

KATA PENGANTAR

Diagnosa Veteriner Vol. 17, No. 1, Tahun 2018

Alhamdulillah, segala puji bagi Tuhan Yang Maha Kuasa. Atas rahmat dan karuniaNya Buletin Diagnosa Veteriner Vol. 17, No. 1, Tahun 2018 dapat diterbitkan. Buletin edisi ini kami menyajikan artikel hasil “Investigasi Gigitan Hewan Penular Rabies (HPR) ke Manusia di Kabupaten Donggala, Propinsi Sulawesi Selatan”. Artikel kedua berupa review literatur “Imunitas Terhadap Infeksi Brucella”. Tulisan terakhir adalah “Pengaruh Vaksinasi SLPS Brucella abortus terhadap Tingkat sekresi IL-2 dan IFN Gamma pada Mencit (*Mus musculus*)”

Redaksi membuka kesempatan kepada semua pihak yang berkepentingan dengan dunia veteriner dan peternakan untuk menyampaikan ide atau gagasan berupa karya ilmiah populer pengamatan lapangan, hasil penelitian atau review melalui buletin ini.

Redaksi mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca sebagai bahan pembelajaran untuk pengembangan Buletin Diagnosa Veteriner volume selanjutnya.

Maros, 24 April 2018

Redaksi

DIAGNOSA VETERINER

Buletin Informasi Kesehatan Hewan dan
Kesehatan Masyarakat

International Standard Serial Number (ISSN) : 0216 – 1486

Volume : 17

No : 1

Tahun : 2018

SUSUNAN REDAKSI

Penanggung Jawab : Kepala Balai Besar Veteriner Maros

Pemimpin Redaksi : Kepala Seksi Informasi Veteriner

Penyunting/ editor : Kepala Bidang Pelayanan Veteriner
drh. Dini Marmansari
drh. Saiful Anis, M.Si
drh. Titis Furi Djatmikowati

Sekretariat : Suryani Gesha Utami, A.Md
Marwati, S. Sos

DAFTAR ISI

Diagnosa Veteriner Vol. 17, No. 1, Tahun 2018

	Halaman
Kata Pengantar	i
Susunan Redaksi	ii
Daftar Isi	iii
Investigasi Gigitan Hewan Penular Rabies (HPR) ke Manusia di Kabupaten Donggala, Propinsi Sulawesi Selatan.....	1
Imunitas Terhadap Infeksi <i>Brucella</i>	7
Pengaruh Vaksinasi SLPS <i>Brucella abortus</i> terhadap Tingkat sekresi IL-2 dan IFN Gamma pada Mencit (<i>Mus musculus</i>)	11

Review Literatur Imunitas Terhadap Infeksi *Brucella*

Saiful Anis

Medik Veteriner, Balai Besar Veteriner Maros

Intisari

Resistensi terhadap bakteri patogen intraselular seperti *Brucella spp.* Sangat tergantung pada *cell-mediated immunity*, yang melibatkan aktivasi mekanisme bakterisidal dari *antigen-presenting cells* (makrofag dan sel dendritik) dan diikuti oleh ekspansi dari klonal sel antigen spesifik CD4+ dan CD8+ T. Antigen *Brucella* akan menginduksi produksi sitokin *Thelper type 1* (Th1), dan sekresi sitokin Th1 yang kuat merupakan hal yang sangat penting untuk melawan infeksi *Brucella*. Penelitian baik secara eksperimental laboratoris atau studi kasus pada infeksi pada manusia mengindikasikan bahwa interferon- (IFN) merupakan sitokin utama yang aktif terhadap infeksi *Brucellosis*. *Brucella* di lain pihak, mengembangkan strategi untuk menghindari sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif dari hospes sehingga dapat menginfeksi hospes secara intraselular dalam jangka waktu yang lama.

1. Latar Belakang

Brucella abortus adalah bakteri intraselular yang menyebabkan abortus pada sapi dan demam undulant, endocarditis, arthritis dan osteomyelitis pada manusia. Imunitas terhadap *B. Abortus* melibatkan aktivasi mekanisme bakterisidal sel T CD4+ dan CD8+ dan respon imunhumoral.

Pada umumnya, secara fungsional reponimun dibedakan menjadi dua, yaitu sistem imun bawaan yang bersifat nonspesifik dan sistem imun adaptif yang bersifat spesifik. Sistem imun bawaan merupakan sistem pertahanan terdepan terhadap serangan patogen. Elemen dari sistem ini termasuk barrier anatomis (kulit dan selaput epitel internal), sekretori molekul (berbagai macam kemokin dan sitokin, sistem komplemen dan opsonin) dan populasi selular, seperti fagosit (netrofil, monosit/makrofag, sel dendritik) dan subset limfosit bawaan (sel NK dan sel T). Di sisi lain sistem imun adaptif, terdiri atas sel limfosit T, yang berperan dalam produksi sitokin dan sitotoksitas (imunitas selular) dan juga sel limfosit B yang menghasilkan antibodi (imunitas humoral) (Parkindan Cohen, 2001).

Fagositosis terhadap *Brucella* dimulai dengan deteksi struktur microbial yang disebut dengan sel *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) (sebagai contoh lipo poly saccharide [LPS], peptido glycan [PG], lipo proteins, DNA) oleh reseptor *germline-encoded* dari sel fagosit yang diistilahkan dengan *pattern recognition receptors* (PRRs) (misalnya *toll like receptors* [TLRs]). Kejadian ini akan diikuti dengan aktivasi sel imun bawaan dan diekspresikan dengan pelepasan mediator pro-inflamasi dan molekul kostimulator yang akan menginisiasi sistem imun adaptif. (Janeway and Medzhitov, 2002). Makrofag dan sel dendritik yang merepresentasikan profesional sel APCs, setelah mengalami aktivasi akan APCs menangkap patogen dan memproses material antigenic menjadi peptide, dan bersama-sama dengan molekul *major histocompatibility* (MHC) kelas II dan I peptide ini akan dipresentasikan terhadap sel limfosit CD4+ T helper (Th) dan sel limfosit CD8+ cytotoxic (CTLs). Sel T akan mengenali kompleks peptide-MHC melalui reseptor sel T (TCRs). Secara kolektif, respon imun bawaan bertujuan untuk membatasi penyebaran infeksi menggunakan mekanisme bakteri sidal intraselular dan, secara paralel, menginduksi dinamikan imunitas adaptif, yang dimediasi oleh klon sel limfosit antigen spesifik untuk membersihkan infeksi (Janeway and Medzhitov, 2002; Parkindan Cohen, 2001).

2. Interaksi antara *Brucella* LPS dan *innate immunity* hospes

Sangat berbeda dengan patogen intraseluler lainnya, spesies *Brucella* tidak memproduksi eksotoksin, kapsul antifagosit atau dinding sel yang tebal, bentuk resistensi atau fimbriae, dan tidak menunjukkan adanya variasi antigenik (Ugalde *et al.*, 2003). Kunci dari aspek virulensi *Brucella* terletak pada kemampuannya untuk berproliferasi baik di dalam profesional ataupun non profesional sel fagositik hospes. Oleh karena itu, *Brucella* sukses melewati efek bakterisidal fagosit, dan virulensinya serta infeksi kronis yang dihasilkan didapat melalui kemampuannya menghindari *killing mechanisms* sel hospes (Godfroid *et al.*, 1998).

Beberapa penelitian dengan menggunakan non-profesional fagosit menunjukkan *Brucella* menyerang sel hospes dan ditelan ke dalam *early endosome-like vacuoles*. Vakuola ini kemudian

dengan cepat menyatu dengan *early autophagosome* yang memperoleh vacuolar H⁺-ATPase dan *lysosome-associated membrane protein* (LAMP) sehingga matang menjadi *late autophagosome*. Autophagosome ini menghambat terjadinya fusi dengan lysosom dan akhirnya menjadi vakuola tempat replikasi secara normal yang berasosiasi dengan retikulum endoplasma (Pizarro-Cerda *et al.*, 1998; Dorn *et al.*, 2002). Porte *et al.* Menunjukkan bahwa LPS O-side chain terlibat dalam penghambatan fusi awal dari phagosome yang berisi *B. suis* dengan lysosom dalam makrofag bangsa murine pada awal pasca fagositosis (Erridge *et al.*, 2002). Hal ini sangat kontras dengan phagosome yang berisi *rough* mutan, yang gagal untuk mengekspresikan O-antigen, yang dengan cepat terjadi fusi dengan lysosom. LPS O-chain bisa jadi sebagai pengatur utama perilaku awal bakteri dalam makrofag. Pengenalan sel seperti monosit dan makrofag terhadap keberadaan LPS selama berabad-abad menyebabkan respon yang cepat dari hospes mamalia terhadap infeksi Gram negatif. Respon bawaan cepat terhadap LPS ini ditandai dengan keterlibatan pelepasan mediator *pro-inflammatory* seperti TNF- α , IL-6, IL-2 dan IL-1 yang dalam situs lokal infeksi dalam tingkat sedang menguntungkan hospes dengan menimbulkan peradangan dan dilain pihak sistem kekebalan tubuh akan bekerja untuk menghilangkan organisme penyerang. Namun, dalam kondisi di mana tubuh terpapar LPS berlebihan atau secara sistemik (seperti ketika LPS memasuki aliran darah), maka reaksi inflamasi sistemik dapat terjadi, menyebabkan kegagalan beberapa fungsi organ, shock dan berpotensi menimbulkan kematian (Dorn *et al.*, 2002).

Pengenalan LPS bakteri dimediasi oleh CD14, namun CD14 tidak memiliki transmembran dan intraseluler domain yang diperlukan sebagai sinyal transduksi dengan demikian membutuhkan keterlibatan molekul dari keluarga TLR. Penemuan baru-baru ini tentang protein TLR, mamalia memiliki reseptor pemicu, memberikan wawasan baru dalam memahami mekanisme bagaimana *Brucella* dapat menimbulkan respon seluler dari sel kekebalan bawaan. *B. abortus* menginduksi produksi interleukin (IL) -12 dari monosit manusia dan efek ini diblokir oleh antibodi anti-CD14, menunjukkan bahwa *Brucella* mengikat dan / atau memberi sinyal ke monosit dimediasi oleh LPS (Erridge *et al.*, 2002). Selain itu, *Brucella* memiliki kemampuan untuk menimbulkan sekresi memperoleh IL-12 yang mendorong sel Th0 untuk berdiferensiasi menjadi sel Th1 *effector* dan sel memori, dimana hal ini yang merupakan ciri utama dari potensi penggunaan *B. abortus* sebagai vaksin dan pembawa adjuvant.

B. abortus, LPS-nya yang telah dimurnikan dan lipid A memiliki kemampuan untuk memicu TLR2 dan TLR4 dalam aktivasi *innate recognition* dan kemampuan eliminasi bakteri penyerang (Zaitseva *et al.*, 1996).

3. Adaptive immunity terhadap *Brucella*

3.1. B lymphocyte dan infeksi *Brucella*

Lymphocyte B mengatur immunitas humoral pada *adaptive immunity*, ditandai dengan produksi antigen-spesifik antibodi (gambar 2.2). Selain efek netralisasi, antibodi bertindak sebagai opsonin yang memfasilitasi fagositosis bakteri oleh APCs, komplemen aktif dan meningkatkan *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC) oleh makrofag, neutrophil dan sel NK. Pada keadaan tertentu, sel B mempresentasikan antigen yang dapat mengaktivasi immunitas seluler (Baldwin dan Goenka, 2006).

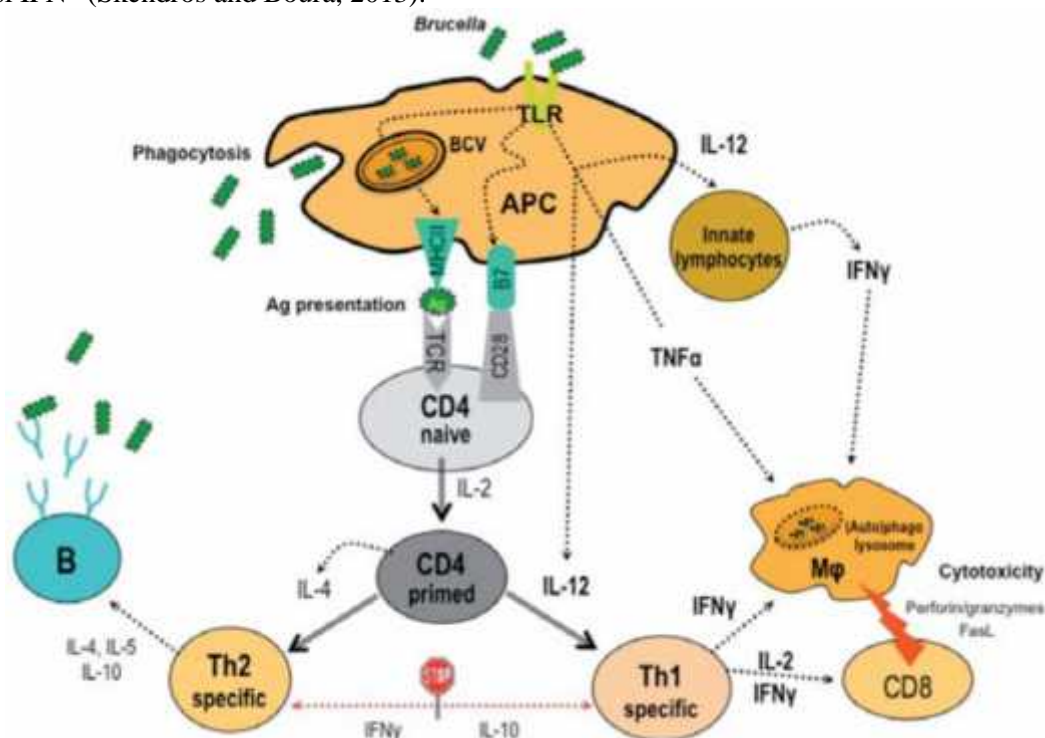
Peranan dari immunitas humoral terhadap infeksi bakteri intraseluler adalah terbatas dan tidak protektif. Opsonisasi yang dimediasi oleh antibodi (oleh immunoglobulin IgM, IgG1, IgG2a dan IgG3) meningkatkan fagositosis bakteri, terbatas pada tingkat infeksi awal infeksi *Brucella* (gambar 2.2), tetapi memiliki dampak yang cukup kecil terhadap kelanjutan infeksi intraseluler *Brucella* (Baldwin dan Goenka, 2006). Dari sudut pandang klinis, deteksi antibodi terhadap Br-LPS secara umum digunakan untuk diagnosa brucellosis pada hewan ternak dan manusia (Al Dahouk *et al.*, 2003).

Pada akhir-akhir ini, penelitian tentang defisiensi sel B pada mencit memberikan gambaran tentang peran regulasi sel B dalam brucellosis, menggambarkan peran kritis respon Th1 pada resistensi hospes. Selama pada fase awal penyakit, sel B memproduksi IL -10 dan *transforming growth factor* (TGF) β , yang mengatenuasi IFN γ yang dimediasi oleh respon Th1 dan meningkatkan kejadian infeksi persisten (Goenka *et al.*, 2011).

3.2. Specific T-cell immunity

Adaptive immunity berkembang setelah aktivasi *innate immunity* untuk mempertahankan respon terhadap antigen-spesifik dengan tujuan untuk membasmi bakteri dan melindungi hospes. Respon imun Th1 terhadap *Brucella* menyebabkan sekresi IFN oleh antigen-specific T lymphocytes (gambar 2.2). Hampir semua penelitian mengindikasikan bahwa $CD4^+$ T lymphocytes adalah penghasil utama IFN, meskipun subset sel yang lain misalnya $CD8^+$ T lymphocytes, T lymphocytes dan NK juga menghasilkan IFN (Baldwin dan Goenka, 2006). IFN mengaktifkan *bactericidal machinery* dari makrofag, meningkatkan ekspresi antigen-presenting dan sebagai molekul *costimulatory* pada APC, menstimulasi *CTL-mediated cytotoxicity* dan meningkatkan potensi kematian makrofag yang terinfeksi melalui apoptosis (Baldwin dan Goenka, 2006).

Efisiensi bakterisidal IFN terhadap *Brucella* dihambat oleh cytokine IL-10 yang dihasilkan oleh Th2. Juga pernah dilaporkan bahwa Br-LPS menginduksi ekspresi IL-10 oleh human PBMCs. Data menunjukkan bahwa *Brucella* mengganggu transduksi sinyal IFN pada makrofag manusia yang terinfeksi, meskipun mekanismenya belum diketahui dengan pasti (Skendros and Boura, 2013). Bukti penting tentang peranan $CD8^+$ CTLs dalam proteksi terhadap brucellosis didemonstrasikan dalam beberapa eksperimen brucellosis menggunakan model. CTLs yang diaktivasi memiliki kontribusi dalam proteksi terhadap *Brucella* melalui Fas- atau *perforin-mediated cytotoxicity* dan sekresi IFN (Skendros and Boura, 2013).



Gambar 1. Representasi respon imun terhadap *Brucella* (Skendros and Boura, 2013)

4. Kesimpulan

B. abortus adalah pathogen intraselular yang dapat bertahan hidup dalam makrofag. Hospes bereaksi terhadap infeksi melalui mekanisme respon imun bawaan dan adaptif. Aspek penting dalam respon imun ini termasuk di dalamnya adalah sekresi IL-12 dan IFN- γ yang melibatkan APCs dan sel Th1, untuk membersihkan infeksi secara menyeluruh, maka $CD8^+$ CTLs akan melisis mikroba melalui Fas- atau *perforin-mediated cytotoxicity*.

DaftarPustaka

- Al Dahouk, S., Tomaso H., Nockler K., Neubauer H. and Frangoulidis D. 2003.** Laboratory-based diagnosis of brucellosis – a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin. Lab.* 49:577–589.
- Baldwin, C.L. and R. Goenka. 2006.** Host immune responses to the intracellular bacterium *Brucella*: does the bacterium instruct the host to facilitate chronic infection? *Crit. Rev. Immunol.* 26: 407–442.
- Dorn, B.R., W.A. Dunn Jrand A. Progulsk-Fox. 2002.** Bacterial interactions with the autophagic pathway. *Cell.Microbiol.* 4: 1-10.
- Erridge, C., E. Bennett-Guerrero and I.R. Poxton. 2002.** Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes and Infection.* 4: 837-851.
- Godfroid, F., B. Taminiiau, I. Danese, P. Denoel, A. Tibor, V. Weynants, A. Cloeckeaert, J. Godfroid and J.J. Letesson. 1998.** Identification of the perosaminesynthetase gene of *Brucellamelitensis* 16 M and involvement of lipopolysaccharide O side chain in *Brucella* survival in mice and in macrophages. *Infect. Immun.* 66: 5485-5493.
- Goenka R., Parent M.A., Elzer P.H. & Baldwin C.L. (2011).**B cell-deficient mice display markedly enhanced resistanceto the intracellular bacterium *Brucella abortus*. *J. infect. Dis.*,203, 1136–1146.
- Janeway C.A. Jr andMedzhitov R. (2002).** – Innate immunerecognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 20, 197–216.
- Parkin J. & Cohen B. (2001).** – An overview of the immunesystem. *Lancet*, 357, 1777–1789.
- Pizarro-Cerda, J., S.Meresse, R.G. Parton, G. van der Goot, A. Sola-Landa, I. Lopez-Goni, E. Moreno and J.P. Gorvel. 1998.***Brucellaabortus* transits through the autophagic pathway and replicates in the endoplasmic reticulum of nonprofessional phagocytes. *Infect. Immun.* 66:5711-5724.
- Skendros P., Pappas G. &Boura P. (2011).**Cell-mediatedimmunity in human brucellosis. *Microbes Infect.*, 13, 134–142.
- Ugalde, J.E., D.J. Comerci, M.S. Leguizamon and R.A. Ugalde. 2003.** Evaluation of *Brucellaabortus*phosphoglucomutase (pgm) mutant as a new live rough-phenotype vaccine. *Infect. Immun.* 71:6264-9.
- Zaitseva, M., H. Golding, J. Manischewitz, D. Webb and B. Golding. 1996.***Brucellaabortus* as a potential vaccine candidate: induction of interleukin-12 secretion and enhanced B7.1 and B7.2 and intercellular adhesion molecule 1 surface expression in elutriated human monocytes stimulated by heat-inactivated *B. abortus*. *Infect. Immun.* 64:3109-3119.