REVIEW ARTIKEL :
Imunologi *Brucella abortus*
Brucella abortus Immunology

Muflihanah[1], Siswani[1], Djatmikowati T. F[1], Rosmiaty[2]

Medik Veteriner, Balai Besar Veteriner Maros[1]
Paramedik Veteriner, Balai Besar Veteriner Maros[2]
Email : muflibd@yahoo.com

Intisari

Brucella abortus termasuk bakteri intraseluler yang mempunyai ciri yaitu kemampuannya untuk hidup bahkan berkembang biak dalam fagosit. Bakteri tersebut mendapat tempat tersembunyi yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi sehingga eliminasinya memerlukan mekanisme imun seluler. Respon *innate immunity* diperankan oleh komplemen, neutrofil, sel NK dan makrofag. Komponen *Brucella* pada permukaan adalah *lipopolysacarida* (LPS) maka terjadi interaksi antara *Brucella* dengan komponen komplemen yang dimediasi oleh molekul ini. Aktivasi komplemen dalam proses ini menggunakan jalur klasik yang dimediasi oleh IgM dan IgG. Hal ini menjadi dasar dari pengujian serologis *Brucella* seperti *Rose Bengal Test* (RBT) dan *Complement Fixation Test* (CFT).

Kata kunci : Brucella abortus, Respon Antibodi, IgM, IgG

Abstract

Brucella abortus is an intracellular bacteria have character to live and replication in the fagosit sel. The elimination of this bacteria need respon immun cellular mechanism bacause this bacteria hidden inside the cell with the result that the antibody cannot find in the circulation. The actors of innate respon immunity are complement, neutrofil, NK cell and macrofag. Lipopolysacaride (LPS) is Brucella component on the surface that can make interaction between Brucella with component complement wich mediated by this molecul. Complement activation in this process use classical route that mediated by IgM and IgG. Brucella serological tests such as Rose Bengal Test (RBT) and Complement Fixation Test (CFT) based on it.

Key words : Brucella abortus, Antibody Respon, IgM, IgG

Pendahuluan

Brucellosis disebabkan oleh bakteri yang dikelompokkan ke dalam genus *Brucella*. *Brucella* digolongkan ke dalam α–2 subdivisio dari *proteobacteria* termasuk bakteri Gram-negatif, bersifat asam, aerobik tetapi beberapa spesies membutuhkan 5 -10% CO_2, fakultatif intraselular, kokobasilus, tidak membentuk spora dan tidak berkapsul (Nusrat, 2004 ; Saleem *et al.*, 2010). Bakteri ini menghasilkan oksidase, katalase dan memproduksi nitrat reduktase (Nusrat, 2004). Koloni *Brucella* tumbuh secara lambat pada media solid selama 2-3 hari (Nusrat, 2004). Organisme ini sangat imunogenik sehingga hewan terinfeksi dapat memproduksi antibodi terhadap *Brucella abortus* dan hal ini yang dijadikan dasar diagnosis secara serologik (Sulaiman, 2001).

Brucella terdiri dari sembilan jenis spesies yaitu tujuh spesies pada hewan daratan *Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis, Brucella canis, Brucella ovis, Brucella neotomae,* dan *Brucella microti.* Dua spesies yang menginfeksi mamalia laut

Dipindai dengan CamScanner

yaitu *Brucella ceti* dan *Brucella pinnipedialis* (Seleem *et al.*, 2010). Spesies umum yang menginfeksi manusia adalah *Brucella melitensis, Brucella abortus dan Brucella suis* (Ko dan Splitter, 2003 ; Mantur dan Amarnath, 2008). Tiga spesies yang mengkhawatirkan yaitu *Brucella abortus* pada sapi dan banteng, *Brucella suis* pada babi, rusa dan banteng dan *Brucella melitensis* pada kambing. Bakteri yang menjadi perhatian adalah *Brucella abortus* pada sapi dan bison, yang menyerang organ reproduksi dan ambing. Bakteri terdapat dalam susu atau melalui janin gugur, urin, atau cairan dari saluran reproduksi (Aphis, 2007)

Infeksi *Brucella* pada hewan, pada umumnya mengakibatkan gangguan sistem reproduksi yang berakibat pada penurunan produktivitas, penurunan produksi susu, penurunan berat badan, infertilitas (Cutler *et al.,* 2005 ; Aphis, 2007). Infeksi pada manusia akan mengakibatkan manifestasi dengan timbulnya demam (*undulant fever*) (Cutler *et al.,* 2005). *Brucellosis* perlu mendapatkan perhatian serius pada peternakan di samping karena penyebarannya cepat juga menular ke manusia (Aphis, 2007). *Brucella* di luar tubuh induk semang dapat bertahan hidup pada berbagai kondisi lingkungan dalam waktu tertentu. Kemampuan daya tahan hidup *Brucella* pada tanah kering adalah selama 4 hari di luar suhu kamar, pada tanah yang lembab dapat bertahan hidup selama 66 hari, pada tanah becek bertahan hidup selama 151 - 185 hari. *Brucella* dapat bertahan hidup selama 2 hari dalam kotoran atau limbah kandang bagian bawah dengan suhu yang relatif tinggi. *Brucella* dapat bertahan pada air minum ternak selama 5 - 114 hari dan pada air limbah selama 30 - 150 hari (Noor, 2006)

Brucellosis dapat menyebabkan kerugian ekonomi karena mengakibatkan keguguran pada sapi. *Brucella abortus* juga patogen pada manusia mengakibatkan penyakit yang kronis dan mempengaruhi organ tubuh. Sebagian besar kasus pada manusia akibat dari hewan yang terinfeksi tetapi penularan juga bisa terjadi dari konsumsi produk susu yang terkontaminasi *Brucella abortus*. *Brucella abortus* terdiri dari 1-9 biovar yang sudah dilaporkan dan beberapa biovar mempunyai sedikit perbedaan dan jenisnya belum diketahui (Aphis, 2007).

Infeksi *Brucella* dapat terjadi melalui kulit, konjungtiva dan mukosa saluran pernafasan, tetapi secara umum rute infeksi pada sapi melalui saluran gastrointestinal kemudian menyebar ke limfoglandula. *Brucella* kemudian melakukan replikasi intraseluler di dalam sel fagosit. Invasi melalui saluran limfatik diikuti bakterimia dan terjadi infeksi sistemik. Kolonisasi bakteri terdapat di uterus pada sapi bunting, organ genital pada sapi jantan dan kelenjar mamae. *Brucella* juga dapat terlokalisasi di sendi, tulang, jaringan reproduksi jantan, atau lokasi lain dimana terjadi peradangan dan terkait dengan lesi patologi dan gejala klinis. (Ko and Splitter, 2003; Neta *et al.* 2010).

Respon antibodi *Brucella abortus* dapat berupa respon *innate immunity* dan *adaptive immunity* (Nusrat, 2004; Abbas *et al.,* 2010). *Brucella abortus* termasuk bakteri intraseluler dimana mempunyai ciri yaitu kemampuannya untuk hidup bahkan berkembang biak dalam fagosit. Mikroba tersebut mendapat tempat tersembunyi yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi sehingga eliminasinya memerlukan mekanisme imun seluler (Abbas *et al.,* 2010).

Pembahasan

Patogenesis

Infeksi *Brucella* dapat terjadi melalui kulit, konjuktiva dan mukosa saluran pernafasan, tetapi secara umum rute infeksi pada sapi melalui saluran gastrointestinal kemudian menyebar ke limfoglandula. *Brucella* kemudian melakukan replikasi intraseluler di dalam sel fagosit. Invasi melalui saluran limfatik diikuti bakterimia dan terjadi infeksi sistemik. Kolonisasi bakteri terdapat di uterus pada sapi bunting, organ

Dipindai dengan CamScanner

genital pada sapi jantan dan kelenjar mamae. *Brucella* dapat terlokalisasi di sendi, tulang, jaringan reproduksi jantan, atau lokasi lain dimana terjadi peradangan dan terkait dengan lesi patologi dan gejala klinis. (Ko and Splitter, 2003; Neta *et al.* 2010).

Respon antibodi *Brucella abortus* dapat berupa respon *innate immunity* dan *adaptive immunity* (Nusrat, 2004; Abbas *et al.*, 2010). *Brucella abortus* termasuk bakteri intraseluler dimana mempunyai ciri yaitu kemampuannya untuk hidup bahkan berkembang biak dalam fagosit. Mikroba tersebut mendapat tempat tersembunyi yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi sehingga eliminasinya memerlukan mekanisme imun seluler (Abbas *et al.*, 2010).

Brucella memiliki beberapa antigen yaitu lipopolisakarida (LPS), *native hapten* dan *outer membrane proteins (omp).* Lipopolisakarida (LPS) adalah produk dari bakteri Gram negatif yang berpotensi untuk membentuk respon imunitas alamiah (Abbas *et al.*, 2010). Seperti pada bakteri Gram negatif lainnya, lipopolisakarida (LPS) adalah merupakan komponen penting dalam membran luar. Lipopolisakarida berada di bagian dinding luar sel bakteri Gram negatif dan mengandung komponen lipid dan polisakarida. Lipopolisakarida memiliki tiga domain yaitu lipid A, inti oligosakarida dan antigen O atau rantai samping O (Ugalde *et al.*, 2000).

Lipolisakarida (LPS) *Brucella abortus* terdapat ntigen A yang berhubungan dengan *Brucella abortus* (A-dominan) dan antigen M yang berkaitan dengan *Brucella melitensis* (M-dominan). Epitop A dan M terdapat pada *O-side chain polysaccharide* S-LPS dari kedua jenis Brucella tersebut. Smooth - LPS adalah epitop immunodominan dan antigen tersebut digunakan secara umum untuk pengujian serologi *Brucellosis*. Struktur S-LPS bertanggung jawab terhadap terjadinya reaksi silang dengan bakteri yang lain misalnya *Yersinia enterolitica* (Nusrat, 2004).

Brucella berproliferasi dalam makrofag inang dan virulensinya dikaitkan dengan kemampuan berkembang biak secara intraseluler. Setelah masuk sel, *Brucella* menghindari fusi fagosom dan lisosom dengan mengubah lalu lintas fagosom intraseluler (Ugalde *et al.*, 2000).

Respon Antibodi

Brucella abortus merupakan *facultative intracellular parasite* sehingga karena kemampuannya berkembang dalam sel fagosit dapat menghambat efek humoral antibodi. Respon *innate immunity* diperankan oleh komplemen, neutrofil, sel NK dan makrofag. Karena komponen *Brucella* pada permukaan adalah LPS maka terjadi interaksi antara *Brucella* dengan komponen komplemen yang dimediasi oleh molekul ini. Aktivasi komplemen dalam proses ini menggunakan jalur klasik yang dimediasi oleh IgM dan IgG (Ko and Splitter, 2003). Hewan yang terinfeksi oleh agen infektif akan memproduksi antibodi dalam tubuhnya diawali dengan diproduksinya IgM. Immunoglobulin G, IgA dan IgE muncul pada saat terjadi *immunoglobulin-class switching.* Isotype *switching* terjadi ketika adanya kerjasama antara sel B dan CD4+ sel T dan akan memproduksi IgG (Sulaiman, 2004 ; Nusrat, 2004). Pada hewan yang terinfeksi IgG akan bertahan sampai 63 – 84 hari (Sulaiman, 2004). Hal ini menjadi dasar dari pengujian serologis *Brucella*.

Distribusi IgM dan IgG yang disebabkan karena infeksi *Brucella abortus* dan akibat vaksinasi dengan strain 19 berbeda. Pada hewan yang divaksin dengan strain 19, maka antibodi yang pertama kali dapat dideteksi dalam serum adalah IgM *aglutinin* dan akan mencapai titer maksimum 13 hari setelah vaksinasi dan tetap akan mendominir selama kurang lebih 3 bulan. Sedangkan IgG ada dalam titer yang rendah antara hari 28-42 hari setelah vaksinasi. Sedangkan hewan yang terinfeksi dengan *Brucella abortus* titer IgG lebih tinggi dari IgM dan tetap akan mendominir 63-84 hari (Sulaiman, 2004).

Distribusi antibodi IgM, IgG1, IgG2 dapat dibedakan dalam serum hewan yang divaksin dengan strain 19 dan yang terinfeksi dengan strain alam, pada hewan yang terinfeksi menunjukkan lebih banyak *non aglutinin antibody* dan kebanyakan antibodi terhadap *Brucella abortus* setelah vaksinasi dengan strain 19 adalah IgM dan IgG1.

Dipindai dengan CamScanner

Imunoglobulin M pada anak sapi naik dengan cepat dan mencapai puncaknya pada hari 14-16, 30-40% dari IgM tersebut adalah antibodi terhadap *Brucella*. Berlawanan dengan IgG1 terhadap *Brucella* akan meningkat secara perlahan dan mencapai puncaknya 16-32 hari sedang yang aktif terhadap *Brucella* hanya 20-30%, sedangkan pada sapi yang secara serologik positif terhadap infeksi *Brucella* titer IgG1 lebih tinggi dari IgM, sehingga timbul bermacam-macam test untuk membedakan titer antibodi terhadap *Brucella* seperti CFT, SAT, RBT (Sulaiman, 2004).

Complement fixing activity dalam serum yang divaksin dan yang terinfeksi nyata ada hubungannya dengan IgG1 dan IgM tapi tidak dengan Ig2 atau IgA. Antibodi IgM lebih reaktif dari pada IgG1 terhadap CFT, sedang IgG2 tidak reaktif, akan tetapi IgM sebagian dapat diinaktifkan dengan pemanasan 60°C. Juga IgM lebih bereaksi secara effisien dari pada IgG1 dan IgG2 dalam SAT dan RBT (Sulaiman, 2004).

Immunitas pasif yang didapat oleh anak sapi yang baru lahir melalui transfer antibodi melalui kolostrum. Oleh karena itu, pedet yang baru lahir berasal dari induk yang terinfeksi tidak memiliki antibodi terhadap *Brucella abortus* sebelum minum kolostrum.

Latent Carrier Cattle

Masalah yang mungkin dihadapi dalam eradikasi *Brucellosis* yaitu kemungkinan terisolasinya *Brucella abortus* dalam sapi bunting yang sebelumnya tidak menunjukkan serologi positif, sehingga dapat menimbulkan problem dalam suatu kelompok sapi karena timbulnya *latent carrier*. Infeksi kronis tanpa menunjukkan gejala klinis dan anak sapi yang lahir dari induk terinfeksi, yang mana dapat dideteksi bila sapi sudah dewasa, bunting dan abortus, dan mungkin sapi dara tersebut menunjukkan serologis negatif sampai umur 8 minggu sebelum melahirkan. Kemungkinan lain yang bisa menimbulkan *latent carrier* berasal dari hewan yang divaksinasi dan hewan menjadi terinfeksi setelah *challenge* dengan strain alam (Sulaiman, 2004).

Rose Bengal Test

Uji ini umumnya dipakai sebagai *screening test*, tapi adanya kemungkinan positif palsu dan negatif palsu bisa terjadi. Positif palsu ditimbulkan karena IgM bereaksi lebih efisien dari pada IgG1 maupun IgG2, yang mana IgM dihasilkan karena respon terhadap S19. Kemungkinan reaksi silang dengan antibodi karena infeksi lain. Negatif palsu juga pernah dilaporkan, yang mana hewan yang terkena infeksi dapat menunjukkan reaksi ini (Sulaiman, 2004).

Complement Fixation Test

Beberapa negara yang sedang menjalankan program eradikasi uji CFT yang menggantikan SAT sebagai hasil akhir. Pada keadaan tertentu CFT dapat membedakan antibodi karena S19 atau infeksi. Dalam hal ini IgG2 tidak mengikat *complement*, sedangkan IgM mempunyai kemampuan yang lebih kuat mengikat *complement*, oleh karena itu IgM diinaktifkan dengan pemanasan 60°C sehingga memungkinkan IgG1 bereaksi lebih efisien dari pada IgM. Dengan demikian uji ini akurat dari SAT.

Beberapa kelemahan yang dimiliki uji CFT:

1. Uji ini tidak dapat membedakan hewan yang terinfeksi dengan hewan yang baru divaksin dengan S19 maupun S45/20.
2. Sebagai akibat *Anti Complementary Reaction* dan *Prozone Reaction* yang terjadi sebagai hasil dari tipe IgG2 terhadap *Brucella abortus* sehingga memblokir reaksi IgG1 dan IgM.
3. Variasinya yang besar dalam pembacaan hasil perbedaan dari segi teknik.
4. CFT tidak dapat mengidentifikasi *latent carrier* yang dapat menimbulkan infeksi baru pada daerah bebas (Sulaiman, 2004)

Dipindai dengan CamScanner

Kesimpulan dan Saran

Mekanisme imunologi *Brucella abortus* sangat unik, sehingga perlu dilakukan kajian yang mendalam teutama respon akibat vaksinasi dan infeksi alamiah.

Perlu dilakukan pengembangan pengujian berdasarkan respon imunitas seluler terutama membantu diagnosa dalam membedakan infeksi alamiah dan akibat vaksinasi.

Daftar Pustaka

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. 2010. *Cellular and Molecular Immunology*, 6th Edition. Saunders an imprint of Elsevier Inc.

Aphis. 2007. *Questions and Answers About Brucellosis*. USDA, APHIS, Veterinary Services National Center for Animal Health Programs Ruminant Health Programs Staff. http://www.aphis.usda.gov/vs/.

Cutler, S.J., Whatmore, A.M. , Commander, N.J.. 2005. *A Review : Brucellosis – new aspects of an old disease*. Journal of Applied Microbiology 2005, 98, 1270–1281

Ko, J., Splitter, G. A.. 2003. *Molecular Host-Pathogen Interaction in Brucellosis: Current Understanding and Future Approaches to Vaccine Development for Mice and Humans*. Clinical Microbiology Reviews, Vol. 16, No. 1, p. 65–78

Mantur, B. G., Amarnath, S.K.. 2008. *Brucellosis in India* – a review. *J. Biosci.* 33(4), November 2008, 539–547. http://www.ias.ac.in/jbiosci

Neta, A. V. C., Juliana P.S. M., Mariana N. X., , Tatiane A. P. ,Andrey P. L., Renato L. S. 2010. *Review Pathogenesis of bovine brucellosis*. The Veterinary Journal 184 (2010) 146–155

Noor, S. M.. 2006. Brucellosis : Penyakit Zoonosis yang Belum Banyak di Kenal di indonesia. Wartazoa Vol 16 No.1

Nusrat, H. 2004. *Disease Spesific Diagnostic Methods and Lymphokines in Human Brucellosis*. Departement of Microbiology University of Karachi. Pakistan. http://www.prr.hec.gov

OIE. 2009. *Bovine Brucellosis*. OIE Terrestrial Animal Health. http://www.oie.int/eng/normes/en_mcode.htm

Seleem, M. N., S. M. Boyle, N. Sriranganathan.. 2010. *Review Brucellosis: A re-emerging zoonosis*. Veterinary Microbiology 140 (2010) 392–398

Sulaiman, I.. 2001. Metode Diagnosa Brucellosis Pada Sapi. Balai Penyidikan Penyakit Hewan wilayah VII. Ujung Pandang

Sulaiman, I.. 2004. Brucellosis. Balai Penyidikan Penyakit Hewan wilayah VII. Ujung Pandang

Ugalde, J.E., Czibener, C., Feldman, M. F., Ugalde, R.A.. 2000. *Identification and Characterization of the Brucella abortus Phosphoglucomutase Gene: Role of Lipopolysaccharide in Virulence and Intracellular Multiplication. Infection and Immunity* . 5716–5723pp. Vol. 68, No. 10

Dipindai dengan CamScanner