

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. IMUNOLOGI DASAR

Tubuh manusia memiliki suatu sistem pertahanan terhadap bahan –bahan asing dan unsur-unsur patogen, misalnya bakteri, virus, fungus, protozoa, dan parasit. Komponen-komponen sistem imun terdapat dalam jaringan limforetikuler yang letaknya tersebar diseluruh tubuh misalnya di sumsum tulang, kelenjar limfe, limpa, tymus. sistem saluran nafas, saluran cerna, dan organ-organ lain. Sistem imun dapat membedakan zat asing (*non self*) dari zat yang berasal dari tubuh sendiri (*self*)<sup>(6)</sup>.

Respon imun seseorang terhadap unsur-unsur patogen sangat bergantung pada kemampuan sistem imun untuk mengenal molekul-molekul asing atau antigen yang terdapat pada permukaan unsur patogen dan kemampuan untuk melakukan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan antigen<sup>(6)</sup> Respon imun diperlukan dalam tiga hal yaitu, pertahanan (*defense*), keseimbangan (*homeostasis*), dan pengawasan (*surveillance*). Sebagai pertahanan ditujukan terhadap mikroorganisme, sebagai homeostasis untuk eliminasi komponen-komponen tubuh yang sudah tua, dan sebagai pengawasan dibutuhkan untuk menghancurkan sel-sel yang bermutasi terutama yang menjadi ganas<sup>(10,11)</sup>.

Bila sistem imun terpapar pada zat yang dianggap asing, maka ada dua jenis respon imun yang mungkin terjadi, yaitu:

### 1. Respon imun non spesifik (alami)

Merupakan pertahanan tubuh terdepan terhadap serangan berbagai substansi asing tanpa memerlukan pengenalan terlebih dahulu. Tidak ada diskriminasi terhadap substansi asing, dan tidak membentuk sel memori <sup>(6,10)</sup>.

Respon imun non spesifik antara lain terdiri dari:

- Pertahanan fisik atau mekanik berupa kulit, selaput mukosa, sili, refleks batuk dan bersin yang akan mencegah masuknya berbagai kuman patogen kedalam tubuh.
- Pertahanan seluler berupa fagosit PMN, makrofag <sup>(10)</sup>
- Pertahanan humoral, berupa antara lain
  - Komplemen, berperan meningkatkan fagosititas dan mempermudah destruksi bakteri dan parasit.
  - Interferon, suatu glikoprotein yang dihasilkan oleh berbagai sel tubuh berinti, dan dilepas sebagai respon terhadap infeksi virus.
  - *Chain Reactive Protein* (CRP), dapat mengikat berbagai molekul pada permukaan bakteri dan jamur sehingga mempermudah fungsi fagositosis <sup>(10)</sup>.
- Pertahanan biokimiawi, yaitu berupa pH asam lambung, lisosim dalam keringat, ludah, air mata, air susu, bahan yang diekskresi

mukosa saluran nafas dan telinga, dapat berperan sebagai pertahanan tubuh<sup>(10,12)</sup>.

## 2. Respon imun spesifik

Respon ini mempunyai kemampuan untuk mengenal substansi asing secara spesifik. Ciri khas system ini adalah adanya spesifitas, terbentuknya sel memori, dan mampu membedakan *self* dan *non self*<sup>(6)</sup>. Sistem ini dimulai dari aktivitas makrofag atau sel-sel yang tergolong *antigen presenting cell* (APC) lainnya dan sel-sel lain yang terinfeksi mikroba yang memproses antigen sedemikian rupa, sehingga dapat mempresentasikan molekul MHC (*major histocompatibility complex*) yang sesuai ke permukaan sel sehingga dapat dikenali oleh sel-sel imunokompeten yang lain. Interaksi antara kelompok antigen MHC dengan reseptor dari sel-sel imunokompeten akan berakibat terjadinya rangsangan terhadap sel-sel imunokompeten tersebut sehingga akan berproliferasi, berdiferensiasi atau melepas sitokin yang kemudian akan mempengaruhi sel-sel imunokompeten yang lain lagi<sup>(13)</sup>.

Respon imun spesifik terdiri atas dua golongan yaitu: respon imun seluler dan respon humoral. Pada respon imun seluler yang berperan penting adalah sel limfosit T yang fungsinya mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus, rejeksi jaringan transplan dan mikroorganisme intrasel, serta dapat mengaktifkan makrofag. Dalam respon imun humoral yang berperan penting adalah limfosit B yang dapat membentuk antibodi

tubuh. Interaksi antara respon imun seluler dan humoral antara lain *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) oleh karena sitolisis baru terjadi bila dibantu oleh antibodi<sup>(6)</sup>. Pada kenyataannya dalam menghadapi mikroorganisme kedua jenis respon imun (spesifik dan non spesifik) tersebut saling meningkatkan efektivitas dan bahwa respon imun yang terjadi sebenarnya merupakan interaksi antara satu komponen dengan komponen lain yang terdapat dalam sistem imun<sup>(6)</sup>.

## B. NETROFIL

Netrofil adalah lekosit *polimorfonuklear* merupakan 70 % dari total jumlah lekosit dalam sirkulasi<sup>(10,11)</sup>. Bersama-sama dengan makrofag, netrofil merupakan garis pertahanan terdepan dari system imun non spesifik setelah kulit dan mukosa<sup>(1,6)</sup>. Netrofil merupakan granulosit karena dalam sitoplasmanya terdapat yang bereaksi baik dengan zat warna asam maupun basa, berwarna merah jambu, memiliki inti yang khas padat terdiri atas sitoplasma pucat antara dua sampai lima lobus yang dihubungkan oleh benang tipis. Granula pada netrofil berisi sel-sel perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat menyulut reaksi inflamasi bila dilepaskan<sup>(3)</sup>. Ada tiga macam granula netrofil yaitu granula primer, sekunder, dan tersier. Granula primer merupakan granula azurofilik yang mengandung mieloperoksidase, lisosom, dan sejumlah protein bermuatan positif (kationik). Granula sekunder mengandung laktoferin, lisosom, dan protein pengikat B-12, sedangkan granula tersier

mengandung lisosom dan hidrolase asam. Granula ini penting sekali dalam proses pembunuhan bakteri dan reaksi imunologik yang lain<sup>(6)</sup>. Sel ini disebut polimorfonuklear karena bentuk intinya bermacam-macam<sup>(14)</sup>. Netrofil berasal dari sel induk mieloid, berkembang dalam sumsum tulang selama dua minggu kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi melalui berbagai fase yaitu, fase *myeloblas*, *promyeloblas*, *myelosit*, *metamyelosit*, sel batang dan segmen. Berada dalam sirkulasi kurang dari 48 jam sebelum akhirnya bermigrasi kedalam jaringan dan kemudian mati dalam beberapa hari<sup>(4,15)</sup>.

Netrofil yang mendapat perlakuan biasanya mengalami perubahan morfologi, metabolisme dan fungsi yang berbeda jika dibandingkan dengan netrofil yang tidak mendapat perlakuan. Netrofil yang demikian disebut netrofil yang diaktifkan. Netrofil yang aktif mempunyai beberapa kelebihan. Perubahan morfologi yang terjadi adalah ukuran bertambah besar, membran bergerigi, peningkatan formasi pseudopodia, peningkatan jumlah vesikula pinositik, juga bertambah jumlah dan ukuran granula sitoplasma serta mempunyai lebih banyak lisosom yang berisi enzim-enzim hemolitik.

Sebagai upaya pertahanan tubuh netrofil dapat melakukan proses fagositosis, reaksi enzimatik didalam sel, dan pelepasan enzim kedalam lingkungan *ekstraseluler*. Proses fagositosis oleh PMN berjalan secara bertahap dan terkoordinasi yang meliputi :

### 1. Pergerakan atau kemotaksis

Ada tiga fenomena yang terlibat dalam gerakan sel, yaitu, motilitas, lokomosi, dan kemotaksis. Motilitas berkenaan dengan sel-sel yang bergerak, lokomosi berkenaan dengan gerakan dari satu tempat ke tempat lain, dan kemotaksis berkenaan dengan gerakan satu arah ke arah daya tarik kemoatraktan. Netrofil berespon pada sekurang-kurangnya tiga macam rangsangan kemotaktik yang berasal dari sistem komponen komplemen, protein bakteri, dan dari substansi yang dilepaskan oleh sel-sel yang melakukan fagositosis dan jaringan yang mengalami trauma <sup>(11)</sup>.

### 2. Perlekatan (*adhesi*)

Netrofil melekat pada imunoglobulin sebagai antibody spesifik yang terikat antigen. Perlekatan ini sangat tergantung pada sifat-sifat permukaan partikel yang akan difagosit <sup>(11)</sup>.

### 3. Reseptor permukaan (pengenalan)

Diduga 75-90% netrofil dalam darah perifer memiliki reseptor untuk factor igG pada permukaannya. Akibatnya ikatan dengan netrofil yang berkaitan dengan imunoglobulin tergantung pada integritasnya dengan factor dari imunoglobulin tersebut. Ikatani ini akan lebih kuat jika imunoglobulin dalam keadaan agregat ataupun imunoglobulin yang terikat antigen. Selain reseptor untuk factor tersebut terdapat pula reseptor untuk untuk komponen C3b. Diduga lebih dari 90% sel netrofil memiliki reseptor untuk C3b <sup>(15)</sup>.

#### 4. Penelanan (*ingesti*)

Setelah fase perlekatan permukaan netrofil pada kompleks imun sel dirangsang untuk memfagosit partikel dengan proses invaginasi partikel dimasukkan ke dalam sitoplasma dan ditutup dalam vakuola (fagosom). Selanjutnya granula-granula lisosom masuk bersama dengan fagosom dan berdifusi menjadi fagolisosom.

#### 5. Degranulasi

Granula-granula lisosom pecah, melepaskan isi enzimatiknya ke dalam vakuola dan bercampur dengan partikel-partikel yang diingesti, dimana mereka dapat mendigesti partikel yang telah difagosit tersebut<sup>(11)</sup>.

#### 6. Pembunuhan (*killing*)

Mekanisme fungsional pembunuhan intrasel dalam netrofil dapat melalui mekanisme oksidatif seperti pembentukan *anion superoksida* ( $O_2^-$ ) dan pelepasan  $H_2O_2$  atau melalui mekanisme non oksidatif (misalnya pengaktifan enzim hidrolisis) dan memproduksi *Nitrit Oksida* (NO)<sup>(17)</sup>.

### C. NETROPENI

Keadaan netropeni menurut WHO adalah keadaan dimana jumlah netrofil dalam darah berdasarkan ANC (absolute neutrophile count) kurang dari  $2000/mm^3$ . Keadaan ini dapat bersifat ringan, sedang, maupun berat. Dikatakan netropeni ringan apabila ANC  $>1000/mm^3$  dan  $< 1500/mm^3$ , dikatakan sedang jika ANC  $> 500/mm^3$  dan  $< 1000/mm^3$ , dan akan dikatakan berat jika ANC  $< 500/mm^3$ <sup>(19)</sup>.

Netropeni dapat terjadi karena antara lain

- Bawaan (kongenital), seperti:
  - Netropeni kongenital berat (Kostman syndrome)
  - Netropeni siklik
  - Netropeni kronik idiopatik berat
  - Netropeni kronik jinak pada anak
  - Schwachman syndrome
  - Dyskeratosis kongenital, dan lain-lain.
  
- Dapatan (akuisita)
  - Infeksi

Beberapa bahan infeksius dapat menyebabkan penurunan mieloid, meningkatkan destruksi netrofil, mengaktifasi sitokin yang menyebabkan berkurangnya jumlah netrofil darah tepi, seperti virus influenza A dan B, virus cacar, HIV, dan keadaan sepsis pada neonatal.
  - Obat-obatan

Obat-obatan dapat menyebabkan netropeni melalui beberapa mekanisme, antara lain adanya reaksi idiosinkrasi seperti phenotiazin, reaksi hipersensitivitas seperti penobarbital dan penitoin. Obat-obatan anti kanker dan immunosupresan seperti siklofsamid, metrotreksat dan lain-lain juga dapat menyebabkan netropeni.
  - Netropeni autoimun

- Infiltrasi pada sum-sum tulang, misalnya pada leukemia, metastasis limfoma, rhabdomiosarkoma, sarcoma Ewing, mielofibrosis, dan osteopetrosis.
- Mielopoiesis yang tidak efektif, misalnya karena defisiensi B<sub>12</sub> dan asam folat, anoreksia, marasmus.
- Toksisitas pada sum-sum tulang, misalnya karena kemoterapi<sup>(20)</sup>.

## D. CANDIDA ALBICANS

### 1. Morfologi dan klasifikasi *C. Albicans*

Pada sediaan hapus eksudat *Candida* tampak sebagai ragi lonjong, bertunas, gram-positif, berukuran 2-3x4-6 µm, dan sel-sel bertunas, gram-positif, yang memanjang menyerupai hifa (*pseudohifa*). Pada biakan di agar Sabouraud yang dieramkan pada suhu kamar, berbentuk koloni-koloni lunak berwarna coklat yang mempunyai bau seperti ragi. Pertumbuhan dipermukaan terdiri atas sel-sel bertunas lonjong sedangkan dibawah permukaan terdiri atas *pseudomiselium*<sup>(3)</sup>. *C. albicans* termasuk yeast dimorfik, yang berarti organisme ini terdapat dalam bentuk ovoid, hifa berfilamen dan pseudohifa. Sel yeast tunggal atau blastospora membelah diri dengan *budding* (bertunas). Hifa tumbuh dari blastospora melalui pembentukan *germ tube* <sup>(24)</sup>. Bentuk yeast merupakan bentuk yang non invasi sedangkan

bentuk hifa bersifat invasif sehingga dapat melakukan penetrasi pada selaput mukosa.

Dinding sel terutama terdiri atas karbohidrat yang terdapat dalam  $\beta$ -glucan, mannan dan khitin serta sejumlah kecil protein dan lemak.  $\beta$ -glucan merupakan komponen utama pembentuk dinding sel sedangkan polisakarida mannan merupakan komponen antigen yang utama. Pada *C. albicans* terdapat pula fuzzy coat yang mengandung lapisan fibriliar. Fuzzy coat ini penting dalam menentukan virulensi dengan cara mempengaruhi perlekatan dan fagositosis.

## 2. Candidiasis pada pasien dengan imunodefisiensi.

*C. albicans* merupakan komensal pada rongga mulut dan traktus gastrointestinal yang jarang menimbulkan penyakit pada individu yang normal. Namun pada keadaan ketidakseimbangan antara sistem imun dan mikroorganismenya seperti adanya perubahan pada bakteri flora normal atau menurunnya sistem imun host, *C. albicans* dapat menyebabkan infeksi pada tubuh host. Manifestasi klinik candidiasis dapat dibagi menjadi *superficial* (mukosa) dan *candidiasis disseminata* (sistemik).

### a. Candidiasis superficial

Candidiasis superficial dapat menyebabkan kematian. Faktor resiko dari penyakit ini antara lain mukosistis kemoterapi, penggunaan antibiotika spektrum luas, diabetes mellitus, AIDS, dan glukokortikoid. Yang termasuk dalam candidiasis superficial

adalah candidiasis pada esophagus, traktus respiratorius dan kandung kemih.

b. Candidiasis sistemik akut

Merupakan infeksi candida yang paling serius dengan manifestasi klinik yang bervariasi pada pasien dengan imunodefisiensi. Penyakit ini ditandai dengan demam mendadak yang berhubungan dengan lesi kulit dan fungemia, menggigil dan hipotensi. Tetapi pada beberapa kasus ditemukan manifestasi klinik yang tidak dapat dijelaskan. Infeksi sekunder penyakit ini dapat menyerang hati, limpa, ginjal, paru-paru, mata, otak, tulang dan persendian. **Kelompok resiko tinggi terkena penyakit ini adalah adalah pasien dengan keganasan hematologi, pasien dnegan kemoterapi anti kanker, dan penerima transplantasi organ.**

c. Candidiasis sitemik kronik

Penyakit ini muncul setelah lebih dari beberapa bulan yang ditandai dengan kelemahan progresif. **Penyakit ini merupakan masalah serius pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang pada penderita leukemia akut.** Infeksi ini dimulai saat keadaan netropeni berkepanjangan yang ditandai dengan demam yang tidak diketahui penyebabnya. Demam ini tetap ada meskipun telah terjadi perbaikan pada status hematologik dan jumlah netrofil telah kembali normal. Biasanya pasien mengeluh

anoreksia dan nyeri perut. Pada penyakit ini didapatkan multiple abses pada hati, lien dan ginjal.

d. Candidiasis mukokutan kronik (CMC)

Penyakit ini merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan infeksi kronik *C. albicans* pada kulit, kuku, dan mukosa membran, kadang-kadang dikombinasikan dengan endokrinopati. CMC ini berhubungan dengan penurunan sel T dependent pada imunitas seluler.

### 3. Faktor penentu patogenitas *C.albicans*

- Spesies

Genus kandida mempunyai 200 spesies, 15 spesies dilaporkan dapat menyebabkan proses patogen pada manusia, diantaranya yang paling patogen adalah *C. albicans*, kemudian *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, dan lain-lain.

- Daya lekat

Bentuk hifa dapat melekat lebih kuat dari pada bentuk *germtube*, sedangkan bentuk *germtube* melekat lebih kuat daripada sel ragi. Bagian terpenting untuk perlekatan adalah suatu glikoprotein permukaan yaitu *mannoprotein*<sup>(25)</sup>. Daya lekat dipengaruhi pula tingkat hidrofobisitas permukaan sel yang bergantung pada suhu lingkungan. Pada suhu lingkungan 24°C. *C. albicans* akan bersifat hidrofobik dan cenderung lebih mudah

melekat pada berbagai organ, sedangkan pada suhu 37°C akan bersifat hidrofilik yang daya lekatnya lebih rendah.

- Dimorfisme

*C. albicans* merupakan jamur dimorfik yang mampu tumbuh dalam kultur sebagai blastospora (bentuk ragi) dan sebagai pseudo hifa atau hifa semu. Perubahan bentuk dari blastospora menjadi hifa dimulai dengan pembentukan *germtube* yang akhirnya menjadi miselium. Perubahan ini mudah terjadi pada suhu 37°C daripada 25°C dan juga dirangsang oleh defisiensi seng. Pendapat umum adalah bentuk blastospora dianggap sebagai bentuk saproba dan bila tampak hifa maka jamur dianggap patogen yang dapat menginvasi jaringan<sup>(4)</sup>. Menurut Rippon, bentuk blastospora diperlukan untuk memulaimsuatu lesi jaringan. Sesudah terjadi lesi baru dibentuk hifa yang melakukan invasi<sup>(5)</sup>.

- Toksin

Toksin yang dihasilkan *C. albicans* dibagi menjadi dua golongan, yaitu yang mempunyai berat molekul (BM) tinggi dan BM rendah. Toksin dengan BM tinggi antara lain glikoprotein dan kanditoksin. Toksin glikoprotein, khususnya mannoprotein, sangat berperan sebagai adhesin dalam proses kolonisasi jamur dan menghambat penempelan netrofil pada hifa hidup serta mengganggu fungsi netrofil lainnya (selain penempelan)<sup>(5)</sup>. Kanditoksin merupakan protein intraseluler dan bersifat asam,

memiliki berbagai aktivitas antara lain sitotoksik, farmakologik, imunologik, enzimatik, dan aktivitas meningkatkan infeksi. Sifat toksin akan hilang bila dilakukan denaturasi dengan cara pemanasan<sup>(11pb)</sup>. Toksin dengan BM rendah dapat menimbulkan syok, bahkan kematian<sup>(5)</sup>.

- Enzim

*C.albicans* dapat menghasilkan dua jenis utama enzim, yaitu *proteinase* dan *fosfolipase*<sup>(5)</sup>. Enzim *proteinase* berfungsi menghidrolisis ikatan peptida dan berperan langsung pada infeksi awal di stratum korneum. Enzim fosfolipase terdiri dari tiga jenis (A, B, C) dan berfungsi menghidrolisis fosfogliserida, sedangkan *lisofosfolipase* berfungsi menghidrolisis *lisofosfogliserida*. Enzim ini terutama berperan dalam proses invasi jamur dibandingkan dengan fungsinya dalam mengatur pertumbuhan jamur dan pembentukan membran sel, namun dalam hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut<sup>(5)</sup>.

#### 4. Respon imun terhadap *C.albicans*

- Respon imun non spesifik

Kulit dan membran mukosa merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi *C. albicans*. Koloni bakteri merupakan sebagai flora normal pada kulit dan mukosa mencegah adhesi dan pertumbuhan berlebihan dari *C. albicans*. Sehingga penggunaan antibiotik spektrum luas memungkinkan

pertumbuhan berlebihan candida pada membran mukosa yang bisa menimbulkan infeksi lokal maupun sistemik. Sedangkan kerusakan pada pertahanan pertama tersebut, baik pada mukosa mulut maupun mukosa saluran pencernaan, bisa menyebabkan invasi candida dimana mereka memasuki pertahanan tubuh kedua yang terdiri dari sistem imun humoral dan seluler.

Telah terbukti bahwa netrofil (fagosit polimorfonuklear) dan makrofag (fagosit mononuclear) memiliki peran terpenting dalam mengatasi Candidiasis yang sistemik (diseminata). Pada percobaan in vivo, hewan yang sebelumnya diberi perlakuan untuk menurunkan jumlah fagosit PMN lebih mudah terkena Candidiasis sistemik.

#### Mekanisme pertahanan granulosit terhadap *C.albicans*

Sel ragi merupakan bentuk yang siap difagosit oleh granulosit<sup>(5)</sup>. Sedangkan pseudohifa, karena ukurannya, sulit. Setiap granulosit mampu memfagosit 10 sel ragi<sup>(5)</sup>. Aktivitas fagositosis meningkat dengan adanya antibodi dan komplemen.

Aktivitas kandidisidal netrofil membutuhkan mekanisme oksidatif yang melibatkan system *mieloperoksidase* (MPO)-*hidrogen peroksida-halida* yang memegang peranan utama dalam *intracelllular killing*. Pada umumnya, *intracelllular killing* kurang efisien dan sel ragi yang tidak terbunuh akan

bergerminasi dan menembus dinding sel. *Lysosomal cationic protein* dan *lactoferrin* yang berasal dari granul spesifik berperan pada aktivitas kandidasidal netrofil tapi peranan langsungnya belum jelas<sup>(5)</sup>.

Mekanisme lain antikandida netrofil adalah sekresi *tumor nekrosis factor* (TNF), *calprotectin*, dan *defensin*. *Calprotectin*, adalah suatu protein sitoplasma yang dilepaskan oleh netrofil mati yang menghambat pertumbuhan jamur melalui kompetisi dengan seng<sup>(10)</sup>. Sedangkan *defensin* adalah peptida antimikrobia kecil yang merupakan 30% sampai 50% *azurophil granule protein* dalam netrofil manusia<sup>(5)</sup>.

Aktivitas antikandida PMN juga dapat ditingkatkan dengan oleh *interferon- $\gamma$*  dan terdapat efek sinergis kedua sitokin tersebut pada dosis rendah, sehingga berguna untuk melindungi pejamu yang rawan imun terhadap infeksi oportunistik.

Granulosit dapat juga membunuh elemen miselium kandida dan kemampuan untuk mengikat dan membentuk oksidan mikrobisidal diperkuat oleh opsonin serum. Elemen hifa yang masih tersebut setelah fagositosis oleh granulosit selanjutnya mengalami *germination* menjadi sasaran granulosit yang lain belum kontak dengan organisme. Bentuk kerjasama ini dapat meningkatkan efisiensi granulosit dengan adanya

sebuah fokus tunggal penyerangan pada ragi yang sedang bergerminasi<sup>(5)</sup>.

- **Respon imun spesifik**

Respon imun spesifik terhadap *C. albicans* diperantarai oleh limfosit T helper 1 tipe CD 4+ yang apabila diinkubasi dengan *C. albicans* secara invitro mampu memproduksi *interferon gamma* yang dapat mengaktivasi makrofag. Imunitas spesifik seluler hanya dapat membantu sebatas pada tahap akhir candidiasis sistemik, setelah sistem imun non spesifik melawan sebagian besar dari *C albicans*. Sebaliknya, imunitas spesifik seluler melalui sel T memegang peranan terpenting melawan infeksi *C. albicans* superficial<sup>(2)</sup>.

## E. SIKLOFOSFAMID (CYCLOPHOSPHAMIDE)

Efek immunosupresi dapat dicapai dengan salah satu cara sebagai berikut : (1) menghambat proses fagositosis dan pengolahan Ag menjadi Ag imunogenik oleh makrofag; (2) menghambat pengenalan Ag oleh sel limfoid imunokompeten; (3) merusak sel limfoid imunokompeten; (4) menekan diferensiasi dan proliferasi sel imunokompeten, sehingga tidak terbentuk sel plasma penghasil Ab, atau sel T yang tersensitisasi untuk respon imun seluler; (5) menghentikan produksi Ab oleh sel plasma, serta melenyapkan sel T yang tersensitisasi yang telah terbentuk<sup>(8)</sup>. Salah satu immunosupresan yang telah banyak digunakan sampai kini adalah siklofosfamid.

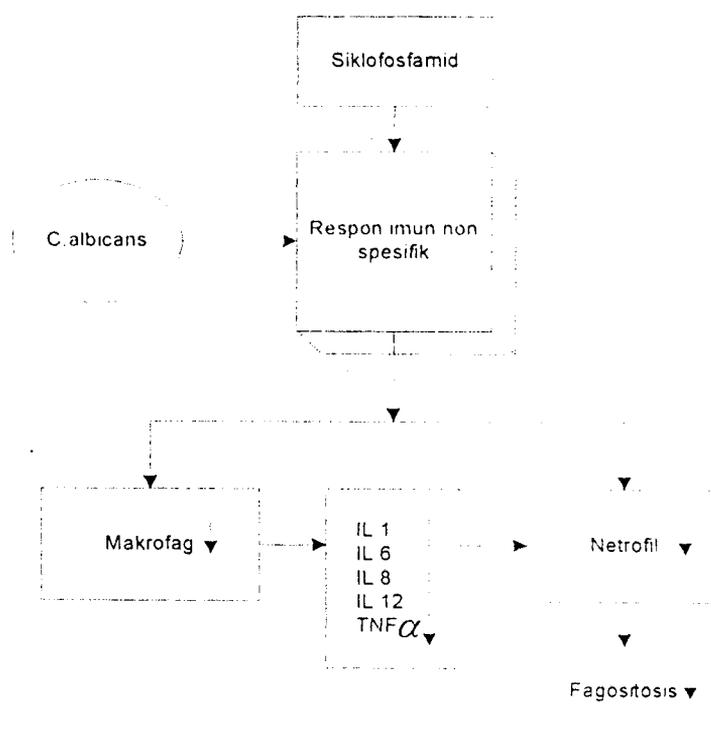
Siklofosfamida merupakan *alkylating agent* yang merusak DNA dan mencegah replikasi sel. Sasaran utamanya adalah limfosit dan merupakan bahan poten yang mencegah respon antibodi, tetapi hanya sedikit menunjukkan efek terhadap fagosit. Dalam eksperimen, siklofosfamida mencegah sel B membentuk reseptor<sup>(2)</sup>.

Siklofosfamida (pada dosis yang tinggi) terbukti mempunyai pengaruh yang besar pada hampir tiap – tiap segi respon imun selular dan humoral<sup>(8)</sup>. Secara umum, siklofosfamida mengurangi respon imun humoral dan meningkatkan respon imun selular. Efek immunosupresif dapat diperoleh bila diberikan sebelum maupun sesudah berlangsungnya stimulasi Ag, tetapi efek ini terkuat pada pemberian beberapa hari setelah stimulasi Ag berlangsung. Bila diberikan sebelum Ag masuk, siklofosfamida menginaktivasi sel prekursor dan menurunkan populasi sel B dengan jelas. Bila diberikan 1 – 2 hari sesudah Ag masuk, obat ini akan memastikan sel B yang sedang berproliferasi.

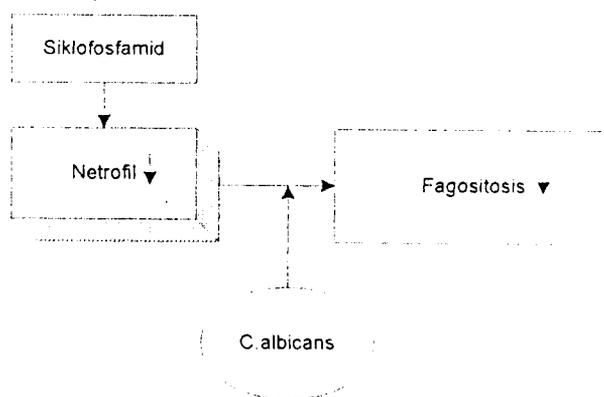
Siklofosfamida , selain pada bedah cangkok, juga digunakan pada artritis reumatoid, sindrom nefrotik (terutama pada anak) dan granulomatosis *Wegener*, penggunaannya pada penyakit lain masih perlu diteliti lebih lanjut<sup>(6)</sup>. Seperti telah disebutkan sebelumnya, salah satu komplikasi yang paling penting pengobatan dengan agen sitotoksik seperti siklofosfamida adalah bertambahnya resiko infeksi, yang biasanya dihubungkan secara langsung dengan neutropenia<sup>(1)</sup>. Pengaruh immunosupresif siklofosfamida yang baik akan nyata bila

diberikan dengan dosis berkisar antara 1,5 – 3 g/kg Bb perhari<sup>(6,8)</sup>. Bila menggunakan cara pengobatan dengan dosis pemberian tersebut secara terus menerus dan spesifik, akan didapatkan pengurangan jumlah limfosit yang berarti kira – kira pada hari ke 14. Pada sekitar ini biasanya terjadi respon klinik yang nyata, penurunan jumlah netrofil terjadi hampir secara simultan dengan limfositopenia. Pada saat ini, penurunan yang landai jumlah lekosit tersebut harus ditentukan dan dosis obat akhirnya disesuaikan sehingga jumlah lekosit total minimal 3000/ml. Jumlah netrofil pada saat ini biasanya 1500/ml atau lebih besar, dan jumlah limfosit mungkin dapat lebih rendah. Dalam pemeliharaan terapi yang tinggi selama leukopenia, setiap upaya untuk mengurangi jumlah limfosit lebih lanjut atau menekan kemampuan fungsi sisa sel – sel lebih lanjut biasanya hanya menyebabkan penurunan tidak proporsional dengan pengurangan yang lebih besar pada jumlah netrofil daripada jumlah limfosit<sup>(3)</sup>.

## F. KERANGKA TEORI



## G. KERANGKA KONSEP



## H. HIPOTESIS

Pemberian siklofosfamid akan menurunkan fungsi fagositosis netrofil mencit *swiss* terhadap *C. albicans*.