

Brilliant Margalin | Dian Yuliartha Lestari | Yudith Yunia Kusmala  
Yoifah Rizka Wedarti | Ranette Roza | Anudya Kartika Ratri  
Dian Paramita Kartikasari | Endang Rahmawati | Zikrul Haikal  
Iswandi Erwin | Retina Yunani | Nurul Hidayah | Ardhigh Iswanda Putri  
Brian Eka Rachman | Wahyu Hendrarti | Besse Hardianti



**PENGANTAR**

# **IMUNOLOGI KANKER**

**EDITOR:**

Prof. apt. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D  
Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun

**PENGANTAR**

# IMUNOLOGI KANKER

Imunologi kanker merupakan bidang ilmu yang sangat dinamis dan terus berkembang pesat. Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi banyak kemajuan dalam bidang ini, termasuk pengembangan terapi imun yang telah menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan dalam pengobatan kanker.

Buku Imunologi kanker yang berada ditangan pembaca ini tersusun dalam 16 bab, yaitu :

- BAB 1 Sistem Imun Alami dan Mekanisme Kerjanya
- BAB 2 Sistem Imun Spesifik serta Reaksi Antigen dan Antibodi
- BAB 3 Molekul Pengenal Antigen
- BAB 4 Limfosit
- BAB 5 Imunologi Kanker : Sistem Komplemen
- BAB 6 Immunomodulator dan Sitokin
- BAB 7 Imunitas Humoral dan Seluler
- BAB 8 Respon Imun dalam Sistem Pertahanan dan Penyakit
- BAB 9 Penyakit yang Disebabkan oleh Respon Imun
- BAB 10 Antibodi Monoklonal
- BAB 11 Respon Imunologi Tubuh terhadap Tumor dan Kanker
- BAB 12 Imunoterapi
- BAB 13 Respon Imunologi pada Mukosa
- BAB 14 Penyebab dan Dampak Akibat Terjadinya Immunodefisiensi
- BAB 15 Vaksin dan Aplikasinya dalam Pencegahan Penyakit
- BAB 16 Immunoediting dan Immunosurveillance



**eureka**  
media aksara

Anggota IKAPI  
No. 225/UTE/2021

☎ 0858 5343 1992  
✉ eurekaediaaksara@gmail.com  
📍 Jl. Banjaran RT.20 RW.10  
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-151-788-3



9 786231 517883

# PENGANTAR IMUNOLOGI KANKER

Brilliant Margalin, dr.SpPK.,M.Kes  
Dian Yuliartha Lestari, dr. SpPA  
Yudith Yunia Kusmala, dr. MKes, SpPD  
Yoifah Rizka Wedarti, drg., Sp. Perio  
Ranette Roza, dr, SpN  
Anudya Kartika Ratri, dr., Sp.JP  
Dian Paramita Kartikasari, dr., Sp.JP  
Endang Rahmawati,dr. SpMK  
Zikrul Haikal, dr. Sp.BA  
Iswandi Erwin, dr.,M.Ked,SpN,FIN  
Retina Yunani, drh.,M.Kes  
Nurul Hidayah,drh.,M.Imun  
Ardhiah Iswanda Putri, dr., MKedKlin., SpDVE  
Brian Eka Rachman, dr., Sp.PD  
Dr.apr. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes  
apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc.,Ph.D



PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

## PENGANTAR IMUNOLOGI KANKER

**Penulis** : Brilliant Margalin, dr.SpPK.,M.Kes  
Dian Yuliartha Lestari, dr. SpPA  
Yudith Yunia Kusmala, dr. MKes, SpPD  
Yoifah Rizka Wedarti, drg., Sp. Perio  
Ranette Roza, dr, SpN  
Anudya Kartika Ratri, dr., Sp.JP  
Dian Paramita Kartikasari, dr., Sp.JP  
Endang Rahmawati,dr. SpMK  
Zikrul Haikal, dr. Sp.BA  
Iswandi Erwin, dr.,M.Ked,SpN,FIN  
Retina Yunani, drh.,M.Kes  
Nurul Hidayah,drh.,M.Imun  
Ardhiah Iswanda Putri, dr., MKedKlin.,  
SpDVE  
Brian Eka Rachman, dr., Sp.PD  
Dr.apr. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes  
apr. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc.,Ph.D

**Editor** : Prof. apr. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D  
Dr. apr. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm.,  
M.Imun

**Desain Sampul** : Eri Setiawan

**Tata Letak** : Meuthia Rahmi Ramadani

**ISBN** : 978-623-151-788-3

Diterbitkan oleh : EUREKA MEDIA AKSARA, NOVEMBER 2023  
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH  
NO. 225/JTE/2021

**Redaksi:**

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari  
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekaediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

**All right reserved**

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

## KATA PENGANTAR

Buku bunga rampai imunologi kanker ini disusun sebagai bahan bacaan bagi mahasiswa, peneliti, dan praktisi di bidang kesehatan yang ingin mempelajari lebih lanjut tentang bidang imunologi kanker yang sedang berkembang pesat. Buku ini berisi kumpulan tulisan dari para ahli di bidang imunologi kanker yang membahas berbagai topik, mulai dari dasar-dasar imunologi kanker hingga perkembangan penelitian terbaru di bidang ini.

Imunologi kanker adalah bidang ilmu yang mempelajari bagaimana sistem imun berperan dalam melawan kanker. Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit. Pada kanker, sistem imun tidak dapat bekerja secara optimal untuk membunuh sel-sel kanker, sehingga sel-sel kanker dapat tumbuh dan menyebar.

Imunologi kanker merupakan bidang ilmu yang sangat dinamis dan terus berkembang pesat. Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi banyak kemajuan dalam bidang ini, termasuk pengembangan terapi imun yang telah menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan dalam pengobatan kanker.

Buku Imunologi kanker yang berada ditangan pembaca ini tersusun dalam 16 bab, yaitu :

- BAB 1 Sistem Imun Alami dan Mekanisme Kerjanya
- BAB 2 Sistem Imun Spesifik serta Reaksi Antigen dan Antibodi
- BAB 3 Molekul Pengenal Antigen
- BAB 4 Limfosit
- BAB 5 Imunologi Kanker : Sistem Komplemen
- BAB 6 Immunomodulator dan Sitokin
- BAB 7 Imunitas Humoral dan Seluler
- BAB 8 Respon Imun dalam Sistem Pertahanan dan Penyakit
- BAB 9 Penyakit yang Disebabkan oleh Respon Imun
- BAB 10 Antibodi Monoklonal
- BAB 11 Respon Imunologi Tubuh terhadap Tumor dan Kanker
- BAB 12 Imunoterapi
- BAB 13 Respon Imunologi pada Mukosa

- BAB 14 Penyebab dan Dampak Akibat Terjadinya  
Imunodefisiensi
- BAB 15 Vaksin dan Aplikasinya dalam Pencegahan Penyakit
- BAB 16 Immunoediting dan Immunosurveillance

Buku bunga rampai imunologi kanker ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang komprehensif tentang bidang imunologi kanker dan perkembangan penelitian terbaru di bidang ini. Buku ini juga diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang bermanfaat bagi mahasiswa, peneliti, dan praktisi di bidang kesehatan yang ingin mempelajari lebih lanjut tentang bidang imunologi kanker.

Sangat besar harapan penulis semoga buku ini bermanfaat.

Sidoarjo, 24 Oktober 2023

Tim Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>BAB 1 SISTEM IMUN ALAMI DAN MEKANISME</b>	
<b>KERJANYA.....</b>	<b>1</b>
A. Pendahuluan.....	1
B. Sistem Imun Alami.....	2
DAFTAR PUSTAKA.....	11
<b>BAB 2 SISTEM IMUN SPESIFIK SERTA REAKSI ANTIGEN DAN ANTIBODI.....</b>	<b>13</b>
A. Pendahuluan.....	13
B. Sistem Imun Seluler .....	14
C. Sistem Imun Humoral.....	16
D. <i>Antigen Presenting Cell (APC)</i> .....	19
E. Reaksi Antigen dan Antibodi.....	20
DAFTAR PUSTAKA.....	24
<b>BAB 3 MOLEKUL PENGENAL ANTIGEN .....</b>	<b>25</b>
A. Pendahuluan.....	25
B. Sel Penyaji Antigen .....	25
C. Molekul Kompleks Histokompatibilitas Mayor (MHC).....	27
D. Disregulasi Ekspresi MHC pada Kanker .....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	35
<b>BAB 4 LIMFOSIT.....</b>	<b>38</b>
A. Pendahuluan.....	38
B. Sel B .....	40
C. Sel T .....	45
D. Peran Limfosit Pada Penyakit Degeneratif .....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	56
<b>BAB 5 IMUNOLOGI KANKER : SISTEM KOMPLEMEN.....</b>	<b>63</b>
A. Sistem Komplemen dalam Sistem Biologi Tumor .....	64
B. Hubungan Sistem Komplemen terhadap Karsinogenesis.....	66
C. Kanker sebagai Penyebab dari Aktivasi Komplemen..	73
D. Penghambat Komplemen dan Prognostik Analisis terhadap Kanker.....	77



E. Aspek Terapeutik.....	78
F. Sistem Komplemen dalam Merespon Terapi Sitotoksik .....	79
DAFTAR PUSTAKA .....	85
<b>BAB 6 IMMUNOMODULATOR DAN SITOKIN .....</b>	<b>88</b>
A. Pendahuluan .....	88
B. Definisi Immunomodulator.....	89
C. Jenis-Jenis Immunomodulator .....	92
D. Sitokin .....	97
E. Immunoterapi Kanker .....	108
DAFTAR PUSTAKA .....	110
<b>BAB 7 IMUNITAS HUMORAL DAN SELULER.....</b>	<b>114</b>
A. Pendahuluan .....	114
B. Imunitas Humoral.....	114
C. Imunitas Seluler .....	118
D. Respon Imun Terhadap Tumor .....	123
DAFTAR PUSTAKA .....	125
<b>BAB 8 RESPON IMUN DALAM SISTEM PERTAHANAN DAN PENYAKIT .....</b>	<b>128</b>
A. Pendahuluan .....	128
B. Sistem Kekebalan Tubuh dan Peran Utamanya dalam Kanker.....	128
C. Respon Imun Terhadap Kanker .....	135
D. Interaksi Antara Kanker dan Sistem Kekebalan Bawaan.....	138
DAFTAR PUSTAKA .....	143
<b>BAB 9 PENYAKIT YANG DISEBABKAN OLEH RESPON IMUN .....</b>	<b>145</b>
A. Pendahuluan .....	145
B. Immunodefisiensi.....	146
C. <i>Overactive Immune System</i> .....	148
D. Autoimun .....	157
DAFTAR PUSTAKA .....	162
<b>BAB 10 ANTIBODI MONOKLONAL .....</b>	<b>166</b>
A. Pendahuluan .....	166
B. Definisi.....	167
C. Mekanisme Kerja Antibodi Monoklonal.....	168

D. Jenis Antibodi Monoklonal.....	169
E. Manufaktur Antibodi Monoklonal .....	171
F. Pemanfaatan Antibodi Monoklonal .....	174
G. Simpulan .....	187
DAFTAR PUSTAKA.....	188
<b>BAB 11 RESPON IMUNOLOGI TUBUH TERHADAP TUMOR DAN KANKER .....</b>	<b>190</b>
A. Perbedaan Tumor dan Jaringan Normal.....	190
B. Toleransi Kekebalan (Immune Tolerance) dan Penghindaran Kekebalan (Immune Evasion) pada Tumor.....	192
C. Karakteristik Immunologis Lingkungan Mikro Tumor	196
D. Respon Imun Bawaan ( <i>Innate</i> ) dan Adaptif Pada Tumor.....	198
DAFTAR PUSTAKA.....	201
<b>BAB 12 IMUNOTERAPI.....</b>	<b>204</b>
A. Pendahuluan.....	204
B. Imunoterapi Sitokin .....	205
C. Imunoterapi Seluler.....	207
D. Imunoterapi Humoral Antibodi Monoklonal.....	208
E. Keterbatasan Imunoterapi pada Kanker .....	213
DAFTAR PUSTAKA.....	214
<b>BAB 13 RESPON IMUNOLOGI PADA MUKOSA .....</b>	<b>216</b>
A. Pendahuluan.....	216
B. Komponen Sistem Imun Mukosa.....	217
C. Barrier Mukosa .....	220
D. Fungsi Barrier Mukosa.....	221
E. Translokasi Patogen .....	224
F. Mikrobom Mukosa.....	225
G. Aplikasi pada Vaksinasi .....	227
H. Penelitian Terkait Imunitas pada Mukosa .....	228
I. Ringkasan.....	230
DAFTAR PUSTAKA.....	231
<b>BAB 14 PENYEBAB DAN DAMPAK AKIBAT TERJADINYA IMUNODEFISIENSI.....</b>	<b>234</b>
A. Pendahuluan.....	234
B. Penyebab Imunodefisiensi.....	235

C. Dampak Immunodefisiensi .....	239
D. Immunodefisiensi dan Kanker .....	240
E. Kesimpulan.....	246
DAFTAR PUSTAKA .....	247
<b>BAB 15 VAKSIN DAN APLIKASINYADALAM PENCEGAHAN PENYAKIT .....</b>	<b>251</b>
A. Pendahuluan .....	251
B. Defenisi, Fungsi dan Klasifikasi Vaksin.....	253
C. Mekanisme Kerja Vaksin.....	258
D. Komposisi dan Bentuk Sediaan Vaksin .....	260
E. Aplikasi Vaksin Terhadap Penyakit.....	262
F. Vaksin Kanker .....	263
G. Efek Samping Vaksin.....	270
DAFTAR PUSTAKA .....	272
<b>BAB 16 IMMUNOEDITING DAN IMMUNOSURVEILLANCE .....</b>	<b>273</b>
A. Pendahuluan .....	273
B. Konsep Imunoediting .....	276
C. Konsep Imunosurveilans .....	279
DAFTAR PUSTAKA .....	284
<b>TENTANG PENULIS .....</b>	<b>286</b>



## PENGANTAR IMUNOLOGI KANKER

Brilliant Margalin, dr.SpPK.,M.Kes  
Dian Yuliartha Lestari, dr. SpPA  
Yudith Yunia Kusmala, dr. MKes, SpPD  
Yoifah Rizka Wedarti, drg., Sp. Perio  
Ranette Roza, dr, SpN  
Anudya Kartika Ratri, dr., Sp.JP  
Dian Paramita Kartikasari, dr., Sp.JP  
Endang Rahmawati, dr. SpMK  
Zikrul Haikal, dr., Sp.BA OK  
Iswandi Erwin, dr.,M.Ked,SpN,FIN  
Retina Yunani, drh.,M.Kes  
Nurul Hidayah, drh.,M.Imun  
Ardhiah Iswanda Putri, dr., MKedKlin., SpDVE  
Brian Eka Rachman, dr., Sp.PD  
Dr.apr. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes  
apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc.,Ph.D



# BAB

# 1

## SISTEM IMUN ALAMI DAN MEKANISME KERJANYA

**dr. Brilliant Margalin SpPK., M.Kes**

### **A. Pendahuluan**

Paradigma teori Nonsel-Infeksius dari Charles Janeway dan Teori Danger-Bahaya oleh Polly Matzinger meningkatkan pemahaman mengenai aktivasi sistem imun (Pradeu and Cooper, 2012). Sistem imun sebagai gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam pertahanan tubuh tidak hanya berespon terhadap adanya nonself eksogenus namun juga terhadap adanya danger endogenus (Denning et al., 2019). Paradigma ini membuka pandangan baru mengenai peran aktivasi sistem imun pada kasus autoimun, kanker, transplantasi, alergi dan kasus lain non infeksius (Pacheco-Tena and Gonzalez-Chavez, 2015).

Berbagai patogen eksogenous mengekspresikan PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) yang dikenali oleh sistem imun sebagai nonself yang dapat membahayakan tubuh. Contoh dari beberapa PAMP adalah toksin yang dikeluarkan oleh bakteri, komponen lipopolisakarida (LPS) dari dinding bakteri gram negative, komponen peptidoglikan dari dinding bakteri gram negatif, komponen arabinomannan dari dinding M.tuberculosis, komponen asam nukleat DNA atau RNA dari virus dan komponen lainnya (Li and Wu, 2021). Kerusakan sel dari dalam tubuh mengeluarkan molekul DAMP (Damage Associated Molecular Pattern) yang dikenali oleh sistem imun sebagai sinyal bahaya danger. Beberapa contoh dari DAMP

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2014) *Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System*, Immunologi Dasar Abbas Fungsi dan Kelainan Sistem Imun.
- Alvarez-Breckenridge, C.A. et al. (2012) 'Deciphering the multifaceted relationship between oncolytic viruses and natural killer cells', *Advances in Virology*, 2012(January). Available at: <https://doi.org/10.1155/2012/702839>.
- Denning, N.L. et al. (2019) 'Damps and nets in sepsis', *Frontiers in Immunology*, 10(OCT), pp. 1-15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>.
- Dunkelberger, J.R. and Song, W.C. (2010) 'Complement and its role in innate and adaptive immune responses', *Cell Research*, 20(1), pp. 34-50. Available at: <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>.
- Islam, R. et al. (2021) 'Enhancing a natural killer: Modification of nk cells for cancer immunotherapy', *Cells*, 10(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/cells10051058>.
- Li, D. and Wu, M. (2021) 'Pattern recognition receptors in health and diseases', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), pp. 1-24. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>.
- Pacheco-Tena, C. and Gonzalez-Chavez, S.A. (2015) 'The danger model approach to the pathogenesis of the rheumatic diseases', *Journal of Immunology Research*, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/506089>.
- Patente, T.A. et al. (2019) 'Human dendritic cells: Their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy', *Frontiers in Immunology*, 10(JAN), pp. 1-18. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>.
- Paul, S., Hmar, E. and Sharma, H. (2020) 'Strengthening Immunity with Immunostimulants: A Review', *Pharmaceutical*

- Research, 7(1), pp. 34–63. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001><https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>.
- Pradeu, T. and Cooper, E.L. (2012) ‘The danger theory: 20 years later’, *Frontiers in Immunology*, 3(SEP), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00287>.
- Rich, R.R. et al. (2022) *Clinical Immunology: Principles and Practice, Sixth Edition*, Clinical Immunology: Principles and Practice, Sixth Edition. Available at: <https://doi.org/10.1016/C2019-0-00545-6>.
- Roh, J.S. and Sohn, D.H. (2018) ‘Origin and List of DAMPS’, *Immune Network*, 18(4), pp. 1–14.
- Rosales, C. (2018) ‘Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types?’, *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
- Scully, C., Hassona, Y. and Georgakopoulou, E.A. (2018) ‘The immune system: Basis of so much health and disease: 9. control of inflammation and immunity’, *Dental Update*, 45(1), pp. 51–56. Available at: <https://doi.org/10.12968/denu.2018.45.1.51>.
- Thakur, A. (2019) ‘Immunology and Its Relation with Food Components: An Overview’, *International Journal of Food and Fermentation Technology*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.30954/2277-9396.01.2019.3>.
- Yang, J. et al. (2014) ‘Monocyte and macrophage differentiation: Circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases’, *Biomarker Research*, 2(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>.
- Yunna, C. et al. (2020) ‘Macrophage M1/M2 polarization’, *European Journal of Pharmacology*, 877(March), p. 173090. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>.

# BAB 2

## SISTEM IMUN SPESIFIK SERTA REAKSI ANTIGEN DAN ANTIBODI

Dian Yuliartha Lestari, dr., SpPA

### A. Pendahuluan

Respons imun spesifik atau yang biasa disebut sebagai respons imun adaptif atau imunitas adaptif mampu mengenali dan secara selektif menghilangkan mikroorganisme dan molekul asing tertentu. Berbeda dengan respons imun non spesifik atau imunitas bawaan (innates), respons imun adaptif tidak sama pada antar manusia tetapi merupakan reaksi terhadap tantangan antigenik tertentu (Goldsby et al., 2017).

Ciri utama respons imun adaptif ada 4, yaitu (Goldsby et al., 2017; Abbas, Lichtman and Pillai, 2018):

#### 1. Spesifik terhadap Antigen Tertentu

Dalam respons imun adaptif, sistem kekebalan dapat membedakan dua molekul yang berbeda dalam satu asam amino. Akibatnya, sistem kekebalan tertentu dapat menghasilkan respons kekebalan yang khusus untuk patogen tersebut.

#### 2. Diversitas atau Keberagaman

Sistem imun adaptif mampu menghasilkan keragaman dalam molekul pengenalannya, sehingga memungkinkan mengenali miliaran struktur unik pada antigen. Kemampuan limfosit untuk mengenali antigen dalam jumlah yang sangat besar disebut keberagaman, merupakan hasil dari variabilitas struktur tempat pengikatan antigen pada reseptor limfosit.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. (2018) Cellular and Molecular Immunology. 9th edn, Elseviere. 9th edn. Elseviere.
- Andrew Nakibinge Kiboneka (2021) 'Basic concepts in clinical immunology: A review', World Journal of Advanced Research and Reviews, 12(3), pp. 490-496. doi: 10.30574/wjarr.2021.12.3.0745.
- Delves, P. J. et al. (2017) Roitt's Essential Immunology. 13th edn, Wiley Blackwell. 13th edn.
- Doan, T. et al. (2013) Immunology. Second, Lippincott Williams & Wilkins. Second. Edited by R. A. Harvey.
- Fleisher, T. A. et al. (2022) Clinical Immunology Principles and Practice. 6th edn, Elseviere. 6th edn. Edited by R. R. Rich. Elsevier.
- Goldsby, R. A. et al. (2017) 'Immunology Fifth Edition', Journal of Chemical Information and Modeling, 53(9), pp. 21-25. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/scp%0Awww.whfreeman.com/immunology5e>.
- Marshall, J. S. et al. (2018) 'An introduction to immunology and immunopathology', Allergy, Asthma and Clinical Immunology. BioMed Central, 14(s2), pp. 1-10. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1.

# BAB

# 3

## MOLEKUL PENGENAL ANTIGEN

Yudith Yunia Kusmala, dr. MKes, SpPD, Finasim

### A. Pendahuluan

Pemrosesan dan penyajian antigen merupakan landasan dari sistem imunitas adaptif. Sel B tidak dapat menghasilkan antibodi dengan afinitas tinggi tanpa bantuan sel T. Sel T CD4+ dan CD8+ hanya dapat mengenali fragmen peptide antigen protein hanya saat peptide antigen tersebut disajikan pada permukaan sel inang oleh suatu molekul khusus yang disebut dengan major histocompatibility complex; MHC yang membentuk kompleks dengan muatan peptida. Maka, pemberantasan sel yang terinfeksi virus atau sel kanker seringkali bergantung pada sel T CD8+ sitotoksik yang mengandalkan pengenalan kompleks peptida-MHC untuk melakukan aksinya. Terdapat dua kelas utama glikoprotein yang bertanggung jawab dalam presentasi antigen ini adalah molekul MHC kelas I dan kelas II, yang menyajikan peptida antigenik ke sel T CD8+ dan sel T CD4+. (Pishesha, Harmand and Ploegh, 2022)

### B. Sel Penyaji Antigen

Sistem imunitas tubuh berhadapan dengan berbagai antigen yang bermutasi yang berasal dari mikroba, diri sendiri (self antigen), berasal dari tumor, serta antigen lain yang “tidak diketahui”. Selain itu, sistem imunitas juga harus dapat membedakan antara antigen milik diri sendiri (self) atau bukan

## DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B. et al. (2002) 'T Cells and MHC Proteins'.
- Bjorkman, P.J. (1997) 'MHC restriction in three dimensions: A view of T cell receptor/ligand interactions', *Cell*, 89(2), pp. 167–170. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80195-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80195-6).
- Blum, J.S., Wearsch, P.A. and Cresswell, P. (2013) 'Pathways of Antigen Processing', *Annual review of immunology*, 31, p. 443. Available at: <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032712-095910>.
- Dhatchinamoorthy, K., Colbert, J.D. and Rock, K.L. (2021) 'Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation', *Frontiers in Immunology*, 12, p. 636568. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.636568>.
- Eiz-Vesper, B. and Schmetzer, H.M. (2020) 'Antigen-Presenting Cells: Potential of Proven und New Players in Immune Therapies', *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 47(6), pp. 429–431. Available at: <https://doi.org/10.1159/000512729>.
- Gaudino, S.J. and Kumar, P. (2019) 'Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis', *Frontiers in Immunology*, 10(MAR), p. 422031. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00360/BIBTEX>.
- Kincaid, E.Z. et al. (2011) 'Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation', *Nature immunology*, 13(2), pp. 129–135. Available at: <https://doi.org/10.1038/NI.2203>.
- Kriegsman, B.A. et al. (2019) 'Frequent Loss of IRF2 in Cancers Leads to Immune Evasion through Decreased MHC Class I Antigen Presentation and Increased PD-L1 Expression', *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 203(7), pp.

- 1999–2010. Available at:  
<https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1900475>.
- Lazaridou, M.F. et al. (2020) 'Identification of microRNAs Targeting the Transporter Associated with Antigen Processing TAP1 in Melanoma', *Journal of clinical medicine*, 9(9), pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.3390/JCM9092690>.
- Lorenzi, S. et al. (2012) 'IRF1 and NF- $\kappa$ B restore MHC class I-restricted tumor antigen processing and presentation to cytotoxic T cells in aggressive neuroblastoma', *PloS one*, 7(10). Available at:  
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0046928>.
- Mari, L. et al. (2018) 'microRNA 125a Regulates MHC-I Expression on Esophageal Adenocarcinoma Cells, Associated With Suppression of Antitumor Immune Response and Poor Outcomes of Patients', *Gastroenterology*, 155(3), pp. 784–798. Available at:  
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.06.030>.
- Montesion, M. et al. (2021) 'Somatic HLA Class I Loss Is a Widespread Mechanism of Immune Evasion Which Refines the Use of Tumor Mutational Burden as a Biomarker of Checkpoint Inhibitor Response', *Cancer discovery*, 11(2), pp. 282–292. Available at: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0672>.
- Pishesha, N., Harmand, T.J. and Ploegh, H.L. (2022) 'A guide to antigen processing and presentation', *Nature Reviews Immunology* 2022 22:12, 22(12), pp. 751–764. Available at:  
<https://doi.org/10.1038/s41577-022-00707-2>.
- Roche, P.A. and Furuta, K. (2015) 'The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation', *Nature Reviews Immunology* 2015 15:4, 15(4), pp. 203–216. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3818>.
- Smithy, J.W. et al. (2017) 'Nuclear IRF-1 expression as a mechanism to assess "Capability" to express PD-L1 and response to PD-

1 therapy in metastatic melanoma', *Journal for immunotherapy of cancer*, 5(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S40425-017-0229-2>.

Wei, J. et al. (2017) 'Varied Role of Ubiquitylation in Generating MHC Class I Peptide Ligands', *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 198(10), pp. 3835–3845. Available at: <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1602122>.

Yoshihama, S. et al. (2016) 'NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(21), pp. 5999–6004. Available at: <https://doi.org/10.1073/PNAS.1602069113>.

# BAB

# 4

# LIMFOSIT

Yoifah Rizka Wedarti, drg., Sp.Perio

## A. Pendahuluan

Limfosit merupakan jenis sel darah putih (leukosit) yang mempunyai peran yang sangat penting dalam sistem kekebalan tubuh. Fungsi utama limfosit adalah menghasilkan respons imun adaptif setelah terpapar antigen baru dan mempertahankan memori antigen spesifik tersebut. Pada orang dewasa, limfosit membentuk sekitar 20 hingga 40 persen dari jumlah total sel darah putih dan orang dewasa sehat mempunyai  $2 \times 10^{12}$  limfosit. Limfosit ditemukan dalam sirkulasi dan juga terkonsentrasi di organ dan jaringan limfoid sentral, seperti limpa, amandel, dan kelenjar getah bening, di mana respons kekebalan tahap awal kemungkinan besar terjadi (Alberts et al., 2002)

Sebagian besar limfosit adalah sel kecil, tidak memiliki ciri yang khas dengan sedikit organel sitoplasma dan sebagian besar kromatin nuklir tidak aktif. Limfosit adalah tipikal sel yang tidak aktif dan tidak memiliki aktivitas fungsional sampai mereka bertemu dengan antigen, yang diperlukan untuk memicu proliferasi dan diferensiasi karakteristik fungsional khusus limfosit. Ada dua jenis limfosit utama: limfosit B atau sel B, yang ketika diaktifkan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mengeluarkan antibodi; dan limfosit T atau sel T, yang terdiri dari dua kelas utama. Satu kelas berdiferensiasi saat diaktifkan menjadi sel T sitotoksik, yang membunuh sel yang terinfeksi

## DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>
- Althuwaiqeb, S. A., & Bordoni, B. (2023). *Histology, B Cell Lymphocyte*. StatPearls.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>
- Brzostek, J., Gascoigne, N. R. J., & Rybakin, V. (2016). Cell Type-Specific Regulation of Immunological Synapse Dynamics by B7 Ligand Recognition. *Frontiers in Immunology*, 7(FEB).  
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00024>
- Cano, R. L. E., & Lopera, H. D. E. (2013). *Introduction to T and B lymphocytes*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Cerwenka, A., & Lanier, L. L. (2016). UCSF UC San Francisco Previously Published Works Title Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2015.9>
- Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *The components of the immune system*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27092/>
- Clark, E. A., & Ledbetter, J. A. (1989). Structure, function, and genetics of human B cell-associated surface molecules. *Advances in Cancer Research*, 52(C), 81-149.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60211-0](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60211-0)
- Clark, R. A. (2010). Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *The Journal of Investigative Dermatology*, 130(2), 362-370. <https://doi.org/10.1038/JID.2009.247>
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular*

Neurodegeneration, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13024-019-0333-5>

- Di Renzo, L., Gualtieri, P., Romano, L., Marrone, G., Noce, A., Pujia, A., Perrone, M. A., Aiello, V., Colica, C., & De Lorenzo, A. (2019). Role of Personalized Nutrition in Chronic-Degenerative Diseases. *Nutrients*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/NU11081707>
- Feng, W., Zhang, Y., Ding, S., Chen, S., Wang, T., Wang, Z., Zou, Y., Sheng, C., Chen, Y., Pang, Y., Marshall, C., Shi, J., Nedergaard, M., Li, Q., & Xiao, M. (2023). B lymphocytes ameliorate Alzheimer's disease-like neuropathology via interleukin-35. *Brain, Behavior, and Immunity*, 108, 16-31. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2022.11.012>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. <https://doi.org/10.1002/IJC.29210>
- Ganusov, V. V., & De Boer, R. J. (2007). Do most lymphocytes in humans really reside in the gut? *Trends in Immunology*, 28(12), 514-518. <https://doi.org/10.1016/J.IT.2007.08.009>
- Garfias, S., Tamaya Domínguez, B., Toledo Rojas, A., Arroyo, M., Rodríguez, U., Boll, C., Sosa, A. L., Sciutto, E., Adalid-Peralta, L., Martínez López, Y., Fragoso, G., & Fleury, A. (2019). Peripheral blood lymphocyte phenotypes in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Neurologia*, 37(2), 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.004>
- Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*, 32(19-20), 1267-1284. <https://doi.org/10.1101/GAD.314617.118>



- Grover, P., Goel, P. N., & Greene, M. I. (2021). Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.750542>
- Grubbs, H., & Kahwaji, C. I. (2023). *Physiology, Active Immunity*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513280/>
- Hanson, H. L., Donermeyer, D. L., Ikeda, H., White, J. M., Shankaran, V., Old, L. J., Shiku, H., Schreiber, R. D., & Allen, P. M. (2000). Eradication of established tumors by CD8+ T cell adoptive immunotherapy. *Immunity*, 13(2), 265–276. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00026-1)
- Hirata, H., Yukawa, T., Tanaka, A., Miyao, T., Fukuda, T., Fukushima, Y., Kurasawa, K., & Arima, M. (2019). Th2 cell differentiation from naive CD4+ T cells is enhanced by autocrine CC chemokines in atopic diseases. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49(4), 474–483. <https://doi.org/10.1111/CEA.13313>
- Kaiko, G. E., Horvat, J. C., Beagley, K. W., & Hansbro, P. M. (2008). Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*, 123(3), 326–338. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2567.2007.02719.X>
- King, C. (2009). New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nature Reviews. Immunology*, 9(11), 757–766. <https://doi.org/10.1038/NRI2644>
- Kobayashi, K., Kaneda, K., & Kasama, T. (2001). Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. *Microscopy Research and Technique*, 53(4), 241–245. <https://doi.org/10.1002/JEMT.1090>

- Krzewski, K., & Coligan, J. E. (2012). Human NK cell lytic granules and regulation of their exocytosis. *Frontiers in Immunology*, 3(NOV). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2012.00335>
- Lebien, T. W., & Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570–1580. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>
- Li, R., Tropea, T. F., Baratta, L. R., Zuroff, L., Diaz-Ortiz, M. E., Zhang, B., Shinoda, K., Rezk, A., Alcalay, R. N., Chen-Plotkin, A., & Bar-Or, A. (2022). Abnormal B-Cell and Tfh-Cell Profiles in Patients With Parkinson Disease: A Cross-sectional Study. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 9(2). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001125>
- Lyu, F., Ozawa, T., Hamana, H., Kobayashi, E., Muraguchi, A., & Kishi, H. (2019). A novel and simple method to produce large amounts of recombinant soluble peptide/major histocompatibility complex monomers for analysis of antigen-specific human T cell receptors. *New Biotechnology*, 49, 169–177. <https://doi.org/10.1016/J.NBT.2018.11.005>
- Ma, C. S., Tangye, S. G., & Deenick, E. K. (2010). Human Th9 cells: inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21. *Immunology and Cell Biology*, 88(6), 621–623. <https://doi.org/10.1038/ICB.2010.73>
- Mehta-Shah, N., Ratner, L., & Horwitz, S. M. (2017). Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Journal of Oncology Practice*, 13(8), 487. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021907>
- Milne, C. D., & Paige, C. J. (2006). IL-7: a key regulator of B lymphopoiesis. *Seminars in Immunology*, 18(1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/J.SMIM.2005.10.003>
- Moffett, A., & Loke, C. (2006). Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nature Reviews. Immunology*, 6(8), 584–594. <https://doi.org/10.1038/NRI1897>
- Nakiboneka, R., Mugaba, S., Auma, B. O., Kintu, C., Lindan, C., Nanteza, M. B., Kaleebu, P., & Serwanga, J. (2019). Interferon

gamma (IFN- $\gamma$ ) negative CD4+ and CD8+ T-cells can produce immune mediators in response to viral antigens. *Vaccine*, 37(1), 113–122.  
<https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2018.11.024>

Nelson, B. H. (2010). CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 185(9), 4977–4982.  
<https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1001323>

Osborne, L. M., Brar, A., & Klein, S. L. (2019). The role of Th17 cells in the pathophysiology of pregnancy and perinatal mood and anxiety disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 76, 7–16.  
<https://doi.org/10.1016/J.BBI.2018.11.015>

Paul, S., & Lal, G. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 8(SEP).  
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01124>

Roy, P., Orecchioni, M., & Ley, K. (2022). How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews. Immunology*, 22(4), 251.  
<https://doi.org/10.1038/S41577-021-00584-1>

Sauls, R. S., McCausland, C., & Taylor, B. N. (2023). Histology, T-Cell Lymphocyte. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535433/>

Scott, K. M. (2022). B Lymphocytes in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(Suppl 1), S75.  
<https://doi.org/10.3233/JPD-223418>

Scoville, S. D., Freud, A. G., & Caligiuri, M. A. (2017). Modeling Human Natural Killer Cell Development in the Era of Innate Lymphoid Cells. *Frontiers in Immunology*, 8(MAR).  
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.00360>

Serpente, M., Bonsi, R., Scarpini, E., & Galimberti, D. (2014). Innate immune system and inflammation in Alzheimer's disease:

from pathogenesis to treatment. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 79-87. <https://doi.org/10.1159/000356529>

Shahjehan RD, & Bhutta BS. (2023). *Coronary Artery Disease - StatPearls* - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/?report=reader>

Shen, H., Wu, N., Nanayakkara, G., Fu, H., Yang, Q., Yang, W. Y., Li, A., Sun, Y., Charles Drummer, I. V., Johnson, C., Shao, Y., Wang, L., Xu, K., Hu, W., Chan, M., Tam, V., Choi, E. T., Wang, H., & Yang, X. (2019). Co-signaling receptors regulate T-cell plasticity and immune tolerance. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 24(1), 96-132. <https://doi.org/10.2741/4710>

Sojka, D. K., Yang, L., & Yokoyama, W. M. (2019). Uterine Natural Killer Cells. *Frontiers in Immunology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00960>

Spits, H., Artis, D., Colonna, M., Diefenbach, A., Di Santo, J. P., Eberl, G., Koyasu, S., Locksley, R. M., McKenzie, A. N. J., Mebius, R. E., Powrie, F., & Vivier, E. (2013). Innate lymphoid cells-a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews Immunology*, 13(2), 145-149. <https://doi.org/10.1038/NRI3365>

Stöllberger, C., & Finsterer, J. (2002). Role of Infectious and Immune Factors in Coronary and Cerebrovascular Arteriosclerosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(2), 207. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.2.207-215.2002>

Takeuchi, Y., & Nishikawa, H. (2016). Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *International Immunology*, 28(8), 401. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXW025>

Tanaka, S., & Baba, Y. (2020). B Cell Receptor Signaling. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1254, 23-36. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_2)

- Teng, M. W. L., Galon, J., Fridman, W. H., & Smyth, M. J. (2015). From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(9), 3338–3346. <https://doi.org/10.1172/JCI80004>
- Tumer, G., Simpson, B., & Roberts, T. K. (2023). Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538218/>
- Wei, X., Zhang, J., Gu, Q., Huang, M., Zhang, W., Guo, J., & Zhou, X. (2017). Reciprocal Expression of IL-35 and IL-10 Defines Two Distinct Effector Treg Subsets that Are Required for Maintenance of Immune Tolerance. *Cell Reports*, 21(7), 1853–1869. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2017.10.090>
- Zhang, Y., & Huang, B. (2017). The development and diversity of ILCs, NK cells and their relevance in health and diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1024, 225–244. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-5987-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5987-2_11)

# BAB

# 5

## IMUNOLOGI KANKER : SISTEM KOMPLEMEN

**dr. Ranette Roza, Sp. S**

Pada tahun 2018 terdapat 9.6 juta kematian yang disebabkan oleh kanker. Hal ini menyebabkan kanker menduduki posisi kedua sebagai penyebab kematian terbesar secara global yang menjadi perhatian dunia. Dalam 20 tahun terakhir terdapat peningkatan penyebab kematian yang disebabkan oleh kanker, hal ini dikarenakan oleh perubahan gaya hidup seperti penggunaan tembakau, jenis kelamin, diet yang tidak sehat, pola aktivitas yang sedentary dan mengkonsumsi bahan makanan yang mengandung karsinogen (Rubin, 2022). Berbagai upaya dilakukan untuk mengatasi kanker dengan tujuan dari terapi kanker adalah menstimulasi kematian sel kanker dan memperbanyak sel yang normal (Rahman et al., 2021). Untuk dapat mencapai tujuan tersebut dibutuhkan pemahaman yang baik antara interaksi tumor dengan sistem kekebalan tubuh manusia (Pio et al., 2019).

Sistem kekebalan tubuh memiliki hubungan yang kompleks dengan karsinogenesis. Proses peradangan yang kronik merupakan salah satu kondisi yang berisiko terjadi pembentukan sel kanker dan akan mengakibatkan progresi tumor serta metastasis. Sel kanker yang disebabkan oleh peradangan dapat diakibatkan dari proses infeksi maupun autoimun. Respon peradangan akan menyebabkan interaksi dengan sel myeloid, termasuk netrofil dan macrophage. Sel myeloid akan mendekati sel tumor sebagai respon terhadap molekul spesifik yang diproduksi oleh sel kanker. Makrophage adalah subtype dari leukosit dengan jumlah yang

## DAFTAR PUSTAKA

- Bauer, A. T., Gorzelanny, C., Gebhardt, C., Pantel, K., & Schneider, S. W. (2022). Interplay between coagulation and inflammation in cancer: Limitations and therapeutic opportunities. *Cancer Treatment Reviews*, 102. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2021.102322>
- Gao, Y. (2023). Complement system in Anti-CD20 mAb therapy for cancer: A mini-review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 37. <https://doi.org/10.1177/03946320231181464>
- Kolev, M., Das, M., Gerber, M., Baver, S., Deschatelets, P., & Markiewski, M. M. (2022). Inside-Out of Complement in Cancer. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.931273>
- Kharghan, V., 2017. The role of the complement system in cancer. *Journal of Clinical Investigation* 127, 780-789. <https://doi.org/10.1172/JCI90962>
- Linde, I. L., Prestwood, T. R., Qiu, J., Pilarowski, G., Linde, M. H., Zhang, X., Shen, L., Reticker-Flynn, N. E., Chiu, D. K. C., Sheu, L. Y., van Deursen, S., Tolentino, L. L., Song, W. C., & Engleman, E. G. (2023). Neutrophil-activating therapy for the treatment of cancer. *Cancer Cell*, 41(2), 356-372.e10. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2023.01.002>
- Lu, P., Ma, Y., Wei, S., Liang, X., 2021. The dual role of complement in cancers, from destroying tumors to promoting tumor development. *Cytokine* 143. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2021.155522>
- Mantovani, A., Allavena, P., Marchesi, F., & Garlanda, C. (2022). Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 21(11), 799-820. <https://doi.org/10.1038/S41573-022-00520-5>

- Mao, J. J., Pillai, G. G., Andrade, C. J., Ligibel, J. A., Basu, P., Cohen, L., Khan, I. A., Mustian, K. M., Puthiyedath, R., Dhiman, K. S., Lao, L., Ghelman, R., Cáceres Guido, P., Lopez, G., Gallego-Perez, D. F., & Salicrup, L. A. (2022). Integrative oncology: Addressing the global challenges of cancer prevention and treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(2), 144–164. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21706>
- O'brien, R.M., Cannon, A., Reynolds, J. V., Lysaght, J., Lynam-lennon, N., 2021. Complement in Tumorigenesis and the Response to Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 13, 1-31. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13061209>
- Pio, R., Ajona, D., Ortiz-Espinosa, S., Mantovani, A., Lambris, J.D., 2019. Complementing the Cancer-Immunity Cycle. *Front Immunol* 10, 774. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00774>
- Rahman, M.A., Hannan, M.A., Dash, R., Rahman, MD Hasanur, Islam, R., Uddin, M.J., Sohag, A.A.M., Rahman, Md Habibur, Rhim, H., 2021. Phytochemicals as a Complement to Cancer Chemotherapy: Pharmacological Modulation of the Autophagy-Apoptosis Pathway. *Front Pharmacol* 12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.639628>
- Revel, M., Daugan, M. v., Sautés-Fridman, C., Fridman, W. H., & Roumenina, L. T. (2020). Complement System: Promoter or Suppressor of Cancer Progression? *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 9(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ANTIB9040057>
- Rolfe, B. E., Pio, R., Woodruff, T. M., Markiewski, M. M., & Manthey, H. D. (2020). Editorial: The Role of Complement in Tumors. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00139>
- Rubin, J.B., 2022. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer* 8, 303–315. <https://doi.org/10.1016/J.TRECAN.2022.01.013>



- Senent, Y., Tavira, B., Pio, R., Ajona, D., 2022. The complement system as a regulator of tumor-promoting activities mediated by myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Lett* 549, 215900. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215900>
- Sonderegger, S.E. (2023). *Clinical Immuno-oncology*. Elsevier [Preprint]
- Talaat, I. M., Elemam, N. M., & Saber-Ayad, M. (2022). Complement System: An Immunotherapy Target in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.810993>
- Thurman, J.M., Laskowski, J., Nemeny, R.A., 2020. Complement and Cancer-A Dysfunctional Relationship? *Antibodies (Basel)* 9, 1-16. <https://doi.org/10.3390/ANTIB9040061>
- Ye, J., Yang, P., Yang, Y., & Xia, S. (2022). Complement C1s as a diagnostic marker and therapeutic target: Progress and prospective. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.1015128>
- Yuan, M. ;, Liu, L. ;, Wang, C. ;, Zhang, Y. ;, Zhang, J., Benedetti, A., Yuan, M., Liu, L., Wang, C., Zhang, Y., & Zhang, J. (2022). The Complement System: A Potential Therapeutic Target in Liver Cancer. *Life* 2022, Vol. 12, Page 1532, 12(10), 1532. <https://doi.org/10.3390/LIFE12101532>
- Zhang, R., Liu, Q., Li, T., Liao, Q., & Zhao, Y. (2019). Role of the complement system in the tumor microenvironment. *Cancer Cell International*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12935-019-1027-3>

# BAB 6

## IMMUNOMODULATOR DAN SITOKIN

**dr. Anudya Kartika Ratri, SpJP. FIHA**

### **A. Pendahuluan**

Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian baik di negara berkembang maupun di negara maju. Berdasarkan data statistik kanker global, pada tahun 2018, perkiraan jumlah kasus kanker baru di seluruh dunia adalah sekitar 18,1 juta, meningkat dari sebelumnya 14,1 juta pada tahun 2012. Selain itu, kanker menyebabkan perkiraan 9,6 juta kematian pada tahun 2018, naik dari sebelumnya 8,2 juta pada tahun 2012. Meskipun peningkatan ini terjadi secara global, jenis kanker berbeda antara negara berkembang dan negara maju, dengan berbagai ukuran demografi. Secara keseluruhan, insiden kanker tertinggi berdasarkan organ adalah paru-paru (11,58%), diikuti oleh payudara (11,55%) dan kolorektal (10,23%), dengan tingkat kematian tertinggi terjadi pada kanker paru-paru (18,43%), hati dan saluran empedu (9,91%), dan lambung (8,19%). Untuk Indonesia, perkiraan GLOBOCAN didasarkan pada rata-rata tertimbang dari Malaysia (2008-2010) dan Brunei Darussalam (2010-2012) yang diterapkan pada populasi tahun 2018 untuk insiden, dengan semua perkiraan dari negara-negara tetangga dibagi berdasarkan data frekuensi nasional dari registri kanker nasional di Dharmais National (Gondhowiardjo et al., 2021).

Pengobatan kanker biasanya melibatkan operasi, radioterapi, kemoterapi, dan terapi target. Namun, banyak pasien mengalami rekurensi atau menjadi refrakter dengan

## DAFTAR PUSTAKA

- Alberts B, Johnson A, & Lewis J. (2002). *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition: Vol. VOL 4th edition. National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
- Buonaguro, L., & Tagliamonte, M. (2020). Selecting Target Antigens for Cancer Vaccine Development. *Vaccines*, 8(4), 615. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040615>
- Conlon, K. C., Miljkovic, M. D., & Waldmann, T. A. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(1), 6–21. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0019>
- Dunlop, R. J., & Campbell, C. W. (2000). Cytokines and Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 20(3), 214–232. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(00\)00199-8](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(00)00199-8)
- Ghirelli, C., & Hagemann, T. (2013). Targeting immunosuppression for cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 123(6), 2355–2357. <https://doi.org/10.1172/JCI69999>
- Gondhowiardjo, S., Christina, N., Ganapati, N. P. D., Hawariy, S., Radityamurti, F., Jayalie, V. F., Octavianus, S., Prawira Putra, A., Sekarutami, S. M., Prajogi, G. B., Giselvania, A., Adham, M., Hamid, A. R. A. H., Widyastuti, E., Prabowo, Y., Aninditha, T., Purwoto, G., Aman, R. A., Siregar, T. P., ... Agianda, F. (2021). Five-Year Cancer Epidemiology at the National Referral Hospital: Hospital-Based Cancer Registry Data in Indonesia. *JCO Global Oncology*, 7, 190–203. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00155>
- Hussain, Y., & Khan, H. (2022). Immunosuppressive Drugs. In *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 726–740). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9>

- Kopitar-Jerala, N. (2017). The Role of Interferons in Inflammation and Inflammasome Activation. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00873>
- Kumar, A., Taghi Khani, A., Sanchez Ortiz, A., & Swaminathan, S. (2022). GM-CSF: A Double-Edged Sword in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901277>
- Lan, T., Chen, L., & Wei, X. (2021). Inflammatory Cytokines in Cancer: Comprehensive Understanding and Clinical Progress in Gene Therapy. *Cells*, 10(1), 100. <https://doi.org/10.3390/cells10010100>
- Lee, S., & Margolin, K. (2011). Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cancers*, 3(4), 3856–3893. <https://doi.org/10.3390/cancers3043856>
- Li, Y., Li, F., Jiang, F., Lv, X., Zhang, R., Lu, A., & Zhang, G. (2016). A Mini-Review for Cancer Immunotherapy: Molecular Understanding of PD-1/PD-L1 Pathway & Translational Blockade of Immune Checkpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1151. <https://doi.org/10.3390/ijms17071151>
- Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*, 8(15). <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Liu, J., Fu, M., Wang, M., Wan, D., Wei, Y., & Wei, X. (2022). Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01247-x>
- Morrissey, K., Yuraszeck, T., Li, C., Zhang, Y., & Kasichayanula, S. (2016). Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities. *Clinical and Translational Science*, 9(2), 89–104. <https://doi.org/10.1111/cts.12391>

- Morse, M. A., Gwin, W. R., & Mitchell, D. A. (2021). Vaccine Therapies for Cancer: Then and Now. *Targeted Oncology*, 16(2), 121–152. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00788-w>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Raeber, M. E., Sahin, D., Karakus, U., & Boyman, O. (2023). A systematic review of interleukin-2-based immunotherapies in clinical trials for cancer and autoimmune diseases. *EBioMedicine*, 90, 104539. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104539>
- Rounis, K., Makrakis, D., Gioulbasanis, I., Ekman, S., De Petris, L., Mavroudis, D., & Agelaki, S. (2022). Cancer Cachexia and Antitumor Immunity: Common Mediators and Potential Targets for New Therapies. *Life*, 12(6), 880. <https://doi.org/10.3390/life12060880>
- Schlom J, & Abrams SI. (2003). *Holland-Frei Cancer Medicine* (D. W. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, R. C. Bast, T. S. Gansler, J. F. Holland, & E. Frei, Eds.; 6th edition). BC Decker 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/>
- Sim, G. C., & Radvanyi, L. (2014). The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25(4), 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.018>
- Simon, F. (2011). Immunomodulatory cytokines: directing and controlling immune activation. *Arthritis Research & Therapy*, 13(S2), O14. <https://doi.org/10.1186/ar3418>
- Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2015). The Chemokine System in Innate Immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(5), a016303. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016303>
- Thotathil, Z., & Jameson, M. B. (2007). Early experience with novel immunomodulators for cancer treatment. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16(9), 1391–1403. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.9.1391>

# BAB

# 7

## IMUNITAS HUMORAL DAN SELULER

Dian Paramita Kartikasari, dr., Sp.JP

### A. Pendahuluan

Tubuh manusia dilengkapi dengan serangkaian pertahanan berlapis untuk mempertahankan diri terhadap paparan benda asing (termasuk agen infeksi) masuk ke dalam tubuh yang disebut dengan sistem kekebalan atau sistem imun. Sistem imun tubuh manusia adalah suatu sistem kompleks dari sel, molekul, organ yang bekerja bersama untuk melindungi tubuh dari patogen. Sistem imun dibagi menjadi dua yaitu non-spesifik (innate) dan spesifik (adaptif). Sistem imun adaptif merupakan respon imun yang bersifat destruktif terhadap patogen. Karena sifat destruktif tersebut, maka sistem imun ini normalnya hanya merespon molekul yang asing terhadap inang dan bukan merupakan molekul dari inang itu sendiri. Kemampuan untuk membedakan mana yang asing dan mana yang tidak bagi inang ini merupakan komponen utama dari sistem imun adaptif (Alberts et al., 2022). Imun adaptif dibagi lagi menjadi sistem humoral dengan antibodi sebagai komponen utamanya dan sistem seluler utamanya sel T yang akan dibahas pada bab ini.

### B. Imunitas Humoral

Imunitas humoral terutama melibatkan antibodi yang berasal dari sel B yang telah diaktivasi. Sel B dan sel T diberi nama berdasarkan tempat dimana sel tersebut dibentuk. Sel B

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2022) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Pennsylvania: Elsevier.
- Akkaya, M., Kwak, K. and Pierce, S.K. (2020) 'B cell memory: building two walls of protection against pathogens', *Nature Reviews Immunology*. *Nature Research*, pp. 229-238. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0244-2>.
- Alberts, B. et al. (2022) *THE CELL Molecular Biology of Seventh Edition*.
- Chandran, S.S. and Klebanoff, C.A. (2019a) 'T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance', *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 127-147. Available at: <https://doi.org/10.1111/imr.12772>.
- Chandran, S.S. and Klebanoff, C.A. (2019b) 'T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance', *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 127-147. Available at: <https://doi.org/10.1111/imr.12772>.
- Chang, R.B. and Beatty, G.L. (2020) 'The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance', *Journal of leukocyte biology*, 108(1), p. 363. Available at: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0320-475R>.
- Durgeau, A. et al. (2018) 'Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00014>.
- Farber, D.L., Yudanin, N.A. and Restifo, N.P. (2014) 'Human memory T cells: Generation, compartmentalization and homeostasis', *Nature Reviews Immunology*, pp. 24-35. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3567>.

- Gattinoni, L. et al. (2017) 'T memory stem cells in health and disease', *Nature Medicine*. Nature Publishing Group, pp. 18–27. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm.4241>.
- Gonzalez, H., Hagerling, C. and Werb, Z. (2018) 'Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression', *Genes & Development*, 32(19–20), pp. 1267–1284. Available at: <https://doi.org/10.1101/GAD.314617.118>.
- Kurosaki, T., Kometani, K. and Ise, W. (2015) 'Memory B cells', *Nature Reviews Immunology*, 15(3), pp. 149–159. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3802>.
- Lee, M.Y. et al. (2020) 'Antigen processing and presentation in cancer immunotherapy', *Journal for immunotherapy of cancer*. NLM (Medline). Available at: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001111>.
- Martin, M.D. and Badovinac, V.P. (2018) 'Defining memory CD8 T cell', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02692>.
- Moynihan, K.D. and Irvine, D.J. (2017) 'Roles for innate immunity in combination immunotherapies', *Cancer Research*, 77(19), pp. 5215–5221. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1340/661204/P/ROLES-FOR-INNATE-IMMUNITY-IN-COMBINATION>.
- Palm, A.K.E. and Henry, C. (2019) 'Remembrance of Things Past: Long-Term B Cell Memory After Infection and Vaccination', *Frontiers in immunology*. NLM (Medline), p. 1787. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01787>.
- Raskov, H. et al. (2021) 'Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy', *British Journal of Cancer*. Springer Nature, pp. 359–367. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4>.
- Sim, M.J.W. and Sun, P.D. (2022) 'T Cell Recognition of Tumor Neoantigens and Insights Into T Cell Immunotherapy',



Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833017>.

Waldman, A.D., Fritz, J.M. and Lenardo, M.J. (2020) 'A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice', *Nature Reviews Immunology*. Nature Research, pp. 651–668. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.

Wang, Zenan et al. (2019) 'Innate immune cells: A potential and promising cell population for treating osteosarcoma', *Frontiers in Immunology*, 10(MAY), p. 438675. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01114/BIBTEX>.

# BAB 8

## RESPON IMUN DALAM SISTEM PERTAHANAN DAN PENYAKIT

dr. Endang Rahmawati, SpMK

### A. Pendahuluan

Salah satu penyakit yang paling menakutkan di dunia adalah kanker. Selama berabad-abad, pemahaman, pencegahan, dan pengobatan kanker telah menjadi pusat perhatian penelitian dan studi di seluruh dunia. Memahami bagaimana sistem kekebalan tubuh kita berinteraksi dengan sel kanker dan bagaimana kita dapat memanfaatkannya untuk pengobatan adalah bagian penting dari pemahaman dan pengobatan kanker. Immunologi kanker adalah disiplin ilmu yang mempelajari bagaimana sistem kekebalan tubuh kita berinteraksi dengan sel kanker dan melawannya. Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan tidak terkendali dari sel-sel tubuh. Sistem kekebalan sangat penting dalam mengenali dan menghilangkan sel-sel kanker. Namun, sel-sel kanker dapat menjauh dari sistem kekebalan tubuh dengan membuat berbagai cara untuk menghindari pengenalan dan penghancuran.

### B. Sistem Kekebalan Tubuh dan Peran Utamanya dalam Kanker

Sistem kekebalan tubuh memiliki peran penting dalam melawan kanker. Respon kekebalan tubuh terdiri dari pertahanan pertama oleh respon kekebalan bawaan dan respons kekebalan adaptif oleh sel T dan sel B. Respon kekebalan bawaan melibatkan fagosit, seperti makrofag dan neutrofil, yang dapat menelan dan menghancurkan patogen. . Sel Natural Killer (NK)

## DAFTAR PUSTAKA

- Chang, R.B. and Beatty, G.L. (2021) 'Shapes the Productivity of Cancer Immunosurveillance', 108(1), pp. 363-376. Available at: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0320-475R>.The.
- Darwin, E., Elvira, D. and Elfi, E.F. (2021) *Imunologi dan Infeksi*, andalas University Press.
- Dutta, S. et al. (2023) 'Targets of Immune Escape Mechanisms in Cancer: Basis for Development and Evolution of Cancer Immune Checkpoint Inhibitors', *Biology*, 12(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/biology12020218>.
- Gondhowiardjo, S.A. et al. (2019) 'Current Immune-Related Molecular Approach in Combating Nasopharyngeal Cancer', *World Journal of Oncology*, 10(4-5), pp. 157-161. Available at: <https://doi.org/10.14740/wjon1214>.
- Gonzalez, H., Hagerling, C. and Werb, Z. (2018) 'Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression', *Genes and Development*, 32(19-20), pp. 1267-1284. Available at: <https://doi.org/10.1101/GAD.314617.118>.
- Liu, Y. and Zeng, G. (2012) 'Cancer and innate immune system interactions: Translational potentials for cancer immunotherapy', *Journal of Immunotherapy*, 35(4), pp. 299-308. Available at: <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3182518e83>.
- Maiorino, L. et al. (2021) 'Innate Immunity and Cancer Pathophysiology', *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 17, pp. 425-457. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501>.
- Nimmerjahn, F. and Ravetch, J. V. (2008) 'Fcγ receptors as regulators of immune responses', *Nature Reviews Immunology*, 8(1), pp. 34-47. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri2206>.

- Pandya, P.H. et al. (2016) 'The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches', *Journal of Immunology Research*, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/4273943>.
- Scott, A.M., Wolchok, J.D. and Old, L.J. (2012) 'Antibody therapy of cancer', *Nature Reviews Cancer*, 12(4), pp. 278–287. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc3236>.
- Vesely, M.D. et al. (2011) 'Natural innate and adaptive immunity to cancer', *Annual Review of Immunology*, 29, pp. 235–271. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
- Zhang, S. et al. (2019) 'Immune infiltration in renal cell carcinoma', *Cancer Science*, 110(5), pp. 1564–1572. Available at: <https://doi.org/10.1111/cas.13996>.

# BAB 9

## PENYAKIT YANG DISEBABKAN OLEH RESPON IMUN

dr. Zikrul Haikal, Sp.BA

### A. Pendahuluan

Sistem imun memainkan peran penting dalam mempertahankan tubuh terhadap berbagai penyakit dan infeksi. Sistem imun merupakan suatu sistem biologis yang kompleks dan sangat berkembang, yang memiliki fungsi utama untuk mendeteksi dan mengeliminasi agen-agen patogen yang menginvasi tubuh. Individu yang mengalami gangguan pada sistem imun akan berisiko lebih besar untuk terkena penyakit akibat infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur, atau parasit.

Terdapat banyak penyakit yang berhubungan dengan sistem imun. Secara umum, penyakit akibat gangguan sistem imun dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu penyakit imunodefisiensi, penyakit akibat aktifitas sistem imun yang berlebihan (*overactive immune system*), dan penyakit autoimun. Penyakit akibat gangguan sistem imun dapat mempengaruhi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem saraf, sistem muskuloskeletal, sistem kardiovaskular, dan banyak sistem lainnya. Kondisi ini seringkali menimbulkan tantangan dalam diagnosis dan pengelolaannya, karena gejalanya dapat berkisar dari ringan hingga parah, serta bervariasi dari satu individu ke individu lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. (2021) Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* 2021 17:9 17(9). Nature Publishing Group: 515-532.
- Bird JA, Jones S and Burks W (2019) Food Allergy. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Elsevier: 625-631.e1.
- Boguniewicz M, Fonacier L and Leung DYM (2019) Atopic and Contact Dermatitis. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Elsevier: 611-624.e1.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*. *Allergy* 63(s86): 8-160.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. (2011) Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64(1). Mosby Inc.: 175-192.
- Cianferoni A and Muraro A (2012) Food-Induced Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics* 32(1). Elsevier: 165-195.
- Dobson R and Giovannoni G (2019) Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology* 26(1). John Wiley & Sons, Ltd: 27-40.
- Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, et al. (2021) Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol. 10, Page 2235 10(11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute: 2235.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 71(1). Mosby: 116-132.

- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(2). Mosby: 338–351.
- Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, et al. (2021) Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 80(1). BMJ Publishing Group Ltd: 14–25.
- Frazier W and Bhardwaj N (2020) Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* 101(10): 590–598.
- GINA Report (2023) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (accessed 2 October 2023).
- Harsini S and Rezaei N (2023) Autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. Academic Press: 123–244.
- HIV and AIDS (n.d.). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gclid=CjwKCAjw38SoBhB6EiwA8EQVLjRZPi90E9QITG8mqOyB9j5IDK3if4HJFLFxGNMSZx1C1sbgzRJBgxoCIBMQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gclid=CjwKCAjw38SoBhB6EiwA8EQVLjRZPi90E9QITG8mqOyB9j5IDK3if4HJFLFxGNMSZx1C1sbgzRJBgxoCIBMQAvD_BwE) (accessed 25 September 2023).
- Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, et al. (2012) Myasthenia gravis: A review. *Autoimmune Diseases* 1(1).
- Kakli HA and Riley TD (2016) Allergic Rhinitis. *Primary Care - Clinics in Office Practice* 43(3). W.B. Saunders: 465–475.
- Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. (2013) The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2013, Vol. 10, Pages 5364–5377 10(11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute: 5364–5377.
- Lambrecht BN and Hammad H (2015) The immunology of asthma. *Nature Immunology* 16(1). Nature Publishing Group: 45–56.

- McCusker C, Upton J and Warrington R (2018) Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 14(2). BioMed Central Ltd.: 1-12.
- Moylett EH and Shearer WT (2002) HIV: Clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 110(1): 3-16.
- Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, et al. (2022) Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Frontiers in Medicine* 9. Frontiers Media S.A.: 874114.
- Pezeshki PS, Nowroozi A, Razi S, et al. (2023) Asthma and Allergy. *Clinical Immunology*. Academic Press: 47-122.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. (2015) Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology* 35(8). Springer New York LLC: 696-726.
- Raje N and Dinakar C (2015) Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 35(4). W.B. Saunders: 599-623.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. (2015) Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 152. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA: S1-S43.
- Simon V, Ho DD and Abdool Karim Q (2006) HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet* 368(9534): 489-504.
- Skoner DP (2001) Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108(1). Mosby: S2-S8.
- Toskala E and Kennedy DW (2015) Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology* 5(S1). John Wiley & Sons, Ltd: S11-S16.



Zhang Y, Lan F and Zhang L (2021) Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy* 76(11). John Wiley & Sons, Ltd: 3383–3389.

# BAB 10

## ANTIBODI MONOKLONAL

dr. Iswandi Erwin, M. Ked, SpN, FIN

### A. Pendahuluan

Antibodi monoklonal (monoclonal antibody/mAb) merupakan salah satu temuan tatalaksana revolusioner di bidang kedokteran dan biomedis yang kini dianggap semakin menjanjikan. Antibodi pada mulanya dideskripsikan sebagai substansi penetral di dalam darah yang ditemukan oleh peneliti Behring dan Shisaburo pada tahun 1890 dalam penelitian mereka mengenai model hewan terjangkit difteri. Beberapa abad setelahnya, beberapa penemuan saintifik penting oleh ilmuwan lainnya menajamkan kepentingan mAb terutama pada upaya tatalaksana kanker selain perkembangan yang tidak kalah mencengangkan di bidang infeksi, neuroimunologi-neurodegeneratif dan nyeri-nyeri kepala (Zahavi dan Weiner, 2020; Carlos et al., 2021).

Tatalaksana menggunakan preparat mAb umumnya dikenali dengan adanya akhiran “-mab” yang terdapat pada ujung penamaan jenis mAb yang digunakan, walau kemudian berdasar pada pedoman tahun 2021 kekhasan ini mungkin akan menghilang sejak program International Nonproprietary Names (INN) yang diinisiasi World Health Organization (WHO) menyiapkan 4 akhiran (-stem) lain untuk cabang mAb yang akan diproduksi di kemudian hari (“-tug”, “-bart”, “-mig” dan “-ment”). Sementara beberapa imbuhan lain menunjukkan peruntukan mAb tersebut pada organ targetnya (-ci- untuk mAb

## DAFTAR PUSTAKA

- Carlos, W.G. et al. (2021) 'Monoclonal antibodies: Medical uses for the prevention and treatment of disease', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(11), pp. 26–27. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.2021C3>.
- Datta, A., Maryala, S. and John, R. (2021) 'A Review of Eptinezumab Use in Migraine', *Cureus*, 13(9), pp. 10–17. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.18032>.
- Gklinos, P. et al. (2021) 'Monoclonal antibodies as neurological therapeutics', *Pharmaceuticals*, 14(2), pp. 1–31. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph14020092>.
- O'Horo, J.C.; D.W.C.L.S.W.B.C.G.W.R.F.A.L.D.A.S.M.T.-S.S.N.H.R.R.R. (2022) 'Effectiveness of Monoclonal Antibodies in Preventing Severe COVID-19 with Emergence of the Delta Variant', *Mayo Clinic Proceedings*, 2(February), pp. 327–332.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2020) 'Pemberian Tocilizumab pada Penyakit Inflamasi dengan Badai Sitokin', 6(1).
- Razonable, R.R., Garesh, R. and Bierle, D.M. (2022) 'Clinical Prioritization of Antispike Monoclonal Antibody Treatment of Mild to Moderate COVID-19', *Mayo Clinic Proceedings*, 1(January), pp. 26–30.
- Sánchez-Robles, E.M. et al. (2021) 'Monoclonal antibodies for chronic pain treatment: Present and future', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms221910325>.
- Smith, B.T. (2012) 'Introduction to Diagnostic and Therapeutic Monoclonal Antibodies', *University of New Mexico Health Sciences Center*, 17(1), pp. 1–34.
- World Health Organization (2022) 'Annex 4 Guidelines for the safe production and quality control of monoclonal antibodies and

related products intended for medicinal use', WHO Technical Report Series, (926), pp. 209–248.

Zahavi, D. and Weiner, L. (2020) 'Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy', *Antibodies*, 9(34), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6614784>.

Zhang, M. et al. (2017) 'Monoclonal antibodies against plasmodium falciparum circumsporozoite protein', *Antibodies*, 6(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/antib6030011>.

# BAB 11

## RESPON IMUNOLOGI TUBUH TERHADAP TUMOR DAN KANKER

drh. Retina Yunani, M.Kes

### A. Perbedaan Tumor dan Jaringan Normal

Tumor berbeda secara fundamental dari jaringan normal baik dalam komposisi antigenik maupun perilaku biologisnya. Ketidakstabilan genetik yang merupakan ciri dasar kanker adalah faktor utama terbentuknya neo antigen spesifik tumor. Perubahan genetik yang paling umum pada kanker yaitu mutasi, muncul dari gangguan pada sistem perbaikan kerusakan DNA (DNA damage repair system) pada sel tumor (Fearon and Vogelstein, 1990). Perbedaan besar lainnya antara sel tumor dan sel normal dapat dilihat melalui perubahan epigenetic (Peter and Baylin, 2007) yaitu berupa perubahan dalam metilasi DNA serta struktur kromatin sel tumor sehingga menghasilkan perubahan dramatis dalam ekspresi gen. Tumor jika dibandingkan jaringan normalnya, mengekspresikan ratusan gen secara berlebihan, dan dalam banyak kasus, mengaktifkan gen yang secara umum tidak diekspresikan sama sekali pada kondisi normalnya. Gen yang diekspresikan secara berlebihan dalam sel tumor kemudian menjadi antigen tumor yang paling sering dijadikan sasaran antibodi dan imunoterapi seluler.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cabeza-Cabrerizo, M. et al. (2021) 'Dendritic Cells Revisited', *Annual Review of Immunology*, 39, pp. 131–166. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053707>.
- de Charette, M. and Houot, R. (2018) 'Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: Potential implications for immunotherapy', *Haematologica*, 103(8), pp. 1256–1268. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.184192>.
- Ercolini, A.M. et al. (2005) 'Recruitment of latent pools of high-avidity CD8+ T cells to the antitumor immune response', *Journal of Experimental Medicine*, 201(10), pp. 1591–1602. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20042167>.
- Fearon, E. and Vogelstein, B. (1990) 'A Genetic Model For Colorectal Tumorigenesis', *Cell*, 61, pp. 759–767.
- Fernández, J.P. et al. (2019) 'Hepatic tumor microenvironments and effects on NK cell phenotype and function', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20174131>.
- Fu, J. et al. (2015) 'tumors resistant to PD-1 blockade', 7(283). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4306>.STING.
- Fucikova, J. et al. (2019) 'Induction of tolerance and immunity by dendritic cells: Mechanisms and clinical applications', *Frontiers in Immunology*, 10(OCT), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02393>.
- Getnet, D. et al. (2011) 'NIH Public Access', 182(410), pp. 4675–4685. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803400>.Tumor.
- Kortylewski, M. et al. (2005) 'Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity', *Nature Medicine*, 11(12), pp. 1314–1321.

- Kortylewski, M. et al. (2009) 'Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by STAT3 signaling in the tumor microenvironment', *Cancer Cell*, 15(2), pp. 114–123.
- Lu, Y. et al. (2020) 'Epigenetic regulation in human cancer: The potential role of epi-drug in cancer therapy', *Molecular Cancer*, 19(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>.
- Mellor, A.L. et al. (2004) 'Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3 dioxygenase', *International Immunology*, 16(10), pp. 1391–1401. Available at: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh140>.
- Merad, M. et al. (2013) 'The Dendritic Cell Lineage : Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in The Steady State of The Inflamed Setting', *Annual Review of Immunology*, 31, pp. 563–604.
- Munn, D. et al. (2002) 'Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase', *Science*, 297, pp. 1867–1870.
- Owen, K.L., Brockwell, N.K. and Parker, B.S. (2019) 'Immune Regulation and Cancer Progression', *Cancers*, 11(12), p. 2002.
- Pardoll, D. (2015) 'Cancer and the Immune system: Basic Concepts and Targets for Intervention', *Semin Oncol*, 42(4), pp. 523–538.
- Peter, A.J. and Baylin, S.B. (2007) 'The Epigenomic of Cancer', *Cell*, 128(4), pp. 683–692. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029>.
- Schmielau, J. and Finn, O. (2001) 'Activated granulocytes and granulocytes-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T cell function in advanced cancer patients', *Cancer Research*, 61, pp. 4756–4760.
- Steinman, R.M. (2012) 'Decisions about dendritic cells: Past, present, and future', *Annual Review of Immunology*, 30, pp. 1–22.

Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>.

Tosolini, M. et al. (2011) 'Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer', *Cancer Research*, 71(4), pp. 1263–1271. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2907>.

Wang, T. et al. (2004) 'Regulation of the innate and adaptive immune response by Stat-3 signaling in tumor cells', *Nature Medicine*, 10(1), pp. 48–54.

Wculek, S. et al. (2020) 'Dendritic Cells In Cancer Immunology and Immunotherapy', *Nat Rev Immunol*, 20, pp. 7–24.

Yu, H., Pardoll, D. and Jove, R. (2009) 'STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3', *Nat Rev Cancer*, 9(11), pp. 798–809.



# BAB 12 | IMUNOTERAPI

Nurul Hidayah, drh. , M.Imun

## A. Pendahuluan

Pada tahun 2020, diperkirakan 19,3 juta kasus kanker baru dan hampir 10 juta kematian akibat kanker terjadi di seluruh dunia (Sung et al., 2021) . Karena dampak global kanker yang meningkat, maka memahami faktor-faktor yang mendorong perkembangan kanker sangat penting dan diperlukan. Kanker ditandai dengan adanya regulasi diferensiasi sel yang tidak tepat, proliferasi, penghindaran terhadap apoptosis, penghindaran terhadap penekan pertumbuhan, peningkatan pembuluh darah, invasi, metastasis, metabolisme sel yang diprogram ulang, dan penghindaran terhadap sistem kekebalan tubuh (Hanahan, 2022).

Sistem kekebalan tubuh sendiri mempunyai karakteristik antara lain spesifisitas, berpotensi dan memori sel yang sangat luar biasa. Pengobatan secara farmakologi belum 100% memberikan tingkat keamanan, kemanjuran, dan jangka panjang sesuai harapan. Hal ini menjadi dasar dalam pengobatan kanker. Kemajuan imunologi seluler dan molekuler memberikan pemahaman yang sangat besar bagaimana interaksi kanker dengan sistem kekebalan tubuh (Murphy, 2010).

## DAFTAR PUSTAKA

- Ando, K. et al. (2020) 'Nivolumab plus ipilimumab versus existing immunotherapies in patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis', *Cancers*, 12(7), pp. 1-19. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers12071905>.
- Dranoff, G. (2004) 'Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy', *Nature Reviews Cancer*, 4(1), pp. 11-22. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc1252>.
- Finn, O.J. (2012) 'Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer', *Annals of Oncology*, 23(SUPPL.8), pp. 8-11. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds256>.
- Gelderman, K.A. et al. (2004) 'Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy', *Trends in Immunology*, 25(3), pp. 158-164. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.01.008>.
- Gupta, S. and Shukla, S. (2022) 'Limitations of Immunotherapy in Cancer', *Cureus*, 14(10), pp. 1-6. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.30856>.
- Hanahan, D. (2022) 'Hallmarks of Cancer: New Dimensions', *Cancer Discovery*, 12(1), pp. 31-46. Available at: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- Harding, F.A. et al. (2010) 'The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions', *mAbs*, 2(3), pp. 256-265. Available at: <https://doi.org/10.4161/mabs.2.3.11641>.
- Mantuano, N.R. et al. (2020) 'Tumor-associated carbohydrates and immunomodulatory lectins as targets for cancer immunotherapy', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2), pp. 1-12. Available at: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001222>.

- Murphy, J.F. (2010) 'Trends in cancer immunotherapy', *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 4, pp. 67–80. Available at: <https://doi.org/10.4137/cmo.s4795>.
- Palucka, K. and Banchereau, J. (2013) 'Dendritic cell-based cancer therapeutic vaccines Karolina', *Immunity*, 39(1), pp. 38–48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.004>.Dendritic.
- Sung, H. et al. (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Waldman A.T (2003) 'Immunotherapy, past, present and future', *Rheumatology*, 32(2), pp. 89–91. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.2.89>.
- Weiner, et al (1982) 'Antibodies and cancer therapy', *Nature*, 297(5865), pp. 358–359. Available at: <https://doi.org/10.1038/297358a0>.
- Zhang, H. and Chen, J. (2018) 'Current status and future directions of cancer immunotherapy', *Journal of Cancer*, 9(10), pp. 1773–1781. Available at: <https://doi.org/10.7150/jca.24577>.
- Zhao, L. and Cao, Y.J. (2019) 'Engineered T Cell Therapy for Cancer in the Clinic', *Frontiers in Immunology*, 10(October). Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

# BAB 13

## RESPON IMUNOLOGI PADA MUKOSA

**Dr. Ardhia Iswanda Putri, SpDVE, MkedKlin**

### **A. Pendahuluan**

Mamalia telah mengembangkan sistem kekebalan mukosa yang unik (mucosal immunity system) (MIS) untuk melindungi permukaan luas yang terpapar lingkungan luar. MIS adalah epitel lapisan tunggal yang ditutupi oleh lendir dan produk antimikroba dan dilengkapi dengan komponen sistem imun bawaan dan adaptif inang. Mikrobiota alami dapat ditemukan di usus kecil distal dan usus besar, kulit, rongga hidung dan mulut, dan saluran reproduksi wanita. Populasi mikroba terbesar dapat mencapai  $\sim 10^{12}$  bakteri /  $\text{cm}^3$  dan ditemukan di usus besar manusia (Maslowski and Mackay, 2011; Nicholson et al., 2012). Mikrobiota usus besar ini mencakup lebih dari 1.000 spesies bakteri dan komposisinya bervariasi tiap individu. Situs epitel lain memiliki jenis mikrobiota berbeda, termasuk mulut, hidung, kulit, dan permukaan mukosa lainnya, yang berkontribusi pada inang. Bakteri usus tumbuh dengan mencerna karbohidrat kompleks, protein, vitamin, dan komponen lain untuk diserap oleh inang, sebagai imbalannya mikrobiota dapat mengembangkan kekebalan dan toleransi alami imunitas pada tubuh inang (Hooper and Macpherson, 2010; Maslowski and Mackay, 2011). Mikrobiota inang mempengaruhi perkembangan dan pematangan sel dalam jaringan limfoid MIS (McGhee and Fujihashi, 2012).

## DAFTAR PUSTAKA

- Acheson, D. W. K. and Luccioli, S. (2004) 'Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses.', *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(2), pp. 387-404. doi: 10.1016/j.bpg.2003.11.002.
- Boyaka, P. N. and Fujihashi, K. (2019) 'Host defenses at mucosal surfaces', in *Clinical immunology*. Elsevier, pp. 285-298.
- Brandtzaeg, P. (2007) 'Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces.', *Vaccine*, 25(30), pp. 5467-5484. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.12.001.
- Cheroutre, H., Lambolez, F. and Mucida, D. (2011) 'The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes.', *Nature reviews. Immunology*, 11(7), pp. 445-456. doi: 10.1038/nri3007.
- Holmgren, J. and Czerkinsky, C. (2005) 'Mucosal immunity and vaccines.', *Nature medicine*, 11(4 Suppl), pp. S45-53. doi: 10.1038/nm1213.
- Hooper, L. V and Macpherson, A. J. (2010) 'Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota.', *Nature reviews. Immunology*, 10(3), pp. 159-169. doi: 10.1038/nri2710.
- Lau, K. S. et al. (2011) 'In vivo systems analysis identifies spatial and temporal aspects of the modulation of TNF- $\alpha$ -induced apoptosis and proliferation by MAPKs.', *Science signaling*, 4(165), p. ra16. doi: 10.1126/scisignal.2001338.
- Lau, K. S. et al. (2012) 'Multi-scale in vivo systems analysis reveals the influence of immune cells on TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in the intestinal epithelium.', *PLoS biology*, 10(9), p. e1001393. doi: 10.1371/journal.pbio.1001393.
- Maslowski, K. M. and Mackay, C. R. (2011) 'Diet, gut microbiota and immune responses.', *Nature immunology*, 12(1), pp. 5-9. doi: 10.1038/ni0111-5.

- McGhee, J. R. and Fujihashi, K. (2012) 'Inside the mucosal immune system.', *PLoS biology*, 10(9), p. e1001397. doi: 10.1371/journal.pbio.1001397.
- Mowat, A. M. (2003) 'Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens.', *Nature reviews. Immunology*, 3(4), pp. 331-341. doi: 10.1038/nri1057.
- Nicholson, J. K. et al. (2012) 'Host-gut microbiota metabolic interactions.', *Science (New York, N.Y.)*, 336(6086), pp. 1262-1267. doi: 10.1126/science.1223813.
- Paul, W. E. (2012) *Fundamental immunology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Raymundo, N. et al. (2004) 'Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women', *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 7(3), pp. 312-318. doi: 10.1080/13697130400003147.
- Reizis, B. et al. (2011) 'Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions.', *Annual review of immunology*, 29, pp. 163-183. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101345.
- Russell, M. W. et al. (2015) *Overview: The Mucosal Immune System. The Mucosal Immune System. Fourth Edition, Mucosal Immunology: Fourth Edition. Fourth Edition. Elsevier*. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00001-X.
- Salzman, N. H. et al. (2010) 'Enteric defences are essential regulators of intestinal microbial ecology.', *Nature immunology*, 11(1), pp. 76-83. doi: 10.1038/ni.1825.
- Schröfelbauer, B. and Hoffmann, A. (2011) 'How do pleiotropic kinase hubs mediate specific signaling by TNFR superfamily members?', *Immunological reviews*, 244(1), pp. 29-43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01060.x.
- Tokuhara, D. et al. (2010) 'Secretory IgA-mediated protection against *V. cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine.',

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(19), pp. 8794–8799. doi: 10.1073/pnas.0914121107.

Xia, Y. et al. (2000) 'Clostridium difficile toxin A excites enteric neurons and suppresses sympathetic neurotransmission in the guinea pig.', *Gut*, 46(4), pp. 481–486. doi: 10.1136/gut.46.4.481.

# BAB 14

## PENYEBAB DAN DAMPAK AKIBAT TERJADINYA IMUNODEFISIENSI

**Brian Eka Rachman, dr., Sp.PD, FINASIM**

### **A. Pendahuluan**

Imunodefisiensi merupakan kondisi di mana sistem kekebalan tubuh tidak dapat berfungsi dengan baik. Hal ini dapat membuat orang lebih rentan terhadap infeksi, kanker, dan masalah kesehatan lainnya. Kekurangan kekebalan tubuh dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk genetika, infeksi, obat-obatan, dan penyakit kronis tertentu.

Beberapa kondisi akibat kondisi imunodefisiensi pada kanker antara lain peningkatan risiko kanker. Orang yang terkena kelainan imunodefisiensi primer (KIP) memiliki peningkatan risiko (4-25%) terjadinya beberapa jenis kanker dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki KIP. Suatu penelitian melaporkan peningkatan risiko 42% terjadinya limfoma pada orang dengan penyakit kelainan imunodefisiensi primer (KIP) dibandingkan dengan seseorang tanpa disertai KIP (Mayor et al., 2018). Kondisi imunodefisiensi sekunder pada orang yang hidup dengan infeksi HIV (ODHIV) juga memiliki kecenderungan disertai dengan limfoma non-Hodgkin sel B yang agresif (Pai et al., 2021). Selain itu, keganasan lain seperti Sarkoma Kaposi dan kanker serviks sangat sering terjadi pada orang dengan acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (Mortaz et al., 2016).



## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., 2022. Tumor Immunology, in: Cellular and Molecular Immunology. Elsevier, Pennsylvania.
- Berraondo, P., Sanmamed, M.F., Ochoa, M.C., Etxeberria, I., Aznar, M.A., Pérez-Gracia, J.L., Rodríguez-Ruiz, M.E., Ponz-Sarvisé, M., Castañón, E., Melero, I., 2018. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer* 2018 120:1 120, 6–15. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>
- Candotti, F., 2017. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Clinical Immunology* 2017 38:1 38, 13–27. <https://doi.org/10.1007/S10875-017-0453-Z>
- Castaño-Jaramillo, L.M., Lugo-Reyes, S.O., Cruz Muñoz, M.E., Scheffler-Mendoza, S.C., Duran McKinster, C., Yamazaki-Nakashimada, M.A., Espinosa-Padilla, S.E., Saez-de-Ocariz Gutierrez, M. del M., 2021. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol* 93, e13034. <https://doi.org/10.1111/SJI.13034>
- Dvorak, C.C., Haddad, E., Heimall, J., Dunn, E., Buckley, R.H., Kohn, D.B., Cowan, M.J., Pai, S.Y., Griffith, L.M., Cuvelier, G.D.E., Eissa, H., Shah, A.J., O'Reilly, R.J., Pulsipher, M.A., Wright, N.A.M., Abraham, R.S., Satter, L.F., Notarangelo, L.D., Puck, J.M., 2023. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol* 151, 539–546. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.10.022>
- El-Sayed, Z.A., Abramova, I., Aldave, J.C., Al-Herz, W., Bezrodnik, L., Boukari, R., Bousfiha, A.A., Cancrini, C., Condino-Neto, A., Dbaibo, G., Derfalvi, B., Dogu, F., Edgar, J.D.M., Eley, B., El-Owaidy, R.H., Espinosa-Padilla, S.E., Galal, N., Haerynck, F., Hanna-Wakim, R., Hossny, E., Ikinciogullari, A., Kamal,

- E., Kanegane, H., Kechout, N., Lau, Y.L., Morio, T., Moschese, V., Neves, J.F., Ouederni, M., Paganelli, R., Paris, K., Pignata, C., Plebani, A., Qamar, F.N., Qureshi, S., Radhakrishnan, N., Rezaei, N., Rosario, N., Routes, J., Sanchez, B., Sediva, A., Seppanen, M.R., Serrano, E.G., Shcherbina, A., Singh, S., Siniah, S., Spadaro, G., Tang, M., Vinet, A.M., Volokha, A., Sullivan, K.E., 2019. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J* 12. <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2019.100018>
- Fodil, N., Langlais, D., Gros, P., 2016. Primary Immunodeficiencies and Inflammatory Disease: A Growing Genetic Intersection. *Trends Immunol* 37, 126. <https://doi.org/10.1016/J.IT.2015.12.006>
- Haas, O.A., 2018. Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited: Embedding Two Closely Related Concepts Into an Integrative Conceptual Framework. *Front Immunol* 9, 3136. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.03136>
- Justiz-Vaillant, A.A., Williams-Persad, A.F.-A., Arozarena-Fundora, R., Gopaul, D., Soodeen, S., Asin-Milan, O., Thompson, R., Unakal, C., Akpaka, P.E., 2023. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. *Microorganisms* 11, 2233. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11092233>
- K, Z., I, A., Y, B., K, L., R, Machowicz, R, Marsh, E, S., Z, W., KE, N., 2021. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *GeneReviews®*.
- Lee, M., Rhee, I., 2017. Cytokine Signaling in Tumor Progression. *Immune Netw* 17, 214. <https://doi.org/10.4110/IN.2017.17.4.214>
- Lee, S., Margolin, K., 2011. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 3, 3856. <https://doi.org/10.3390/CANCERS3043856>

- Lim, C.K., Abolhassani, H., Appelberg, S.K., Sundin, M., Hammarström, L., 2019. IL2RG hypomorphic mutation: Identification of a novel pathogenic mutation in exon 8 and a review of the literature. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 15, 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13223-018-0317-Y/FIGURES/4>
- Matza Porges, S., Shamriz, O., 2022. Genetics of Immune Dysregulation and Cancer Predisposition: Two Sides of the Same Coin. *Clin Exp Immunol* 210, 114–127. <https://doi.org/10.1093/CEI/UXAC089>
- Mayor, P.C., Eng, K.H., Singel, K.L., Abrams, S.I., Odunsi, K., Moysich, K.B., Fuleihan, R., Garabedian, E., Lugar, P., Ochs, H.D., Bonilla, F.A., Buckley, R.H., Sullivan, K.E., Ballas, Z.K., Cunningham-Rundles, C., Segal, B.H., 2018. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 141, 1028. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.05.024>
- McCusker, C., Upton, J., Warrington, R., 2018. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 61. <https://doi.org/10.1186/S13223-018-0290-5>
- Mortaz, E., Tabarsi, P., Mansouri, D., Khosravi, A., Garssen, J., Velayati, A., Adcock, I.M., 2016. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Front Immunol* 7, 1. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00365>
- Pai, S.Y., Lurain, K., Yarchoan, R., 2021. How immunodeficiency can lead to malignancy. *Hematology* 2021, 287–295. <https://doi.org/10.1182/HEMATOLOGY.2021000261>
- Primary Immune Deficiency Disease Genetics & Inheritance | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [WWW Document], n.d. URL <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/pidds-genetics-inheritance> (accessed 10.16.23).

- Satgé, D., 2018. A tumor profile in primary immune deficiencies challenges the cancer immune surveillance concept. *Front Immunol* 9, 345754. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01149/BIBTEX>
- Sheikhabaei, S., Sherkat, R., Roos, D., Yaran, M., Najafi, S., Emami, A., 2016. Gene mutations responsible for primary immunodeficiency disorders: A report from the first primary immunodeficiency biobank in Iran. *Allergy Asthma Clin Immunol* 12, 62. <https://doi.org/10.1186/S13223-016-0166-5>
- Verhoeven, D., Stoppelenburg, A.J., Meyer-Wentrup, F., Boes, M., 2018. Increased risk of hematologic malignancies in primary immunodeficiency disorders: opportunities for immunotherapy. *Clinical Immunology* 190, 22–31. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2018.02.007>
- Yazdani, R., Fekrvand, S., Shahkarami, S., Azizi, G., Moazzami, B., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A., 2019. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical Immunology* 198, 19–30. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2018.11.007>
- Zhang, Y., Guan, X.Y., Jiang, P., 2020. Cytokine and Chemokine Signals of T-Cell Exclusion in Tumors. *Front Immunol* 11, 594609. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.594609/BIBTEX>
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., Li, Y., 2021. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6:1 6, 1–46. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

# BAB 15

## VAKSIN DAN APLIKASINYADALAM PENCEGAHAN PENYAKIT

Dr. Apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes.

### A. Pendahuluan

Imunisasi memberikan dampak yang sangat signifikan terhadap kesehatan global, menyelamatkan jutaan nyawa setiap tahun serta menjadi komponen kunci dari layanan kesehatan primer. Imunisasi yang terpenting adalah pemberian vaksin. Vaksin mengurangi risiko tertular penyakit dengan memanfaatkan pertahanan alami tubuh untuk membangun perlindungan atau sistem kekebalan. Saat sekarang ini tersedia vaksin untuk mencegah lebih dari 20 penyakit yang mengancam jiwa, membantu orang-orang dari segala usia hidup lebih lama dan lebih sehat. Imunisasi saat ini mencegah 3,5-5 juta kematian setiap tahun akibat penyakit seperti difteri, tetanus, pertusis, influenza, dan campak. Vaksin juga penting untuk pencegahan dan pengendalian wabah penyakit menular. Vaksin mendukung keamanan kesehatan global dan akan menjadi alat penting dalam memerangi resistensi antimikroba. World Health Organization (WHO) telah mendukung visi dan strategi global baru, berupa Agenda Imunisasi 2030 (IA2030), untuk mengatasi tantangan ini dan menyelamatkan lebih dari 50 juta nyawa. (World Health Organization, 2023)

Imunisasi adalah suatu upaya untuk menimbulkan atau meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit sehingga bila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, L. A. P. S. (2012). Cellular and molecular immunology. 7th ed. (7th ed.). Saunders Elsevier.
- Amanna, I. J. ; S. M. K. (2018). Successful Vaccines. Current Topics in Microbiology and Immunology, 1-30.
- Cancer Research UK. (2017). Vaccines to Treat Cancer.
- Hall E, W. A. H. J. M. V. S. S. eds. (2021). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (14th ed.). U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan. (2021). Pedoman Pengelolaan Vaksin Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
- Lei et al. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer.
- National Cancer Institute. (2015). Cancer Vaccines.
- Ramsay M, ed. (2019). the green book,. Immunisation against infectious disease. Public Health England.
- Rosenberg SA, R. P. P. G. F. S. K. JN. (2015). Cancer Immunotherapy. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Saxena, M. , van der B. S. H. , M. C. J. M. et al. (2021). Therapeutic cancer vaccines. therapeutic cancer vaccines. Nat Rev Cancer.
- World Health Organization. (2023). Immunization, Vaccines and Biologicals,.

# BAB 16

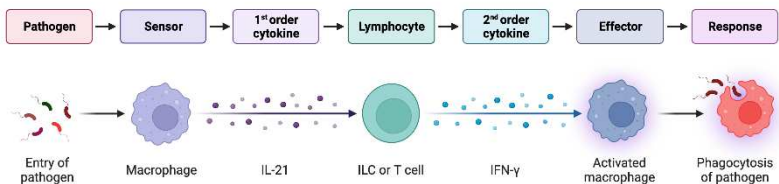
## IMMUNOEDITING DAN IMMUNOSURVEILLANCE

apt, Besse Hardianti, M.Pharm.Sc.,Ph.D

### A. Pendahuluan

Sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk melindungi jaringan dari patogen infeksius dan menjaga homeostasis. Fungsi yang terakhir ini mencakup mencegah reaksi autoimun, melindungi sel dari mikroorganisme yang tidak atau patogen di lingkungan, dan mengeluarkan sel yang mati, rusak, bertransformasi, atau neoplastik.

#### Prinsip Umum Respon Imun



**Gambar 16.1** Prinsip umum respon sistem imun

Secara umum sistem kekebalan tubuh bekerja berdasarkan ada tidaknya mikroorganisme yang masuk atau mengganggu inang yang akan mengaktifkan sensor sel inate (alami) manusia yaitu sel makrofag kemudian sel ini akan mengeluarkan sitokin sebagai alarm contohnya Interleukin 21 (IL-21) yang akan mengaktifkan sel T sebagai sel adaptif, yang selanjutnya sel T ini akan mengeluarkan Interferon gamma (INF- $\gamma$ ) yang akan menjadi pertanda bagi sel makrofag untuk lebih

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbott, m. & ustoyev, y. 2019a. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy. *Seminars in oncology nursing*, 150923.
- Abbott, m. & ustoyev, y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy. *Seminars in oncology nursing*, 2019b. Elsevier, 150923.
- Dunn, g. P., bruce, a. T., ikeda, h., old, l. J. & schreiber, r. D. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, 3, 991-998.
- Dunn, g. P., old, l. J. & schreiber, r. D. 2004. The three es of cancer immunoediting. *Annual review of immunology*, 22, 329-360.
- Hanahan, d. & weinberg, r. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Huang, s. H., mccann, c. D., mota, t. M., wang, c., lipkin, s. M. & jones, r. B. 2019. Have cells harboring the hiv reservoir been immunoedited? *Front immunol*, 10, 1842.
- Ke, c.-h., chiu, y.-h., huang, k.-c. & lin, c.-s. 2023. Exposure of immunogenic tumor antigens in surrendered immunity and the significance of autologous tumor cell-based vaccination in precision medicine. *International journal of molecular sciences*, 24, 147.
- Khong, h. T. & restifo, n. P. 2002. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nature immunology*, 3, 999-1005.
- Koebel, c. M., vermi, w., swann, j. B., zerafa, n., rodig, s. J., old, l. J., smyth, m. J. & schreiber, r. D. 2007. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*, 450, 903-907.
- Lasek, w. 2022. Cancer immunoediting hypothesis: history, clinical implications and controversies. *Central european journal of immunology*, 47, 168-174.



- Ostrand-rosenberg, s. 2008. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Current opinion in genetics & development*, 18, 11-18.
- Ribatti, d. 2017. The concept of immune surveillance against tumors: the first theories. *Oncotarget*, 8, 7175.
- Screpanti, v., wallin, r. P., grandien, a. & ljunggren, h.-g. 2005. Impact of fasl-induced apoptosis in the elimination of tumor cells by nk cells. *Molecular immunology*, 42, 495-499.
- Segal, n. H., parsons, d. W., peggs, k. S., velculescu, v., kinzler, k. W., vogelstein, b. & allison, j. P. 2008. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer research*, 68, 889-892.
- Shankaran, v., ikeda, h., bruce, a. T., white, j. M., swanson, p. E., old, l. J. & schreiber, r. D. 2001. Ifn $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 410, 1107-1111.
- Swann, j. B. & Smyth, m. J. 2007. Immune surveillance of tumors. *The journal of clinical investigation*, 117, 1137-1146.
- Vesely, m. D. & schreiber, r. D. 2013. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann n y acad sci*, 1284, 1-5.
- Wellenstein, m. D. & de visser, k. E. 2018. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape. *Immunity*, 48, 399-416.

## TENTANG PENULIS



**dr. Brilliant Margalin, Sp.PK., M.Kes.** lahir di Surabaya, pada 3 Desember 1979. Ia adalah dosen tetap di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Maarif Hasyim Latief (Umaha) Sidoarjo, Jawa Timur. Selain itu, beliau juga berpraktek sebagai dokter spesialis Patologi Klinik di RS. Mata Masyarakat Provinsi Jawa Timur, RSUD Grati Kabupaten Pasuruan dan RS Prima Husada Sukorejo Pasuruan. Saat ini dokter Brilliant sedang menempuh pendidikan konsultan Sp2 Imunologi Patologi Klinik dan S3 Kedokteran di Universitas Airlangga Surabaya.



**dr. Dian Yuliartha Lestari, Sp.PA** lahir di Malang, pada 22 Juli 1981. Ia tercatat sebagai lulusan Pendidikan Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang tahun 2006 dan Program Spesialis Patologi Anatomi Universitas Airlangga Surabaya pada tahun 2014. Saat ini ia yang bertugas sebagai dosen Patologi Anatomi pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang sedang menempuh pendidikan doktoral S3 pada Universitas Airlangga Surabaya.



**dr. Yudith Yunia Kusmala, M.Kes., SpPD, Finasim**, lahir di Bandung pada 5 Juni 1971. Seorang dokter Penyakit Dalam lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Menyelesaikan SI dan S2 di Fakultas Kedokteran yang sama. Wanita yang kerap disapa Yudith ini adalah anak dari pasangan Kustiwa Abdulkadir (ayah) dan Komalasari (ibu). Sehari-hari beliau adalah pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Jenderal Achmad Yani Cimahi sejak tahun 1998.



**drg. Yoifah Rizka Wedarti, Sp.Perio** lahir di Jember pada bulan Oktober tahun 1974. Penulis berdomisili, menempuh semua tingkat pendidikan dan bekerja di Surabaya. Setelah lulus FKG Universitas Airlangga pada tahun 1999 dan melanjutkan pengabdian sebagai dokter gigi pegawai tidak tetap (PTT) di puskesmas selama 3 (tiga) tahun di daerah, pada tahun 2003 penulis menjadi dosen tetap di FKG Universitas Hang Tuah dan diangkat sebagai ASN LLDIKTI d/h Kopertis wilayah VII pada tahun 2005. Tahun 2006-2009 penulis kembali ke FKG Universitas Airlangga untuk melanjutkan pendidikannya dan mendapat gelar Spesialis Periodonsia. Saat ini penulis masih berstatus sebagai mahasiswi Program Doktorat Jurusan Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



**dr. Ranette Roza, Sp. S**, lahir di Jakarta pada 19 Oktober 1979. Beliau meraih gelar dokter dari Universitas Kristen Indonesia dan menyelesaikan pendidikan spesialis saraf di Universitas Indonesia. Beliau saat ini sedang melanjutkan Pendidikan Doktor di Universitas Airlangga dengan beasiswa LPDP. Selain aktif dalam bidang akademis, beliau menjalani kesehariannya sebagai dokter spesialis saraf sekaligus pengajar di RS Pusat **Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta**.



**dr. Anudya Kartika Ratri, SpJP, FIHA** Lahir di Surabaya, pada 19 Maret 1989. Mahasiswa S3 Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga di Surabaya dan merupakan staf pengajar di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Departemen Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah Universitas Airlangga kota Surabaya.



**Dian Paramita Kartikasari, dr., Sp.JP** lahir di Surabaya, pada tahun 1986. Ia adalah seorang dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Saat menulis buku ini, ia tercatat sebagai mahasiswa pascasarjana S3 Ilmu Kedokteran di almamater yang sama.



**dr. Endang Rahmawati, SpMK** lahir di Jakarta, pada 22 Februari 1978. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Indonesia sebagai Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik. Wanita yang kerap disapa Endang ini adalah anak dari pasangan Dullah Satari (ayah) dan Mariamah (ibu). Endang Rahmawati merupakan seorang dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik yang berkecimpung dalam Pengendalian dan Pencegahan Infeksi Rumah Sakit dan juga berperan aktif dalam Pengendalian Resistensi Antimikroba. Ia aktif sehari-hari di rumah sakit pemerintah, swasta, menjadi narasumber dan juga sebagai dosen mikrobiologi.



**dr. Zikrul Haikal, Sp.BA**, lahir di Selong, Lombok Timur, pada 21 Mei 1985. Ia menyelesaikan pendidikan dokternya di Fakultas Kedokteran Universitas Mataram pada tahun 2010, dan kemudian memperoleh brevet Spesialis Bedah Anak pada tahun 2019 dari Universitas Gadjah Mada. Penulis juga merupakan staf pengajar pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, dan saat ini sedang menempuh pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



**dr. Iswandi Erwin, M. Ked, Sp. N, FIN** merupakan salah seorang dokter spesialis neurologi yang bekerja di Divisi Nyeri, Nyeri Kepala dan Neuropaliative Care Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (RSPON) Prof.Dr.dr. Mahar Mardjono Jakarta. Ia menamatkan pendidikan spesialis Neurologi dari FK USU pada tahun 2017, mendapatkan Fellow di bidang Nyeri Kepala (Headache) dan Intervensi Nyeri (Pain Intervention) dari Kolegium Neurologi Indonesia pada tahun 2021 -2022.

dr. Iswandi tergabung pada organisasi Ikatan Dokter Indonesia (IDI) cab Jakarta Timur, Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia (PERDOSNI) Jaya, International Association for Study of Pain (IASP) dan International Headache Society (IHS) dan CGRP Forum, keminatan internasional mengenai penggunaan antibodi monoklonal pada nyeri kepala migren.

Fokus praktik dan riset dr Iswandi ialah pada bidang nyeri dan nyeri kepala, terkait neuroimunologi terutama ialah tatalaksana terapi dan penggunaan antibodi monoklonal (mAb) di bidang nyeri kepala seperti eptinezumab sebagai mAb anti CGRP dan reseptornya. Saat ini dr.Iswandi tengah menempuh pendidikan Doktoral di Bidang Ilmu Kedokteran di FK Universitas Airlangga Surabaya.



**Retina Yunani, drh., M.Kes**, lahir di Surabaya, pada 13 Januari 1979. Ia tercatat sebagai lulusan magister Imunologi Pascasarjana Universitas Airlangga (UNAIR) tahun 2008. Setelah menyelesaikan pendidikan program magister, penulis menjadi dosen di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya sebagai pengampu mata kuliah Patologi Klinik Veteriner.



**Nurul Hidayah, drh., M.Imun**, lahir di Tulungagung, pada 10 Agustus 1978. Ia tercatat sebagai lulusan magister Imunologi Pascasarjana Universitas Airlangga (UNAIR) tahun 2013. Wanita yang kerap disapa Nurul ini adalah anak dari pasangan H. Sudjani (ayah) dan Hj. Padmiatun (ibu). Nurul Hidayah merupakan awardee Beasiswa Unggulan (BU) RISTEKDIKTI program magister dan awardee Beasiswa Pendidikan Indonesia (BPI) Program Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran UNAIR tahun 2022. Inventor Paten nomor IDP000076904 ini memfokuskan arah risetnya berbasis imunologi termasuk menulis buku-buku tentang imunologi.



**Ardhiah Iswanda Putri, dr, M.Ked.Klin, SpDVE**

Lahir, 28 Maret 1988, Tenggarong, Kalimantan Timur. Ardhiah Iswanda Putri, atau yang akrab di panggil Pinkie, adalah seorang Dermatovenereologis dengan dedikasi yang kuat terhadap restorasi rambut dan kedokteran regeneratif. Beliau adalah anak dari M. Yulianto Listiawan dan Ummaida. Lulusan Universitas Airlangga ini pada tahun 2022 meraih sertifikasi sebagai Trichologist dari World Trichology Society dari USA. Keanggotaannya dalam International Society of Hair Restoration Surgery (ISHRS) juga menunjukkan komitmennya terhadap kemajuan pengetahuan dalam bidang permasalahan yang berkaitan dengan rambut. Selain kegiatan klinis dan akademisnya, Pinkie juga aktif sebagai trainer dan pembicara dalam acara-acara penting, baik di tingkat nasional maupun internasional,



**Brian Eka Rachman, dr., Sp.PD, FINASIM** adalah seorang dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Saat menulis buku ini, ia tercatat sebagai mahasiswa pascasarjana S3 Ilmu Kedokteran di almamater yang sama. Di sisi lain, dosen yang berprofesi sebagai dokter ini juga tergabung dalam Lembaga Penyakit Tropik Infeksi sebagai peneliti pada bidang penyakit imunodefisiensi HIV.





**Dr. apt. Wahyu Hendrati, S.Si., M.Kes.** lahir di Pangkajene-Sidrap, pada 23 Februari 1971. Lulusan S1 dan Profesi apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sejak tahun 1999 sampai sekarang menjalani profesi sebagai staf pengajar bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Universitas Almarisah Madani (ex.STIFA Makassar). Matakuliah yang diampu: Imunologi, Patologi, Farmakoterapi, Farmakogenetik-Farmakogenomik, Farmakologi Molekuler.



**apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D** lahir di desa Tosewo, Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan, pada 21 Februari 1978. Ia lulus sebagai sarjana Farmasi dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. selanjutnya melanjutkan S2 dan S3 di negeri sakura Jepang, Universitas Toyama, Institute Natural Medicine. Besse Hardianti adalah anak bungsu dari 6 bersaudara sehari-hari berprofesi sebagai dosen STIFA Makassar. Besse berhasil meraih beberapa beasiswa bergengsi tanah air dan luar negeri. Serta tetap berkiprah sebagai peneliti.