

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

| | | | | | |
|---|---------|-------|-------------|-----------------------|-------------------|
| IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.) | Vol. 15 | No. 3 | Hal. 73-127 | Surabaya Juli 2009 | ISSN 0854-4263 |
|---|---------|-------|-------------|-----------------------|-------------------|

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 43/DIKTI/Kep/2008, Tanggal 8 Juli 2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Rustadi Sosrosumihardjo, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., DMM., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK(K), Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK(K), Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros, Tahono, dr., Sp.PK(K), Nurhayana Sennang Andi Nanggung, dr., M.Kes., DMM., Sp.PK,
Osman Sianipar, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Dr. Sidarti Soehita, FHS., dr., MS., Sp.PK(K), Purwanto AP, dr., Sp.PK(K),
Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Endang Retnowati, dr., MS., Sp.PK(K), Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K),
Puspa Wardhani, dr., Sp.PK, Bastiana, dr., Maimun Zulhaidah Arthamin, dr., M.Kes., Sp.PK.

Pelaksana Tata Usaha

Ratna Ariantini, dr., Sp.PK, Leonita Aniwati, dr., Sp.PK(K), Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
E-mail: pdsptklinik_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
E-mail: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, E-mail: pdsptklinik_sby@telkom.net.

Akreditasi No. 43/DIKTI/Kep/2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

| | |
|---|---------|
| Perhitungan Jumlah Sel CD4 dengan Seropositif IgM Herpes Simpleks Tipe-2 di Pasien HIV (<i>CD4 Cell Counts With IgM Herpes Simplex-type 2 in HIV Patients</i>) Bastiana, Endang Retnowati K, Erwin A Triyono | 73-77 |
| Tampang Jenuh Transferin Pendorong Darah Anemia (<i>The Transferrin Saturation Profile Among Anaemic Blood Donors</i>) Christina Roosarjani, Titis Wahyuono, JB Suparyatmo | 78-82 |
| Anemia Kekurangan (Defisiensi) Zat Besi Bayi (<i>Iron Deficiency Anemia of Babies</i>) Aida Amelda, Hanifah Maani | 83-86 |
| Elektroforesis Protein Serum Pasien dengan Kadar Protein Normal (<i>Patients' Serum Protein Electrophoresis with Normal Serum Total Protein Level</i>) Tiene Rostini, Coriejati Rita | 87-90 |
| Petanda Peradangan Hs CRP dengan Hipertensi (<i>Inflammatory Marker hs CRP with Hypertension</i>) Suswanto, Siti Muchayat P | 91-94 |
| Perbandingan antara Kadar Kalium Serum dengan atau tanpa Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (<i>Comparison of Kalium Serum Level with or without Insulin Therapy at Type 2 Diabetic Mellitus Patiens</i>) Andi Syamsudduha, S.V Sembiring, R DN Pakasi | 95-97 |
| Mikroalbumin Air Kemih (Urin) Pasien DM Tipe 2 (<i>Microalbuminuria of Type 2 DM Patients</i>) Emmy Wahyuni, Imam Budiwyono | 98-101 |
| Analisis Tes Imunokromatografi dan <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> untuk Mendeteksi <i>Helicobacter pylori</i> di Pasien Dispepsia (<i>Analysis of the Immunochromatography and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Tests to Diagnose Helicobacter pylori in Dyspepsia</i>) I Hutagalung, Uleng Bahrin, Mansyur Arif, Rifai Amirudin, HAM Akil | 102-104 |
| Kadar Penerima Transferin Terlarut (<i>sTFR</i>) di Penderita HIV/AIDS dengan Anemia (<i>Soluble Transferrin Receptor Level in Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients with Anemia</i>) Indrati AR, Van Crevel R, Sumantri R, Wisaksana R | 105-108 |
| Perbandingan Kadar Hemoglobin antara Metode <i>Spectrophotometer</i> dengan Metode Hemocue pada Sampel Leukositosis (<i>Comparison of Spectrophotometer Method with Hemocue Method for Haemoglobin Measurement in Leucocytosis Sample</i>) Basti Andriyoko, Leni Lismayanti, Delita Prihatni | 109-110 |
| TELAAH PUSTAKA Toll-like Receptor (TLR) dan Imunitas Natural (<i>Toll-like Receptor (TLR) and Natural Immunity</i>) Suprpto Ma'at | 111-116 |

LAPORAN KASUS

Penerima Asam Retinoid α (α Retinoid Acid Receptor) di Leukemia Akut Promyelositik dengan Batangan (Rod) Auer

(α Retinoid Acid Receptor in Acute Promyelocytic Leukemia Auer Rods)

Adi K. Aman, Tonny **117-120**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Berbagai Kesalahan Tata Langkah Pekerjaan Laboratorium Klinik

(Errors During Clinical Laboratoric Procedures)

Prihatini **121-125**

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

Penanda Permukaan Protein-B Digunakan Diagnosis

(Biomarker Surfactant Protein-B is Used for Diagnosis)

Oleh Staf Penulis Labmedica International (diposkan 10 Desember 2008)

Toll-like Receptor (TLR) dan Imunitas Natural

(Toll-like Receptor (TLR) and Natural Immunity)

Suprpto Ma'at*

ABSTRACT

In all living species, the first line of defence against microbial aggressions is constituted by innate immunity. Toll-like receptors (TLRs) are a family of pattern recognition receptors that are activated by specific components of microbes and certain host molecules. They constitute the first line of defense against many pathogens and play a crucial role in the function of the innate immune system. Recognition of pathogen-associated molecular pattern (PAMP) by TLR, alone or heterodimerization with other TLR or non-TLR receptors, induces signals responsible for the activation of genes important for an effective host defense, especially proinflammatory cytokines, or initiates signal transduction pathways, which trigger expression of genes. These gene products control innate immune responses and further instruct development of antigen-specific acquired immunity.

Key words: *toll-like receptor, imunitas natural*

PENDAHULUAN

Sampai tahun 1990 perkembangan imunologi didominasi oleh perkembangan imunitas adaptif (*adaptive immunity/specific immunity/acquired immunity*), suatu sistem biologi yang hanya terdapat pada spesies mamalia, misalnya perkembangan dari biologi transplantasi, desain vaksin, patogenesis dari jangkitan (infeksi) dan penyakit otoimun. Sebaliknya imunitas natural (*natural immunity/innate immunity/nonspecific immunity*), walaupun telah diketahui sejak lebih dari 100 tahun yang lalu oleh Elie Metchnikoff, dianggap sebagai metode (sistem) biologis yang masih kuno tanpa perkembangan yang berarti. Beberapa kegiatan (aktivitas) dari imunitas natural, seperti proses fagositosis, proses *killing* oleh radikal bebas, aktivasi komplemen banyak diteliti dan menunjukkan kemajuan, tetapi satu hal yang mendasar (fundamental) yaitu bagaimana sistem imun natural dapat mengenali mikroorganisme dan memberikan tanggapan (respon) dengan cepat, dapat membedakan antara organisme patogen dengan organisme komensal atau antara antigen *self* dengan antigen *non-self*, masih belum terungkap dengan jelas.¹

Perkembangan imunitas natural mulai terlihat sejak 1991 yang diawali dengan suatu penelitian tentang protein transmembran atau Toll pada embriogenesis *Drosophila* dan penelitian tentang reseptor interleukin-1 (IL-1R), membuka wawasan

baru tentang kemampuan sel imun tubuh mengenali patogen serta mampu membedakannya dengan mikroba komensal maupun antigen *self*.² Sejak saat itu *TLR* dimasukkan dalam grup *PRR* dan berperan penting dalam pengenalan patogen dalam sistem imun tubuh. *TLR* dibedakan dengan *PRR* yang lain dalam hal kemampuannya: mengenali patogen, diskriminasi di antara patogen, dan membedakan kelas dari patogen. Bila terjadi pengikatan *TLR* dengan patogen akan mengaktifasi respon imun natural, dan sasaran (target) signaling utama dari *TLR* adalah aktivasi dari faktor transkripsi *NF-κB* yang merupakan regulator kunci dari sistem imun serta tanggap peradangan (respon inflamasi).^{3,4}

Guna mengontrol penyerbuan (invasi) mikroorganisme pada tahap awal, dilakukan oleh sistem imun natural melalui aktivitasnya seperti: aktivasi sistem komplemen, opsonisasi, fagositosis, kaskade koagulasi, aktivasi kaskade signaling proinflamasi dan apoptosis.⁵ Kemampuan sistem imun natural dalam menemukan (deteksi) keberadaan mikroorganisme patogen secara cepat melalui reseptor yang dimiliki, dikelompokkan dalam famili *PRR* (*pattern recognition receptor*) yang dapat berikatan dengan struktur molekuler dan terdapat pada sebagian besar patogen, tetapi tidak dijumpai pada sel-sel mamalia, dikenal dengan nama *PAMP* (*pathogen-associated molecular pattern*). Ikatan antara *PRR* dengan *PAMP* akan mengaktifasi imunitas natural, di

*Departemen Patologi Klinik FK-Universitas Airlangga - RS. Dr. Soetomo
Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya

antaranya terjadinya hasil (produk) berbagai macam sitokin.⁶

PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern)

TLR seperti halnya PRR yang lain dapat mengenali ragam (motif) molekul yang stabil (konstan) dihasilkan (produksi) oleh mikroorganisme dan merupakan molekul esensial bagi metabolisme serta kehidupan mikroorganisme.⁷ Imunitas natural (*innate immunity*) dirancang untuk mengenali struktur molekul khusus yang dipunyai oleh mikroba dikenal dengan nama PAMP, di antaranya lipopolisakarida dari dinding sel bakteri Gram negatif, peptidoglikan dan asam lipotekoat (*lipotechoic acid*) dari dinding sel bakteri Gram positif, manosa, DNA bakterial, N-formilmethionin yang dijumpai pada protein bakteri, RNA utas rangkap dari virus, lipoarabinomannan dari *mycobacterium*, mannan dari ragi, CpG *unmethylated* DNA dari bakteri dan glukukan dari dinding sel jamur. PAMP merupakan hasil (produk) dari metabolisme mikrobial, dapat berupa produk gen atau produk dari jalur metabolik mikroba. PAMP merupakan sasaran (target) dari sistem imun natural, dan dinamakan PAMP karena memiliki pola molekuler yang stabil (konstan) (*conserved molecular pattern*). PAMP memiliki 3 gambaran umum yang membuatnya sebagai target dari sistem imun natural: PAMP hanya diproduksi oleh mikroba, tidak

oleh sel tubuh menyebabkan sistem imun natural dapat membedakan antara “self” dan “nonself”; PAMP merupakan invarian di antara kelas mikroorganisme sehingga hanya PRR tertentu saja yang dapat mengenalinya; PAMP merupakan molekul yang diperlukan dalam kehidupan mikroba. Perpindahan (mutasi) atau hilangnya PAMP merupakan hal yang mematikan (fatal) bagi kehidupan mikroba tersebut.⁵

PRR (Pattern-recognition Receptors)

Pesusun (komponen) sistem imun atau sel imun memiliki reseptor bagi PAMP yang dikenal dengan nama PRR (*pattern-recognition receptor*) sehingga mampu memberikan respon seketika terhadap mikroba yang menginvasi. PRR yang telah teridentifikasi antara lain: CD14, β 2-integrin (CD11/CD18), C-type lectins, *macrophage scavenger receptors*, dan reseptor komplemen (CR1/CD35, CR2/CD21).⁷ PRR tersebut digambarkan (ekspresikan) dalam bentuk berikatan dengan membran sel atau berupa protein yang larut yang dapat mengenali berbagai macam struktur molekuler yang dikenal sebagai PAMP yang dijumpai dalam berbagai patogen, tetapi tidak terdapat dalam tubuh manusia. Pengelompokkan (klasifikasi) PRR selengkapnya pada Tabel 1.

Fungsi utama PRR meliputi: opsonisasi, aktivasi komplemen, aktivasi kaskade koagulasi, fagositosis,

Tabel 1. Pattern-Recognition Receptors (PRR)⁵

| PRR | Famili (protein/domain) | Ligan | Fungsi |
|--------------------------------------|---|---|---|
| PRR tersekresi | | | |
| MBL | <i>C-type lectin</i> | Terminal mannose residues | Aktivasi komplemen jalur lektin |
| CRP, SAP | <i>Pentraxins</i> | Phosphoricholine pada membran mikroba | Opsonisasi, aktivasi komplemen jalur klasik |
| LBP | <i>Famili protein lipid - transfer</i> | LPS | Pengenalan LPS |
| PRR permukaan sel | | | |
| CD14 | <i>Leucin-rich repeat</i> | LPS, peptidoglikan | Ko-reseptor untuk LPS |
| <i>Macrophage mannose receptor</i> | <i>C-type lectin</i> | Residu terminal mannose | Fagositosis |
| Macrophage scavenger receptor | | | |
| MARCO | <i>Scavenger receptor cystein-rich domain</i> | LPS, dsRNA, LDL oxidized, polimer anionik | Fagositosis, kliren LPS dan homeostasis lipid |
| | <i>Scavenger receptor cystein-rich domain</i> | Dinding sel bakteri | Fagositosis |
| PRR intraseluler | | | |
| PKR | <i>Domain dsRNA-binding</i> | dsRNA | Aktivasi NF- κ B dan MAP kinase; menghambat translasi dan induksi apoptosis pada infeksi viral dan sel yang stres |
| NOD | <i>Leucin-rich repeat, nucleotide-binding domain, CARD domain</i> | belum diketahui (NOD1 dan NOD2 dapat mengenali LPS) | Mengaktivasi NF- κ B dan MAPkinase; kemungkinan terlibat dalam proses apoptosis. Fungsi sesungguhnya tidak diketahui |

CARD = caspase-recruitment domain; CRP = C-reactive protein; LBP = lipopolisaccharide (LPS)-binding protein; LDL = low density lipoprotein; MAP = mitogen-activated protein; MARCO = macrophage receptor with collagenous structure; MBL = Mannan-binding lectin; NF- κ B = nuclear factor- κ B; PKR = double-stranded RNA (dsRNA) activated protein kinase; SAP = serum amyloid protein.

aktivasi jalur signaling proinflamasi dan induksi apoptosis.

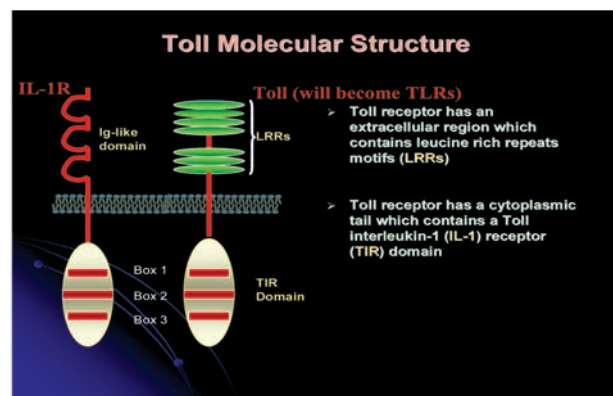
Pengenalan atau ikatan antara PRR dengan PAMP mengakibatkan terjadinya aktivasi dari kaskade signaling intraseluler yang berakibat terekspresikannya berbagai molekul efektor, di antaranya: pertama, molekul efektor yang terdiri dari oksigen reaktif dan nitrogen intermediates serta peptida antimikrobal yang secara langsung memiliki aktivitas mikrobisidal. Kedua, molekul efektor yang meliputi sitokin, khemokin, molekul adesi, dan protein fase akut yang terlibat dalam proses peradangan (inflamasi) dan pertahanan tubuh serta memicu perkembangan dari tanggap (respon) imun adaptif. Ketiga, molekul efektor yang terdiri dari molekul kostimulator B7.1 dan B 7.2 yang akan berikatan dengan CD28 dari limfosit T, dan ikatan tersebut merupakan signal 2 dari aktivasi limfosit T. Jadi ikatan antara PRR dengan PAMP menimbulkan suatu signal yang menjembatani antara imunitas natural dengan imunitas adaptif, sehingga fungsi pertahanan dari sistem imun terhadap invasi mikroorganismenya berjalan lebih efektif dan tepat guna (efisien).⁸

Toll-like receptor (TLR)

TLR merupakan kelas PRR yang terbaru dan homolog dengan protein Toll *Drosophila* dan famili reseptor IL-1 manusia. Pengenalan PAMP oleh TLR baik tunggal maupun heterodimer dengan TLR yang lain atau dengan reseptor non-TLR menginduksi produksi signal yang bertanggung jawab atas aktivasi gen yang diperlukan untuk memperoleh pertahanan tubuh yang efektif, terutama sitokin proinflamasi. Dibandingkan dengan PRR yang lain, TLR memiliki kelebihan dalam mengenali dan bahkan membedakan berbagai kelas dari suatu patogen. Terjadinya ikatan antara TLR dengan patogen menghasilkan suatu signaling untuk aktivasi dari respon imun natural melalui aktivasi dan transkripsi faktor NF- κ B yang merupakan regulator utama dari respon imun maupun respon inflamasi.^{9,10}

TLR digolongkan dalam famili transmembran tipe I yang ditandai secara khusus (spesifik) adanya domain LRR (*leucine-rich repeat*) di bagian ekstraseluler dan domain TIR (*Toll/IL-1 receptor*) di bagian intraseluler. Prototipe dari famili TLR adalah gen Toll dari *Drosophila*.¹¹ TLR sebagai protein transmembran ditandai secara spesifik oleh adanya kopi ganda (multiple) dari LRR (*leucine-rich repeats*) pada domain ekstraseluler dan motif TIR (Toll/IL 1R) pada bagian sitoplasmik. Ragam (motif) TIR menandakan adanya kesamaan dalam hal domain signaling intraseluler dengan reseptor IL-1 tipe 1 (IL-1RI), sehingga TLR juga digolongkan dalam superfamili IL-1R (Gambar 1).¹²

Pada spesies mamalia telah teridentifikasi 10 sampai 15 tipe TLR dengan fungsi yang berbeda dalam pengenalan imun natural, 13 di antaranya diberi nama berurutan mulai dari TLR1 sampai TLR13 teridentifikasi



Gambar 1. Struktur molekul Toll Reseptor Toll terdapat pada bagian ekstraseluler yang terdiri dari motif LRR *leucine-rich repeat* dan di bagian sitoplasmik yang terdiri dari domain TIR (*Toll interleukin-1 receptor*).

pada manusia dan mencit, dan bentuk ekuivalen dari TLR tersebut juga teridentifikasi pada beberapa spesies mamalia yang lain, walaupun ada TLR tertentu pada manusia yang tidak dijumpai pada semua spesies mamalia.¹³ Misalnya gen yang mengkode analog protein untuk TLR10 pada manusia juga terdapat pada mencit, sebaliknya mencit mengekspresikan TLR11, TLR12 dan TLR13 yang tidak diekspresikan pada manusia. Begitu juga mamalia yang lain mengekspresikan TLR-TLR yang tidak dijumpai pada manusia. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya kesulitan dalam memilih model hewan coba pada penelitian imunitas natural manusia.¹⁴

Distribusi TLR

TLR didistribusikan di berbagai sel imun (Tabel 2).

Ekspresi Seluler TLR

Beberapa peneliti menyebutkan bahwa ekspresi TLR diatur oleh tipe sel dan rangsangan (stimulus) yang menstimulasi. Secara umum ekspresi TLR di permukaan sel relatif rendah dan beragam (variasi), sebagai contoh, di permukaan monosit bervariasi mulai dari beberapa ratus sampai beberapa ribu molekul per-sel (sebagai perbandingan, ekspresi molekul adesi CD44 per-sel kurang lebih sebanyak 3×10^5 molekul).¹⁵ Pola ekspresi seluler TLR dapat dikelompokkan (kategorikan) dalam: *ubiquitous* (TLR1), *restricted* (TLR2, TLR4 dan TLR5), dan khusus (*specific*) (TLR3).¹⁶

Di dalam sel, TLR didistribusikan pada tempat yang berlainan. TLR1, TLR2 dan TLR4 diekspresikan di permukaan sel, sedangkan TLR3, TLR7, TLR8 dan TLR9 diekspresikan di kompartemen intraseluler seperti endosom, oleh karenanya untuk mengenali liganannya, memerlukan maturasi endosomal. CpGDNA adalah ligan yang dijumpai (terperangkap) di dalam endosom dan agar dapat dikenali oleh TLR9, TLR9

Tabel 2. Sebaran (distribusi) TLR pada berbagai tipe sel

| Reseptor | Tipe sel |
|----------|--|
| TLR 1 | Berada di mana-mana |
| TLR 2 | Sel dendritik, sel polimorfonuklear dan monosit |
| TLR 3 | Sel dendritik dan sel NK, upregulated pada sel epitelial dan endotelial |
| TLR 4 | Makrofag, sel polimorfonuklear, sel dendritik, EC tetapi bukan limfosit |
| TLR 5 | Monosit, sel dendritik immature, epitelial, sel NK dan sel T |
| TLR 6 | Limfosit B (ekspresi tinggi), monosit dan sel NK (ekspresi rendah) |
| TLR 7 | Limfosit B, plasmasitoid precursor sel dendritik |
| TLR 8 | Monosit, ekspresi rendah pada limfosit T dan sel NK |
| TLR 9 | Plasmasitoid precursor sel dendritik, sel B, makrofag, sel polimorfonuklear, sel NK dan sel mikroglial |
| TLR 10 | Limfosit B, plasmasitoid precursor sel dendritik |
| TLR 11 | Belum teridentifikasi |

harus diambil (rekrut) ke dalam endosom dari endoplasmik retikulum. Dihipotesiskan bahwa pada jangkitan (infeksi) bakterial sel dendritik dan makrofag memfagosit bakteri melalui proses fagositosis dan setelah didegradasi, CpGDNA dipapar di dalam fagosom/lisosom atau endosom/lisosom di mana *TLR9* diekspresikan.¹⁷ Pada jangkitan (infeksi) viral, virus menyerbu (invasi) sel melalui reseptor endositosis dan kandungan viral dipapar di dalam sitoplasma dengan cara fusi antara membran viral dengan membran endosomal. Kadang partikel viral juga didegradasi di dalam kompartemen

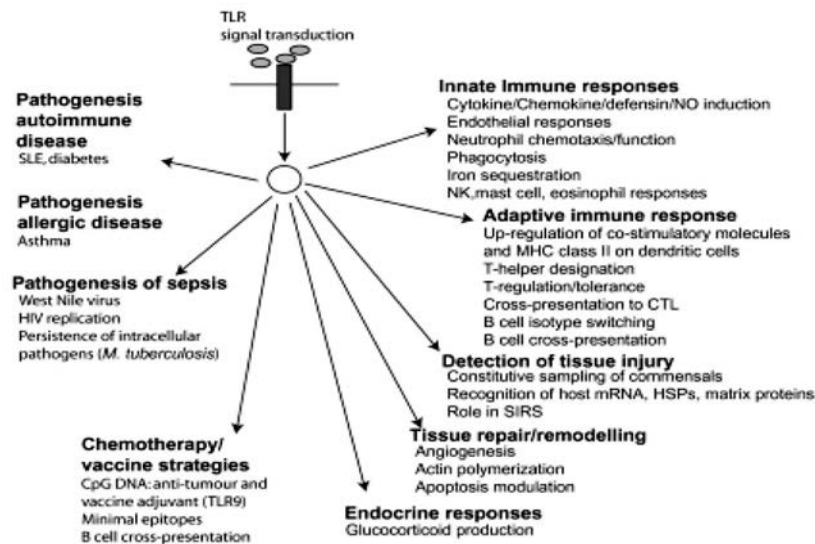
endosomal dan menghasilkan ssRNA, dsRNA, dan CpGDNA yang merupakan ligan dari *TLR*. Walaupun *TLR2* diekspresikan di permukaan sel makrofag, tetapi dapat direkrut ke kompartemen fagosomal setelah terpapar dengan zymosan. Diperkirakan kompartemen fagosomal/lisosomal atau endosomal/lisosomal merupakan tempat utama bagi pengenalan komponen mikrobial oleh *TLR*.¹⁸

Ligan *TLR*

Dalam beberapa tahun terakhir, telah teridentifikasi ligan dari *TLR*, baik yang telah

Tabel 3. TLR mamalia yang telah teridentifikasi

| TLR | Ligan | Asal ligan | Adaptor |
|--------|---|--|-----------------------|
| TLR 1 | Lipopeptida triasil Faktor terlarut | Bakteria dan mycobacteria | MyD88/MAL |
| TLR 2 | Heat shock protein 70 Peptidoglikan Lipoprotein/lipopeptida Inti HCV dan protein 3 nonstruktural | Sel inang Bakteri Gram positif Beberapa patogen Virus hepatitis C | MyD88/MAL |
| TLR 3 | dsRNA | Virus | TRIF |
| TLR 4 | Lipopolisakarida Protein envelope Taxol | Bakteri Gram negatif Virus tumor mammae mencit Tanaman | MyD88/MAL/TRIF/TRAM |
| TLR 5 | Flagellin | Bakteri | MyD88 |
| TLR 6 | Zymosan Asam lipoteikhoat Lipopeptida diasil | Fungi Bakteri Gram positif Mycoplasma | MyD88/MAL |
| TLR 7 | ssRNA imidazoquinolin | Virus Senyawa sintetik | MyD88 |
| TLR 8 | ssRNA imidazoquinolin | Virus Senyawa sintetik | MyD88 |
| TLR 9 | DNA yang mengandung CpG | Bakteri, malaria dan virus | MyD88 |
| TLR 10 | Belum teridentifikasi | Belum teridentifikasi | Belum teridentifikasi |
| TLR 11 | Profillin | Toxoplasma gondii | MyD88 |
| TLR 12 | ? | ? | ? |
| TLR 13 | ? | ? | ? |



Gambar 2. Peran *TLR* dalam berbagai proses biologi imun.¹

diketahui pasangannya maupun yang belum. Ligan *TLR* sangat beragam (variasi) dalam struktur maupun asalnya. Beberapa sifat yang mendasari adanya ligan *TLR* di antaranya: Sebagian besar ligan *TLR* berupa produk mikrobial yang kompleks (PAMP) yang memberikan penanda (signal) akan adanya infeksi; Banyak atau mungkin semua *TLR* dapat mengenali beberapa struktur yang tidak ada hubungannya dengan ligan; Beberapa *TLR* memerlukan protein asesori untuk mengenali ligannya; Walaupun mekanisme yang sesungguhnya pada pengenalan ligan oleh *TLR* belum diketahui tuntas, beberapa bukti hasil penelitian menunjukkan (indikasikan) bahwa beberapa *TLR* mamalia mengenali ligannya dengan berikatan secara langsung sesuai dengan fungsi/sifat dari PRR. Selengkapnya lihat Tabel 3.

TLR dan biologi imun

Di samping memodulasi respon proinflamasi natural sehingga terjadi produksi sitokin dan khemokin, ternyata *TLR* juga berpartisipasi dalam sejumlah proses imun natural, seperti: fagositosis, produksi matriks metaloproteinase, produksi defensi dan menginduksi lipokalin-2 sehingga terjadi kelainan kadar besi.¹⁹⁻²¹ Beberapa proses seluler dasar (fundamental) juga melibatkan *TLR*, seperti polimerisasi aktin, dan induksi apoptosis (Gambar 2).

TLR berperan pada proses *tissue repair* pada jejas serta dalam patofisiologi respon adrenal dan sepsis. Tanggap (respon) imun natural yang dipicu lewat *TLR* memprakarsai pembentukan respon imun adaptif yang meliputi keterlibatannya dalam merangsang sel B menjadi sel plasma dan *switching* isotype dari antibodi yang dihasilkan.²² Peran *TLR* dalam perkembangan limfosit T sangat dominan, meliputi: *TLR4* dan *TLR9* berhubungan dengan perkembangan limfosit T helper-1 (Th1), sedangkan *TLR2* dan *TLR5*

berperan dalam perkembangan limfosit T helper-2 (Th2). *TLR3* berperan dalam (*TLR 3-dependent*) presentasi antigen tumor/viral oleh sel dendritik yang akan disajikan ke limfosit T sitotoksik (CD8⁺) serta memodulasi dan meregulasi toleransi limfosit T.^{23,24}

SIMPULAN DAN SARAN

Di masa yang akan datang, penemuan *TLR* membuka wawasan baru tentang imunologi dan mikrobiologi serta akan membuka banyak penelitian biologis yang menyangkut berbagai aspek, seperti dalam penelitian khemoterapi, vaksin, modulasi genetik dan lain-lain. Akan tetapi masih banyak juga mekanisme kerja dari *TLR* yang masih belum terungkap, sehingga masih memerlukan penelitian yang lebih intensif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hopkins PA, Srikandan S. Mammalian Toll-like receptors: to immunity and beyond. *Clin Exp Immunol* 2005; 140(3): 395-407.
2. Lamaitre B, Reichhart JM, Hoffmann JA. Drosophila host defense: differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganisms. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 1997; 94: 14614-9.
3. Gay NJ, Keith FJ. Drosophila toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991; 35: 355-6.
4. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a trans-membrane protein. *Cell* 1988; 52: 269-79.
5. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol* 2001; 1: 135-45.
6. Netea MG, Van der Meer J WM, Suttmuller MG, Adema GJ, Kullberg BJ. From the Th1/Th2 paradigm toward a Toll-like Receptor/T-helper bias. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 2005; 49(10): 3991-6.

7. Medshitev R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol* 1997; 9: 4–9.
8. Hoffmann JA, Kafatos FC, Ezawitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313–8.
9. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol* 1998. 16: 225–60.
10. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu. Rev. Immunol* 2000; 18: 621–63.
11. Lamaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–83.
12. O'Neill LA, Green C. Signal transduction pathway activated by the IL-1 receptor family: ancient signalling machinery in mammals, insects and plants. *J. Leukoc. Biol* 1998; 63: 650–7.
13. Tabeta K, Georgel P, Janssen E, Du X, Hoebe K, Crozat K, Mudds S, Shamel L, Sovath S, Goode J, et al. Toll-like receptor 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2004; 101: 3516–21.
14. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499–511.
15. Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, Wyllie DH, Dower SK, Segal DM. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J. Immunol* 2001; 166: 249–55.
16. Muzio M, Bosisio D, Polentarutti G, D'Amico G, Stoppacciaro A, Mancinelli R, van't Veer C, Penton-Rol G, Ruco LP, Allavena P, Mantovani A. Differential expression and regulation of Toll-like receptor (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J. Immunol* 2000; 164: 5998–6004.
17. Verthelyi D, Ishii KJ, Takeshita F, Kinman DM. Human peripheral blood cells differentially recognize and respond to two distinct CpG motifs. *J. Immunol* 2001; 166: 2372.
18. Underhill DM, Ozinski A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Basetti M, Aderem A. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401: 811.
19. Blander JM, Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 2004; 304: 1014–7.
20. Gebbia JA, Coleman JL, Benach JL. Selective induction of matrix metalloproteinases by *Borrelia burgdorferi* via toll-like receptor 2. *J Infect Dis* 2004; 189: 113–9.
21. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–21.
22. Liu Y-J. IPC: professional type I interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 275–306.
23. Redecke V, Hacker H, Datta SK, et al. Cutting edge: activation of toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004; 172: 2739–43.
24. Didierlaurent A, Ferrero I, Otten LA, et al. Flagellin promotes myeloid differentiation factor 88-dependent development of the Th-2-type response. *J Immunol* 2004; 172: 6922–30.