktivitas biologik.⁷

6. Variabilitas Imunoglobulin.

Telah disebutkan di atas bahwa imunoglobulin merupakan kumpulan protein yang sangat heterogen, dan bahwa heterogenitas ini antara lain disebabkan oleh susunan asam amino yang berbeda satu dengan yang lain. Akibat perbedaan dalam susuna asam amino, struktur

molekul juga menjadi berbeda yang selanjutnya menimbulkan variabilitas dalam determinan antigenik Ig. Variabilitas imunoglobulin dapat digolongkan dalam isotip, alotip dan idiotip.²³

7. Pembentukan Antibodi

Bila antigen pertama kali masuk ke dalam tubuh, terjadilah respon imun primer yang ditandai dengan munculnya IgM beberapa hari setelah pemaparan. Saat antara pemaparan antigen dan munculnya IgM disebut *lag phase*. Kadar IgM mencapai puncaknya setelah kira-kira 7 hari. Enam sampai tujuh hari setelah pemaparan, dalam serum mulai dapat dideteksi IgG, sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya yaitu 10-14 hari setelah pemaparan antigen. Kadar antibodi kemudian berkurang dan umumnya hanya sedikit yang dapat dideteksi 4-5 minggu setelah pemaparan.²³

Bila pemaparan antigen terjadi kedua kali, terjadi respons imun sekunder yang sering juga disebut respons anamnestic atau *booster*. Baik IgM maupun IgG cepat meningkat secara nyata dengan *lag phase* yang pendek. Puncak kadar IgM pada respons sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respon primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan dalam respon di atas disebabkan adanya sel B dan sel T *memory* akibat pemaparan yang pertama.²³

Sifat pengikatan antibodi dengan antigen juga berubah dengan waktu, yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar, dan kompleks antigen-antibodi yang terjadi juga makin lama makin stabil. Akan tetapi, antibodi yang dibentuk juga makin lama makin poliklonal sehingga makin kurang spesifik, yang berarti makin besar kemungkinan terjadi reaksi silang.²³

Perbedaan dalam respon imun primer dan sekunder, kadar antibodi yang dibentuk, lamanya *lag phase* dan lain-lain sangat bergantung pada jenis, dosis dan cara masuk antigen, serta sensitivitas teknik yang digunakan untuk mengukur antibodi.²³

Pembentukan antibodi tidak berlangsung tanpa batas, ada mekanisme kontrol yang mengendalikan dan menghentikan pembentukan antibodi berlebihan. Beberapa di antara mekanisme kontrol itu adalah berkurangnya kadar antigen, pengaturan oleh idiotip dan penekanan oleh sel T penekan.²³

C. Kerangka Teori

