

**DISERTASI**

**EFEK PEMBERIAN TRANSFER FACTOR TERHADAP  
SITOKIN INTERFERON GAMMA, INTERLEUKIN10 DAN  
INTERLEUKIN 12 PADA MENCIT BALB/C YANG  
MENGALAMI PERITONITIS B**



**TOMMY RUBIANTO HABAR  
P0200316006**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**FEK PEMBERIAN TRANSFER FACTOR TERHADAP  
SITOKIN INTERFERON GAMMA, INTERLEUKIN10 DAN  
INTERLEUKIN 12 PADA MENCIT BALB/C YANG  
MENGALAMI PERITONITIS B**

**DISERTASI**

**Disusun dan Diajukan Oleh :**

**TOMMY RUBIANTO HABAR  
P0200316006**

**Kepada**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**DISERTASI**

**EFEK PEMBERIAN TRANSFER FACTOR TERHADAP SITOKIN  
INTERFERON GAMMA, INTERLEUKIN 10 DAN INTERLEUKIN 12  
PADA MENCIT BALB/C YANG MENGALAMI PERITONITIS TB**

Disusun dan diajukan oleh

**TOMMY R. HABAR**  
**P0200316006**

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 26 Juli 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui  
Promotor,

  
**Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS-FICS**  
Nip. 19551019198203 1 001

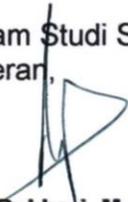
Co. Promotor

  
**Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)**  
Nip. 19570416198503 1 001

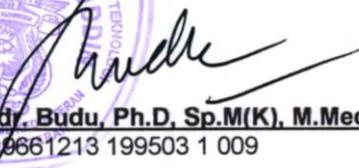
Co. Promotor

  
**Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD(K)**  
Nip. 19620221199002 1 002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

  
**dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297  
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Tommy R. Habar  
NIM : P0200316006  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Efek Pemberian Transfer Factor terhadap Sitokin Interferon Gamma, Interleukin 10 dan Interleukin 12 pada Mencit BALB/c yang Mengalami Peritonitis B**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Juli 2021

Yang menyatakan,

10000  
REPUBLIK INDONESIA  
METERAI TEMPEL  
2267EAJX441642880

Tommy R. Habar

## ABSTRAK

**TOMMY RUBIYANTO HABAR.** *Pengaruh Pemberian Tranfer Factor terhadap Aktivitas Fogositosis Makrofag dalam Cairan Intraperitoneal Tikus Wistar yang Mengalami Peritonitis* (dibimbing oleh Andi Asadul Islam, Mochammad Hatta, dan Warsinggih).

Preelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian *transfer factor* terhadap aktivitas fagositosis makrofag dalam cairan intraperitoneal tikus wistar yang mengalami peritonitis.

Penelitian ini tergolong penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan tikus wistar. Tiga puluh dua ekor tikus wistar dibagi ke dalam dua kelompok, yakni kelompok kontrol (K-1) yang diberikan kuman *eschericia coli intraperitoneal* dan injeksi antibiotik selama tiga hari dan kelompok perlakuan (K-2) yang diberi injeksi antibiotik dan *transfer factor* 42 mg selama tiga hari yang dimasukkan melalui sonde ke dalam mulut tikus. Cairan peritoneum kemudian kultur untuk melihat aktivitas makrofag yang berikatan dengan *latex beads*. Untuk mengetahui perbedaan aktivitas fagositosis makrofag secara analisis statistik pada cairan peritoneum tikus wistar antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mendapatkan *transfer factor* digunakan sampel independen, *t-test*, dan program SPSS versi 20.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan pemberian *transfer factor* ( $p < 0,05$ ). Pemberian *transfer factor* pada tikus wistar berbeda secara bermakna pada aktivitas fagositosis makrofag dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian *transfer factor*.

Kata kunci: peritonitis, aktivitas fagositosis makrofag, *transfer factor*



## ABSTRACT

**TOMMY RUBIYANTO HABAR..** *Effect of Transfer Factor Administration on Macrophage Phagocytosis Activity in Intraperitoneal Fluid of Wistar Rats with Peritonitis* (Supervised by **Andi Asadul Islam, Mohammad Hatta, and Warsinggih**)

The purpose of this study is to analyze the effect of transfer factor administration on the phagocytic activity of macrophages in the intraperitoneal fluid of wistar rats with peritonitis. Peritonitis is a surgical emergency that often occurs and is faced by surgeons in the world. In peritonitis, proinflammatory cytokines are activated, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), which are then replaced by macrophages and lymphocytes. Macrophages can phagocytose and kill various bacteria. IFN- $\gamma$  is one of the most important factors in the activation and stimulation of macrophages. IFN- $\gamma$  is produced by natural killer (NK) cells.

Method of this research was Laboratory experimental research, using wistar rats. Thirty-two wistar rats were divided into 2 groups: control group (K1), was given intraperitoneal eschericia.coli bacteria and injection of antibiotics for 3 days; the treatment group (K2), was given an injection of antibiotics and transfer of factor 42 mg for 3 days which was inserted through a probe into the mouth of the rat. The peritoneal fluid was then cultured to see the macrophage activity bound to the latex beads. Statistical analysis to determine differences in the phagocytic activity of macrophages in the peritoneal fluid of wistar rats between the control group and the treatment group that received transfer factor used independent sample t-test and computer program SPSS version 20.

The results show that there is a significant difference between the control group compared to the group receiving transfer factor ( $p < 0.05$ ). The administration of transfer factor to wistar rats is significantly different in the phagocytic activity of macrophages compared to the control group without transfer factor administration.

**Keywords:** Peritonitis, macrophage phagocytic activity, transfer factor



## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrohim, Alhamdulillahirrobil'alamin, segala puji dan syukur yang tiada hentinya penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat karunia, rahmat, dan petunjuk-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian disertasi.

Selama proses pendidikan, termasuk dalam menyelesaikan penelitian ini, banyak pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis. Oleh karena itu dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan sebesar-besarnya kepada yang terhormat : Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D, Sp.GK (K) selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Juga penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (K) selaku promotor, Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K) dan Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD (K) sebagai Co-promotor yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis mulai dari pengembangan konsep permasalahan yang akan dikaji di dalam penelitian, pelaksanaan penelitian sampai penyelesaian disertasi ini.

Ucapan terima kasih yang tulus disampaikan kepada para penguji Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K), Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK (K), Dr. dr.

Akhmad Makhmudi, Sp.B, Sp.BA (K), Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A (K) dan Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes untuk semua saran dan perbaikan sehingga disertasi penelitian ini dapat diselesaikan.

Rasa terima kasih juga penulis haturkan kepada para Staf Pendidik Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang tak henti-hentinya membekali penulis dengan ilmu selama penulis menempuh pendidikan. Kepada Seluruh Staf Administrasi Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu membantu penulis dalam kelancaran selesainya disertasi ini.

Kepada seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu penulis haturkan terima kasih atas motivasi yang diberikan yang sangat membantu penulis dalam penyelesaian disertasi ini.

Kepada Guru saya divisi Bedah Anak Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Farid Nurmantu, Sp.B, Sp.BA (K), mentor sekaligus kakak saya dr. Ahmad Wirawan, Sp.B, Sp.BA (K), sahabat-sahabat saya Dr. dr. Nita Marianan, Sp.BA dan dr. Sulmiati, Sp.BA saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan, motivasi dan masukan yang konstruktif dalam penyelesaian disertasi ini.

Kepada Teman seperjuangan Angkatan 2016, terima kasih atas dukungan dan kerjasama yang tidak terlupakan.

Rasa hormat serta terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya penulis haturkan kepada Almarhum Ayahanda dr. H.Habar Garu, Sp.OG, dan Ibunda dr. Hj.Chalidah

Habar, yang tak henti-hentinya mendoakan penulis, memberikan limpahan kasih sayang, motivasi dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terima kasih yang tak terhingga kepada istri tercinta, Dr. dr. Marliyanti Nur Rahmah, Sp.M(K), M.Kes dan anakku tersayang, Muh. Daffa Tsaqif Naufal dan Dafinah Shafa Malika yang selalu sabar memberikan semangat, kasih sayang, dukungan, pengertian dan pengorbanan yang besar selama penulis menempuh pendidikan.

Hormat dan terima kasih pun tidak lupa saya sampaikan kepada mertua tercinta Almarhum dr. Muhammad Akib Kamaluddin, dan Almarhumah dr. Mariani Akib Baramuli, MM yang selama ini memberikan inspirasi dan dorongan selama pendidikan. Semoga Allah Subhana Wata'ala menerima amal ibadah dan mengampuni dosa-dosanya.

Dan kepada seluruh pihak yang telah membantu selama pendidikan yang tidak dapat disebutkan satu per satu, semoga Allah SWT membalas dengan segala kebaikan dan barokah-Nya kepada kita semua. Saran dan kritik penulis harapkan dari para pembaca untuk perbaikan dan pengembangan hasil penelitian disertasi, semoga hasil penelitian disertasi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan para pembaca umumnya.

Makassar, September 2021

Penulis

# DAFTAR ISI

|                             | Halaman |
|-----------------------------|---------|
| PENGESAHAN .....            | i       |
| PERNYATAAN .....            | ii      |
| ABSTRACT .....              | iii     |
| ABSTRAK .....               | iv      |
| KATA PENGANTAR .....        | v       |
| DAFTAR ISI .....            | viii    |
| DAFTAR GAMBAR .....         | xiii    |
| DAFTAR TABEL .....          | xiv     |
| BAB I PENDAHULUAN .....     | 1       |
| 1.1 Latar Belakang .....    | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah .....   | 7       |
| 1.3 Tujuan Penelitian ..... | 7       |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....     | 7       |

|                               |   |    |
|-------------------------------|---|----|
| 1.3.2                         | Tujuan Khusus .....                             | 7  |
| 1.4                           | Manfaat Penelitian .....                        | 8  |
| 1.4.1                         | Manfaat Ilmiah .....                            | 8  |
| 1.4.2                         | Manfaat Praktis .....                           | 8  |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA ..... |   | 9  |
| 2.1                           | Peritonitis .....                               | 9  |
| 2.1.1                         | Definisi .....                                  | 9  |
| 2.1.2                         | Patomekanisme .....                             | 11 |
| 2.2                           | Respon Immunologik terhadap Peritonitis .....   | 14 |
| 2.3                           | Hubungan Makrofag dengan Produksi Sitokin ..... | 22 |
| 2.4                           | Peran Makrofag pada Peritonitis .....           | 25 |
| 2.5                           | Tatalaksana .....                               | 28 |
| 2.6                           | <i>Transfer Factor</i> .....                    | 31 |

|  |    |
|--|----|
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS,<br>DAN ALUR PENELITIAN ..... | 36 |
| 3.1 Kerangka Teori .....   | 36 |
| 3.2 Kerangka Konsep .....  | 37 |
| 3.3 Hipotesis .....  | 38 |
| 3.4 Alur Penelitian .....  | 39 |
| BAB IV METODE PENELITIAN .....   | 40 |
| 4.1 Desain Penelitian .....  | 40 |
| 4.2 Sampel Penelitian .....  | 40 |
| 4.3 Waktu dan Lokasi Penelitian .....  | 41 |
| 4.4 Definisi Operasional .....   | 42 |
| 4.5 Bahan dan Alat Penelitian .....  | 43 |
| 4.5.1. Bahan untuk Perlakuan .....   | 43 |
| 4.5.2 Bahan Untuk Penyuntikan Kuman <i>Mycobacterium TB</i> Intra peritoneal     | 43 |
| 4.5.3 Bahan Untuk Pemeriksaan IFN- $\gamma$ , IL – 10 dan IL – 12 .....          | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 4.5.4 Alat / Instrument Penelitian .....   | 43 |
| 4.6 Pelaksanaan Penelitian .....   | 44 |
| 4.7 Prosedur Penelitian .....  | 45 |
| 4.7.1 Prosedur Penyuntikan Kuman <i>Mycobacterium TB</i> .....   | 45 |
| 4.7.2 Prosedur Pemberian <i>Transfer Factor</i> dan <i>Aquadest</i> .....  | 45 |
| 4.7.3 Cara kerja penentuan kadar IFN- $\gamma$ , IL – 10 dan IL – 12 serum<br>dengan teknik Enzyme linked immunosorbant Assay (ELISA) .... | 46 |
| 4.8 Cara Pengumpulan Data .....  | 46 |
| 4.9 Analisa Data .....   | 47 |
| 4.10 Etik Penelitian .....   | 47 |
| BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....  | 48 |
| 5.1 Hasil Penelitian .....   | 48 |
| 5.1.1 IFN- $\gamma$ , IL 10 dan IL 12 setelah pemberian kuman TB.....  | 48 |
| 5.1.2 Selisih jumlah bakteri , IFN- $\gamma$ , IL 10 dan IL 12 setelah pemberian<br><i>Placebo</i> dan <i>transfer factor</i> .....        | 49 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.1.3  | Gambaran Infiltrasi Sel-Sel Radang Kronik, Diskontinuitas Jaringan Ikat Submukosa/Jaringan Ikat Kolagenisasi dan Adanya Pembentukan Folikel Limfoid ..... | 54 |
| 5.2    | Pembahasan .....  | 56 |
| BAB VI | SIMPULAN DAN SARAN .....  | 65 |
| 6.1    | Simpulan .....  | 65 |
| 6.2    | Saran .....   | 65 |
|        | DAFTAR PUSTAKA .....  | 66 |
|        | LAMPIRAN .....  | 73 |

## DAFTAR GAMBAR

|                 | Halaman |
|-----------------|---------|
| Gambar 1 .....  | 16      |
| Gambar 2 .....  | 20      |
| Gambar 3 .....  | 21      |
| Gambar 4 .....  | 25      |
| Gambar 5 .....  | 26      |
| Gambar 6 .....  | 27      |
| Gambar 7 .....  | 34      |
| Gambar 8 .....  | 49      |
| Gambar 9 .....  | 50      |
| Gambar 10 ..... | 51      |
| Gambar 11 ..... | 52      |
| Gambar 12 ..... | 53      |
| Gambar 13 ..... | 54      |

## DAFTAR TABEL

|               | Halaman |
|---------------|---------|
| Tabel 1 ..... | 48      |
| Tabel 2 ..... | 49      |
| Tabel 3 ..... | 50      |
| Tabel 4 ..... | 51      |
| Tabel 5 ..... | 52      |
| Tabel 6 ..... | 54      |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Peritonitis adalah inflamasi pada selaput peritoneum yang melapisi rongga perut dan organ-organ yang berada di dalamnya,( Slater BJ, 2010 ; Daley BJ, 2014) yang merupakan kondisi gawat darurat bedah yang sering terjadi dan dihadapi oleh ahli bedah di dunia. (Malangoni MA, 2006 ; Gupta S, 2006) Peritonitis diklasifikasikan menjadi peritonitis primer, sekunder, dan tersier berdasarkan penyebabnya. (Slater BJ, 2010) Peritonitis primer merupakan peritonitis tanpa perforasi saluran cerna dengan penyebaran hematogen, biasanya pada pasien dengan imunitas menurun (Daley BJ, 2014) dan sering disebabkan oleh organisme tunggal yaitu *Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)* yang disebabkan oleh penyakit hati kronis. Peritonitis primer dibedakan menjadi yang spesifik yaitu yang disebabkan infeksi kuman yang spesifik, misalnya kuman tuberkulosa dan yang non-spesifik yaitu yang disebabkan infeksi kuman yang non spesifik, misalnya kuman penyebab pneumonia yang tidak spesifik. (Malangoni MA, 2006 ; Gupta S, 2006)

Peritonitis TB merupakan suatu peradangan peritoneum parietal atau visceral yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, dan terlihat penyakit ini juga sering mengenai seluruh peritoneum, alat-alat sistem gastrointestinal, mesenterium dan organ genitalia interna (Zain LH, 1996) Tidak jarang penyakit ini mempunyai keluhan menyerupai penyakit lain seperti sirosis hati atau neoplasma dengan gejala asites yang tidak terlalu menonjol(Sulaiman A, 1990)

Peritonitis TB lebih sering dijumpai pada wanita dibanding pria dengan perbandingan 1,5:1 dan lebih sering dekade ke 3 dan 4 (Sandikci, 1992 ; Manohar A, 1990) Peritonitis TB dijumpai 2 % dari seluruh Tuberkulosis paru dan 59,8% dari Tuberkulosis abdominal. (Manohar A, 1990) Di Amerika Serikat penyakit ini adalah keenam terbanyak diantara penyakit ekstra paru sedangkan peneliti lain menemukan hanya 5-20% dari penderita peritonitis TB yang mempunyai TB paru yang aktif (Marshall JB, 1993; Sibuea WH, 1978) Berdasarkan laporan WHO 2013 Indonesia berada di ranking kelima insiden TB, setelah India (2 – 2,3 juta), Cina (0,9 – 1,1 juta), Nigeria (340 – 880 ribu), Pakistan (370 – 650 ribu ). Insiden TB di Indonesia (410 – 520 ribu). Menurut hasil Riskesdas 2013 prevalensi TB berdasarkan diagnosis sebesar 0,4% dari jumlah penduduk. (Setiawan H, 2016)

Dahulu laparotomi eksplorasi merupakan tindakan diagnosa yang sering dilakukan, namun saat ini banyak penulis menganggap pembedahan hanya dilakukan jika dengan cara yang lebih sederhana tidak memberikan kepastian diagnosa atau jika dijumpai indikasi yang mendesak seperti obstruksi usus, perforasi, adanya cairan asites yang bernanah (Sulaiman A, 1990)

Hingga saat ini tatalaksana perioperatif peritonitis telah mengalami kemajuan terutama pada kasus pediatrik, mencakup resusitasi cairan, mengontrol sumber infeksi dengan tindakan pembedahan, dan terapi anti bakteri sistemik. (Weigelt JA, 2007) Selain itu teknik anestesi yang lebih aman, pemahaman manajemen cairan perioperatif yang lebih mendalam, perbaikan perawatan intensif, pemeriksaan diagnostik yang cepat dan akurat, (Malangoni MA, 2006) juga memegang peranan

penting dalam tatalaksana peritonitis yaitu peningkatan sistem kekebalan tubuh sebagai mekanisme pertahanan yang kompleks terhadap infeksi.( Slater BJ, 2010)

Pada dasarnya pengobatan peritonitis TB dengan pengobatan tuberkulosis paru, obat-obat seperti *streptomisin*, *INH*, *Etambutol*, *Ripamficin* dan *pirazinamid* memberikan hasil yang baik, dan perbaikan akan terlihat setelah 2 bulan pengobatan dan lamanya pengobatan biasanya mencapai sembilan bulan sampai 18 bulan atau lebih (Zain LH, 1996)

Meskipun telah ada perbaikan dengan terapi antimikroba, teknik bedah, dan perawatan intensif pasca operasi, peritonitis masih menjadi sumber mortalitas dan morbiditas terutama pada pasien pediatrik yaitu kasus perforasi appendiks.( Slater BJ, 2010) Penelitian oleh Khan menemukan bahwa komplikasi peritonitis yang berhubungan dengan kematian berupa sepsis (50%), syok sepsis (54,5%), dan kebocoran anastomosis (40%), serta komplikasi lain berupa infeksi saluran napas, infeksi saluran kemih, infeksi luka operasi, *burst abdomen* dan kebocoran empedu. (Speer AL, 2012)

Pada peritonitis, terjadi aktivasi dini sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), perubahan ekspresi kemokin dan perekrutan netrofil kemudian diikuti oleh pergantiannya dengan monosit. (Devuyst O, 2010) Neutrofil merupakan sel efektor terminal yang berdiferensiasi sebagai lini pertama pertahanan terhadap infeksi, kerusakan jaringan, atau kejadian lainnya yang menstimulasi pelepasan mediator inflamasi atau sitokin kemudian digantikan oleh populasi sel-sel mononuklear, monosit, dan/atau makrofag, dan limfosit. (Devuyst O, 2010 ; Speer AL, 2012) Makrofag memainkan peranan penting pada proses pertahanan tubuh

melawan patogen intrasel. Makrofag bermigrasi ke lokasi inflamasi sebagai respon terhadap kemotaksin seperti *chemotaxin* 5a (C5a), peptide bakteri, antigen asing dan sitokin. Makrofag dapat memfagositosis dan membunuh berbagai bakteri. Sitokin yang penting untuk mengeliminasi dan menyerang mikroba patogen meliputi IL-2 dan IFN- $\gamma$  yang diproduksi oleh sel *T Helper 1* (TH1), demikian pula IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13 yang diproduksi oleh sel TH2. IFN- $\gamma$  merupakan salah satu faktor terpenting dalam aktivasi makrofag dan menstimulasi makrofag untuk mempercepat proses molekul *major histocompatibility complex* (MHC) *class II* yang penting dalam memproses antigen dan menambah kerja sistem imun. IFN- $\gamma$  juga diproduksi oleh *cytotoxic T lymphocytes* (CTLs) yang teraktivasi oleh IL-2 dan molekul *MHC class I* dan juga oleh *natural killer* (NK) *cells* oleh respon dari IL-12. (Speer AL, 2012)

Diketahui beberapa bahan-bahan yang mampu meningkatkan sistem imun tubuh dikenal sebagai imunomodulator. Imunomodulator terdiri atas imunostimulator, imunosupresi dan imunorestorasi. (Sjahrurrachman, 2004) Bahan imunostimulator dapat dibagi menjadi bahan biologik, antara lain : hormon timus, limfokin, interferon (interferon alfa, beta dan gama), antibodi monoklonal, *transfer factor* (Elkins R, 2000 ; Echinacea, 2013 ; Kirkpatrick CH, 2000)./ekstrak leukosit, *lymphokin-Activated Killer* (LAK) *cells*, bahan asal bakteri (*Bacillus Calmette Guerin*, *Corynebacterium parvum*, *Klebsiella* dan *Brucella*, *Bordetella pertusis*, *endotoxin*), bahan asal jamur (*lentinan*, *krestin* dan *schizophyllan*), dari herbal seperti *Morinda citrifolia*, *Centella asiatica*, jamur *Maitake*, *Echinacea* dan *Phyllanthus sp*; dan bahan sintetik, antara lain : Levamisol, Isoprinosin, Muramil Dipeptida (MDP),

bahan-bahan lain (*Azimexon* dan *ciamexon*, *Bestatin*, *Tuftsine*, *Maleic anhydride*, *divynil ether copolymer*, *6-phenil-pyrimidol*). (Sjahrurrachman, 2004)

Meskipun masyarakat sebagai konsumen mengakui adanya dampak positif dari konsumsi obat-obatan tersebut, namun bukti ilmiah dari manfaatnya tetap diperlukan dan tidak dapat dilupakan kemungkinan adanya efek samping penggunaan obat-obatan tersebut. (Sjahrurrachman, 2004) Beberapa immunomodulator di atas mempunyai efek samping berupa sakit kepala ringan, mual, muntah, alopecia, urtikaria dan amenore. (Bryant J, 2001) Firdaus GI memperlihatkan degenerasi sel hepar secara mikroskopik setelah pemberian *phyllanthus niruri* pada mencit balb/c pada dosis yang tinggi. (Firdaus GI. Uji toksisitas akut ekstrak meniran (*phyllanthus niruri*) terhadap hepar mencit balb/C) Pemberian *echinacea* dapat memberikan reaksi alergi pada sebagian kasus, dan kadang-kadang memberikan rasa tertusuk dan kaku pada lidah saat diberikan lewat mulut. (Echinacea, 2013) Dari sekian banyak immunomodulator, *transfer factor* merupakan salah satu immunostimulator yang saat ini diketahui tidak memiliki efek samping.

*Transfer factor* merupakan ekstrak leukosit dengan berat molekul rendah yang mampu mentransfer informasi antigen spesifik *cell mediated immunity* ke *T-lymphocytes*. (Kirkpatrick CH, 2000 ; Khalfin RA, 2004) *Transfer factor* diperkenalkan pertama kali oleh Lawrence pada tahun 1949. (Viza D, 2013) Mekanisme kerja *transfer factor* adalah dengan meningkatkan produksi dan aktivitas sel NK untuk memproduksi dan mengaktivasi IFN- $\gamma$ . Beberapa penelitian tentang pemberian *transfer factor* pada beberapa kasus infeksi telah dilakukan. (El-Moety AAA, 2008) Pada infeksi virus influenza, Chongbi melakukan penelitian yang

memperlihatkan peningkatan *cell mediated immunity* yang mentransfer antigen spesifik terhadap virus influenza setelah pemberian *transfer factor* (Li C, Huang L, et al, 2010). El-Moety dalam penelitiannya memperlihatkan peningkatan aktivitas sel NK untuk memproduksi dan mengaktivasi IFN- $\gamma$  setelah pemberian *transfer factor* pada penderita hepatitis kronik. (Li C, Huang L, et al, 2010) Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Fabre, pemberian *transfer factor* pada penderita tuberkulosis, terlihat peningkatan *delayed-type hypersensitivity* dan *cell mediated immunity* (CMI) yang meningkatkan sistem imun (Fabre RA, et al. 2004) Levine juga meneliti penderita yang menderita keganasan oleh virus yang diberikan *transfer factor* dimana terlihat adanya transfer antigen spesifik pada T-limfosit penderita (Levine PH, et al, 2011). Conti dalam penelitiannya pada kasus alergi yaitu asma dan dermatitis atopik memperlihatkan peningkatan limfosit setelah pemberian *transfer factor*.(Conti F, 2004)

*Transfer factor* diperkirakan berpotensi dalam memperbaiki respon imun penderita peritonitis dengan cara meningkatkan produksi sel NK sehingga menghasilkan dan mengaktivasi lebih banyak IFN- $\gamma$ .<sup>21</sup> IFN- $\gamma$  akan mengaktifkan makrofag sehingga lebih meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dalam eliminasi sumber infeksi. (Conti F, 2004)

Berdasarkan hal tersebut, *transfer factor* diduga dapat meningkatkan aktivitas makrofag pada keadaan peritonitis TB sehingga akan memperbaiki respon imun dan luaran penderita.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : bagaimana pengaruh pemberian *transfer factor* terhadap jumlah IFN- $\gamma$  akibat aktivitas sel NK serta jumlah IL – 10 dan IL -12 sebagai respon aktivitas fagositosis makrofag pada mencit yang mengalami peritonitis TB?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian *transfer factor* terhadap jumlah IFN- $\gamma$  akibat aktivitas sel NK serta jumlah IL – 10 dan IL -12 sebagai respon aktivitas fagositosis makrofag pada mencit yang mengalami peritonitis TB.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perubahan jumlah IFN- $\gamma$ , IL – 10 dan IL -12 pada mencit yang mengalami peritonitis TB yang diberikan dengan yang tidak diberikan *transfer factor*.
2. Menganalisis pengaruh pemberian *transfer factor* terhadap perubahan jumlah IFN- $\gamma$ , IL – 10 dan IL -12 pada mencit yang mengalami peritonitis TB.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Ilmiah**

Mendapatkan landasan ilmiah tentang pengaruh pemberian *transfer factor* terhadap perubahan jumlah IFN- $\gamma$  akibat aktivitas sel NK serta jumlah IL – 10 dan IL -12 sebagai respon aktivitas fagositosis makrofag pada mencit yang mengalami peritonitis TB.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Diharapkan dapat digunakan sebagai data primer untuk pengembangan terapi tambahan pada pasien yang mengalami peritonitis TB sehingga hasil pengobatan akan lebih baik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Peritonitis**

##### **2.1.1 Definisi**

Peritonitis didefinisikan sebagai inflamasi pada selaput peritonium yang melapisi rongga perut dan organ-organ yang berada di dalamnya. ( Slater BJ, 2010 ; Daley BJ, 2014) Peritoneum, merupakan bagian yang steril, bereaksi terhadap berbagai stimulus patologis dengan respon inflamasi. Tergantung pada penyebabnya, peritonitis dapat akibat infeksi atau yang steril (misalnya, kimiawi atau proses mekanik). (Daley BJ, 2014)

Peritonitis diklasifikasikan menjadi peritonitis primer, sekunder, dan tersier berdasarkan penyebabnya. (Slater BJ, 2010) Peritonitis primer merupakan peritonitis tanpa perforasi saluran cerna (Slater BJ, 2010) dengan penyebaran hematogen, biasanya pada pasien dengan imunitas menurun (Daley BJ, 2014) dan sering disebabkan oleh organisme tunggal yaitu *Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)* yang disebabkan oleh penyakit hati kronis. (Slater BJ, 2010 ; West KW, 2006) Peritonitis ini bentuk yang paling sering ditemukan dan disebabkan oleh perforasi atau nekrose (infeksi transmural) dari kelainan organ visera dengan inokulasi bakterial pada rongga peritoneum. Kasus SBP disebabkan oleh infeksi monobakterial terutama oleh bakteri gram negatif ( *E.coli*, *klebsiella pneumonia*, *pseudomonas*, *proteus* ), bakteri gram positif ( *streptococcus pneumonia*, *staphylococcus*). Peritonitis primer dibedakan menjadi yang spesifik yaitu yang disebabkan infeksi kuman yang

spesifik, misalnya kuman tuberkulosa dan yang non-spesifik yaitu yang disebabkan infeksi kuman yang non spesifik, misalnya kuman penyebab pneumonia yang tidak spesifik.

Peritonitis sekunder adalah bentuk tersering dari peritonitis yang disebabkan oleh kerusakan atau perforasi pada saluran cerna.( Slater BJ, 2010 ; Daley BJ, 2014) Peritonitis sekunder merupakan infeksi yang tergolong berat yang ditandai dengan respon imun bawaan yang cepat mengikuti proses inflamasi besar. Peritonitis tersier biasa juga disebut peritonitis berulang mempunyai karakteristik berupa disfungsi organ dan inflamasi sistemik yang dihubungkan dengan infeksi yang berulang. (Slater BJ, 2010 ; Burtz, et al, 2002) Peritonitis tersier sering berkembang tanpa adanya patologi organ viseral. Infeksi pada peritoneum dibagi lagi menjadi generalisata (peritonitis) dan terlokalisir ( abses intra-abdominal ). ( Slater BJ, 2010 ; Daley BJ, 2014)

Peritonitis TB merupakan suatu peradangan peritoneum parietal atau viseral yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, dan terlihat penyakit ini juga sering mengenai seluruh peritoneum, alat-alat sistem gastrointestinal, mesenterium dan organ genitalia interna (Zain LH, 1996) Tidak jarang penyakit ini mempunyai keluhan menyerupai penyakit lain seperti sirosis hati atau neoplasma dengan gejala asites yang tidak terlalu menonjol(Sulaiman A, 1990)

Peritonitis TB lebih sering dijumpai pada wanita dibanding pria dengan perbandingan 1,5:1 dan lebih sering dekade ke 3 dan 4 (Sandikci, 1992 ; Manohar A, 1990) Peritonitis TB dijumpai 2 % dari seluruh Tuberkulosis paru dan 59,8% dari Tuberkulosis abdominal. (Manohar A, 1990) Di Amerika Serikat penyakit ini adalah

keenam terbanyak diantara penyakit ekstra paru sedangkan peneliti lain menemukan hanya 5-20% dari penderita peritonitis TB yang mempunyai TB paru yang aktif (Marshall JB, 1993; Sibuea WH, 1978) Berdasarkan laporan WHO 2013 Indonesia berada di rangking kelima insiden TB, setelah India (2 – 2,3 juta), Cina (0,9 – 1,1 juta), Nigeria (340 – 880 ribu), Pakistan (370 – 650 ribu ). Insiden TB di Indonesia (410 – 520 ribu). Menurut hasil Riskesdas 2013 prevalensi TB berdasarkan diagnosis sebesar 0,4% dari jumlah penduduk. (Setiawan H, 2016)

### **2.1.2 Patomekanisme**

Peritoneum dapat dikenai oleh kuman tuberkulosis melalui beberapa cara, antara lain : 1. Melalui penyebaran hematogen terutama dari paru-paru 2. Melalui dinding usus yang terinfeksi 3. Dari kelenjar limfe mesenterium 4. Melalui tuba falopi yang terinfeksi. (Spiro HM, 1993) Pada kebanyakan kasus peritonitis TB terjadi bukan sebagai akibat penyebaran perkontinuitatum tapi sering karena reaktifasi proses laten yang terjadi pada peritoneum yang diperoleh melalui penyebaran hematogen proses primer terdahulu (infeksi laten “Dorman infection”).(Sulaiman A, 1990) Seperti diketahui lesi tuberkulosa bisa mengalami supresi dan menyembuh. Infeksi masih dalam fase laten dimana ia bisa menetap laten selama hidup namun infeksi tadi bisa berkembang menjadi tuberkulosa pada setiap saat. Jika organisme intraseluler tadi mulai bermutiplikasi secara cepat. (Sulaiman A, 1990)

Terjadinya infeksi memerlukan adhesi dan internalisasi bakteri dan kemampuan untuk menghindari mekanisme pertahanan host intraseluler dan ekstraseluler. Fagosit-

fagosit, meliputi neutrophil, monosit-makrofag, limfosit, dan elemen humoral, merupakan elemen pertahanan terpenting bagi host sistem imun biasanya menyusun suatu respon untuk menghancurkan mikroba yang berinvansi. (Conti F, 2004) Meskipun neutrofil dan monosit-makrofag merepresentasikan efek utama pada mekanisme pertahanan host terhadap mikroba, mikroorganisme tertentu, terutama pathogen intraseluler, dapat menghindarkan senjata sitotoksiknya. Sel limfosit dan natural killer (NK) membentuk garis sekunder pertahanan melawan mikroba. (Conti F, 2004)

Pada peritonitis yang disebabkan oleh bakteri, respon fisiologis ditentukan oleh beberapa faktor, seperti virulensi kontaminan, ukuran inokulum, status imun dan kesehatan secara umum dari penderita, dan elemen lingkungan lokal, seperti jaringan nekrotik, darah, atau cairan empedu. (Daley BJ, 2014)

Sepsis intra abdomen karena perforasi viskus yaitu peritonitis sekunder atau peritonitis supuratif akibat kontaminasi langsung isi dalam lumen ke peritoneum seperti pada perforasi ulkus peptikum, divertikulitis, apendisitis dan perforasi iatrogenik. Dengan keluarnya isi lumen, bakteri gram negatif dan anaerob, seperti flora usus yang umum, yaitu *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, memasuki rongga peritoneum. Endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri gram negatif menyebabkan pelepasan sitokin yang menginduksi kaskade seluler dan humoral, yang mengakibatkan kerusakan sel, syok septik, dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS). (Daley BJ, 2014)

Mekanisme inokulasi bakteri pada cairan asites telah menjadi subyek perdebatan sejak tahun 1960-an. Organisme enterik telah diisolasi lebih dari 90 %

dari cairan asites yang terinfeksi *spontaneous bacterial peritonitis* ( SBP ), menunjukkan bahwa saluran cerna adalah sumber kontaminasi bakteri. Dominasi organisme enterik, mengarahkan migrasi transmural bakteri dari lumen usus atau organ berongga, suatu fenomena yang disebut translokasi bakteri. Mekanisme lain terjadinya inokulasi bakteri pada cairan asites diperkirakan secara hematogen dari organisme infeksius akibat kegagalan sistem kekebalan tubuh. Meskipun demikian, mekanisme yang tepat dari perpindahan bakteri dari saluran pencernaan ke dalam cairan asites masih menjadi perdebatan. (Daley BJ, 2014)

Beberapa faktor berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi peritoneum dan pertumbuhan bakteri dalam cairan asites. Faktor predisposisi utama mungkin adalah pertumbuhan bakteri usus berlebih yang ditemukan pada penderita sirosis, terutama disebabkan oleh penurunan waktu transit usus. Pertumbuhan bakteri usus yang berlebih, gangguan fungsi fagositosis, level serum dan asites rendah, dan penurunan aktivitas sistem retikuloendotelial, memberikan kontribusi untuk peningkatan jumlah mikroorganisme dan penurunan kemampuan membersihkan mereka dari aliran darah, sehingga terjadi migrasi dan proliferasi ke dalam cairan asites. (Daley BJ, 2014)

Jumlah bakteri dan sifat patogen juga memiliki peran penting. Beberapa studi menunjukkan bahwa jumlah bakteri pada awal infeksi abdomen jauh lebih tinggi daripada yang diyakini ( sekitar  $2 \times 10^8$  CFU / mL, jauh lebih tinggi dari  $5 \times 10^5$  CFU / mL inokulum rutin digunakan untuk in vitro uji kerentanan ). (Daley BJ, 2014 ; Didem B, 2008 ; Knapp S, 2003)

Faktor virulensi bakteri dapat mengganggu fagositosis dan neutrofil sehingga memediasi infeksi yang persisten dan pembentukan abses. Faktor virulensi tersebut

adalah pembentukan kapsul, pertumbuhan anaerob fakultatif, kemampuan adhesi, dan produksi asam suksinat. Sinergi antara organisme bakteri dan jamur tertentu juga mungkin memainkan peran penting dalam merusak pertahanan *host*. Salah satu sinergi seperti itu mungkin ada antara *Bacteroides fragilis* dan bakteri gram negatif, terutama *E. coli* di mana co-inokulasi bakteri secara signifikan meningkatkan proliferasi dan pembentukan abses. (Daley BJ, 2014)

Peran sitokin dalam respon imun tubuh dan perkembangan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan *multiple organ failure* (MOF) menjadi fokus utama penelitian beberapa dekade terakhir. Perbandingan beberapa data mengenai besarnya respon sitokin intraperitoneal/abses pada *host*. Data yang ada menunjukkan bahwa peritonitis bakteri dikaitkan dengan respon sitokin yang besar. (Daley BJ, 2014 ; Riche F, et al. 2013)

## 2.2 Respon Immunologik Terhadap Peritonitis

Sistim imun dibagi atas dua jenis, yaitu sistim imun kongenital atau nonspesifik dan sistim imun didapat atau adaptif atau spesifik. Mekanisme pertahanan tubuh oleh sistim imun kongenital bersifat spontan, tidak spesifik, dan tidak berubah baik secara kualitas maupun kuantitas bahkan setelah paparan berulang dengan patogen yang sama. Sedangkan sistim imun didapat muncul setelah proses mengenal oleh limfosit (*clonal selection*), yang tergantung pada paparan terhadap patogen sebelumnya. (Sjahrurrachman, 2004)

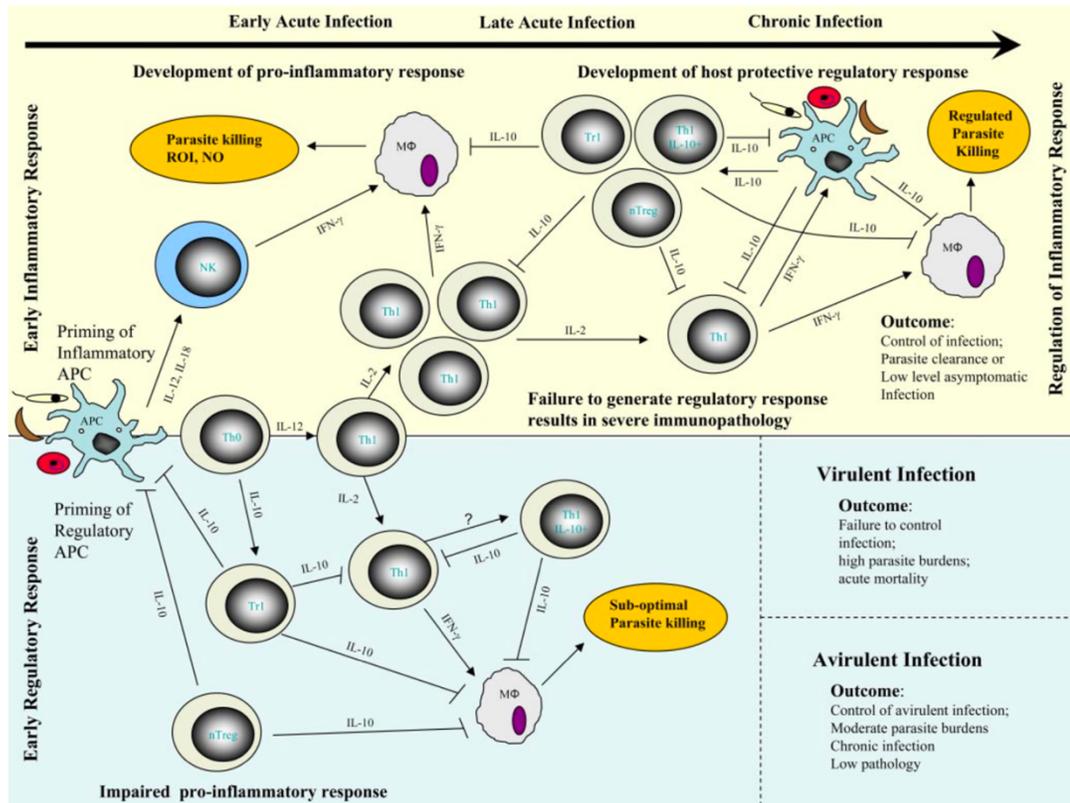
Adanya sistim imun kongenital memungkinkan respon imun dini untuk melindungi tubuh selama 4-5 hari, yang merupakan waktu yang diperlukan untuk

mengaktivasi limfosit (imunitas didapat). Mekanisme pertahanan tubuh ini dibagi atas 3 fase : (Elkins R, 2000)

1. *Immediate phase*, ditandai oleh terdapatnya komponen sistem imun kongenital (makrofag dan neutrofil), yang beraksi langsung terhadap patogen tanpa diinduksi. Jika mikroorganisme (m.o) memiliki molekul permukaan yang dikenali oleh fagosit (makrofag dan neutrofil) sebagai benda asing, akan diserang atau dihancurkan secara langsung. Bila m.o dikenali sebagai antibodi, maka protein komplemen yang sesuai yang berada di plasma akan berikatan dengan mikroba, kompleks ini kemudian dikenal sebagai benda asing oleh fagosit dan kemudian diserang atau dihancurkan.

2. *Acute-phase proteins* atau *early phase*, muncul beberapa jam kemudian, diinduksi, tetapi masih bersifat nonspesifik, timbul bila fagosit gagal mengenal m.o melalui jalur di atas. M.o akan terpapar terhadap *acute-phase proteins* (APPs) yang diproduksi oleh hepatosit dan kemudian dikenali oleh protein komplemen. Kompleks mikroba, APPs, dan protein komplemen kemudian dikenali oleh fagosit dan diserang serta dihancurkan.

3. *Late phase*, merupakan respon imun didapat timbul 4 hari setelah infeksi pertama, ditandai oleh *clonal selection* limfosit spesifik. Pada fase ini dibentuk molekul dan sel efektor pertama. (Sjahrurrachman, 2004)



**Gambar 1.** Sumber, waktu, dan besarnya produksi IL-10 menentukan hasil infeksi protozoa.  
Dikutip dari : (Couper et al., 2008)

Priming awal dan polarisasi respon imun proinflamasi sangat penting untuk pengendalian infeksi protozoa yang efektif. Produksi sitokin proinflamasi oleh APC setelah interaksi dengan patogen dan aktivasi sel NK dan sel Th1 selanjutnya diperlukan untuk mengaktifkan makrofag (MO) untuk menghilangkan mikroba. Regulator DC dan makrofag dan/atau sel T regulator (Tr1, IL-10-Th1, dan nTreg) kemudian harus mengontrol inflamasi untuk mencegah patologi yang dimediasi imun. Sebaliknya, polarisasi awal menuju regulasi, populasi APC penghasil IL-10 menghambat peradangan. Dalam kasus infeksi avirulen, ini akan memungkinkan patogen bertahan tanpa adanya kerusakan jaringan. Dalam kasus infeksi virulen, ini

menyebabkan penyebaran patogen yang tidak terkendali dan kematian. (Couper et al., 2008)

Sitokin diproduksi untuk meregulasi kerja sistem imun dalam proses inflamasi. Sitokin yang terbentuk bisa bekerja secara proinflamasi atau antiinflamasi. (Hasugian AR, 2012) Sitokin adalah pengatur respon imun terhadap infeksi dan memainkan peran kunci dalam mengatur peradangan dan trauma. Sitokin pro-inflamasi merangsang peradangan sistematis, sedangkan sitokin anti-inflamasi menghambat peradangan dan meningkatkan penyembuhan.(Chaudhry, 2013)

Sitokin pro-inflamasi utama yang mengatur respon awal termasuk interleukin- $1\alpha$  (IL- $1\alpha$ ), IL- $1\beta$ , IL-6, dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Mediator pro-inflamasi lainnya termasuk anggota keluarga IL-20, leukemia inhibitory factor (LIF), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), oncostatin M (OSM), ciliary neurotrophic factor (CNTF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-8, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33 dan berbagai kemokin lain yang menarik sel-sel inflamasi.(Chaudhry, 2013)

Sitokin pro-inflamasi bertindak sebagai pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), mengatur sintesis mediator sekunder dan sitokin pro-inflamasi lainnya oleh makrofag dan sel mesenkim, seperti fibroblas, epitel dan endotel sel, dan merangsang produksi protein fase akut, atau menarik sel inflamasi. Telah dilaporkan bahwa hasil immunosupresi dari apoptosis sirkulasi dan limfosit jaringan seperti sel B dan sel T CD4<sup>+</sup> dan sel dendritik (DC). (Chaudhry, 2013)

Juga dikenal sebagai interferon tipe II, IFN- $\gamma$  adalah sitokin yang penting untuk imunitas bawaan dan adaptif terhadap infeksi virus dan bakteri intraseluler dan untuk

pengendalian tumor. Sel T CD4 dan CD8 secara dominan memproduksi IFN- $\gamma$  pada stimulasi antigen, dan sel NK juga memproduksi IFN- $\gamma$  dalam respon imun bawaan. IFN- $\gamma$  adalah sitokin utama yang digunakan untuk menentukan sel Th1. Ekspresi abnormal IFN- $\gamma$  telah terbukti berhubungan dengan sejumlah penyakit inflamasi dan autoimun.(Chaudhry, 2013)

IL-12 adalah sitokin yang secara alami diproduksi oleh sel dendritik, makrofag, dan sel B-limfoblastoid sebagai respons terhadap stimulasi antigenik. IL-12 terlibat dalam diferensiasi sel T naif menjadi sel T helper tipe 1 (Th1). Ini merangsang produksi IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  dari sel T- dan natural killer (NK), dan mengurangi penekanan IFN- $\gamma$  yang dimediasi IL-4. IL-12 telah terbukti penting dalam penyakit menular dan autoimun.(Chaudhry, 2013)

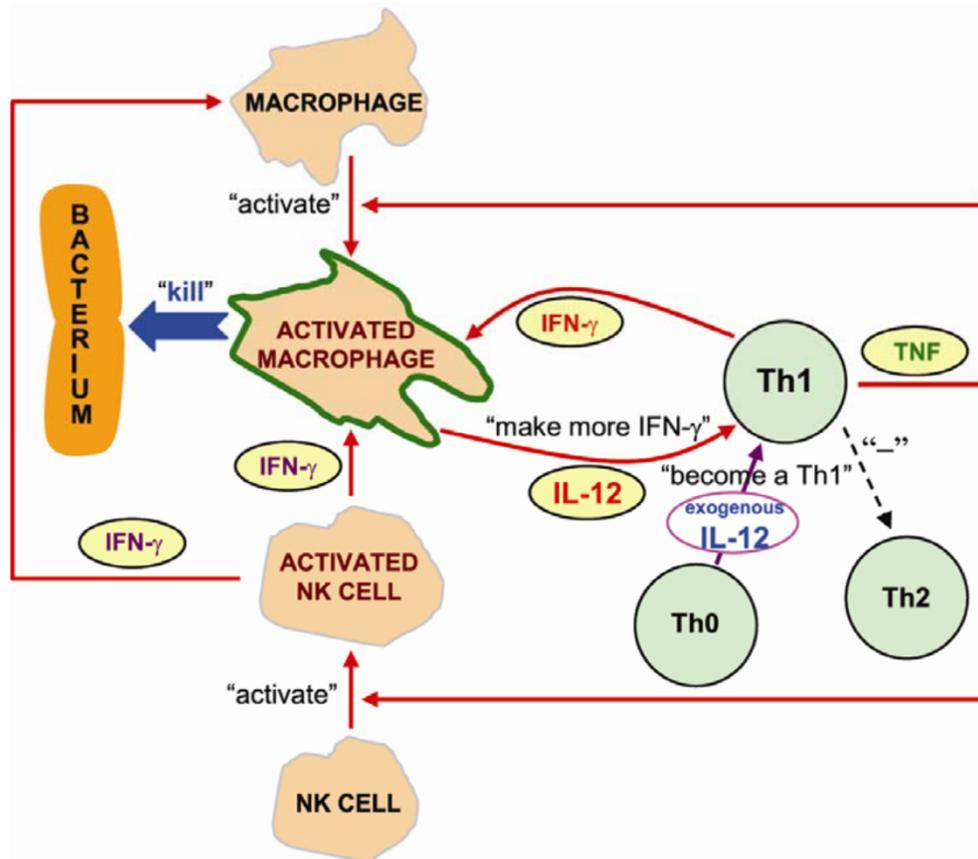
Keluarga sitokin IL-12 bertanggung jawab atas pembentukan sel Th1 T dan sekresi IL-12 telah dikaitkan dengan imunitas bawaan serta pengembangan imunitas adaptif yang ditandai dengan induksi produksi IFN. (Gee K, 2009)

Target seluler utama IL-12 termasuk sel T dan NK, di mana IL-12 menginduksi produksi sitokin, merangsang proliferasi dan meningkatkan aktivitas sitotoksik. Diantara sitokin yang diinduksi oleh IL-12, IFN- $\gamma$  mendominasi, karena kemampuan IL-12 untuk menginduksi transkripsi gen IFN- $\gamma$  dan untuk bersinergi dengan penginduksi lain. Namun, sitokin lain termasuk TNF- $\alpha$ , granulosit-makrofag koloni-stimulasi faktor pengatur, dan IL-2 juga diinduksi. IL-12 bertindak sebagai faktor mitogenik untuk pre aktivasi sel T atau NK dan diperlukan untuk proliferasi optimal dari mitogen- atau antigen-stimulasi sel T. Efek peningkatan IL-12 pada sel sitotoksitas yang dimediasi melibatkan stimulasi NK cell-mediated sitotoksitas

serta peningkatan generasi limfokin- sel pembunuh teraktivasi dan limfosit T sitotoksik. (Romani L, 1997)

Dalam beberapa jam setelah infeksi, sel fagosit dan antigen presenting sel menghasilkan IL-12. Setelah stimulasi dengan IL-12, sel NK menghasilkan IFN- $\gamma$  juga seperti sitokin lain, yang kemudian bekerja pada sel fagosit dengan meningkatkan aktivitas mikrobisida, fagositosis, oksidatif dan produksi NO dan IL-12 itu sendiri. Dengan demikian, IL-12 bertindak sebagai sitokin proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi. Produksi IFN- $\gamma$  oleh sel NK bersifat sementara dibandingkan oleh sel T dan tampaknya penting dalam mengendalikan patogen selama tahap awal infeksi. Dengan demikian, sebelum pembentukan imunitas yang dimediasi sel-T, IL-12 dan IFN- $\gamma$  terdiri dari loop umpan balik positif parakrin antara makrofag dan sel NK, menghasilkan aktivasi makrofag yang maksimal. Mekanisme penguatan ini mungkin sedang bekerja pada patogen yang dengan sendirinya tidak dapat secara efisien menginduksi produksi IL-12. Namun, IL-12 yang bergantung pada produksi IFN- $\gamma$ , termasuk dari sel Th1 telah diusulkan. Sitokin lainnya (seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1), dilepaskan oleh makrofag setelah stimulasi oleh produk mikroba, bersinergi dengan IL-12 untuk menginduksi sekresi IFN- $\gamma$  oleh sel NK.

(Romani L, 1997)

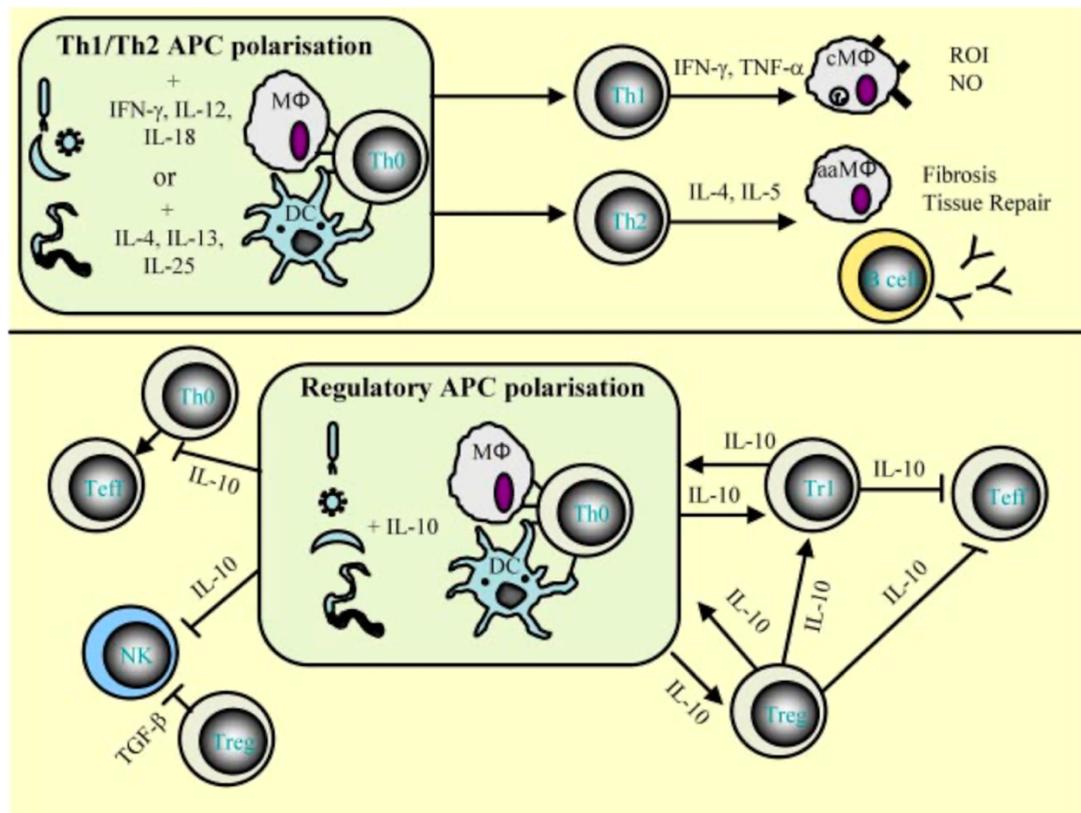


**Gambar 2. Terapi IL-12 lokal merangsang sel Th untuk mensekresi sitokin Th1.**

Dikutip dari : (Hamza T, 2010)

Aplikasi IL-12 eksogen menciptakan lingkungan yang kaya akan IL-12 di sekitar lokasi infeksi. Dalam lingkungan lokal seperti itu, sel Th yang baru diaktifkan, merespons kehadiran bakteri, keluar dari darah dan dipengaruhi untuk menjadi sel Th1 dan mensekresi lebih banyak sitokin Th1 dan mengaktifkan makrofag dan sel NK. Makrofag yang diaktifkan akan menghasilkan lebih banyak IL-12 dan melalui umpan balik positif, imunitas yang diperantarai sel dapat dipromosikan untuk melawan bakteri sehingga mengarah pada pencegahan infeksi. (Hamza T, 2010)

Sitokin anti-inflamasi adalah sekelompok molekul imunoregulator yang terlibat dalam pencegahan efek yang berpotensi berbahaya dari reaksi inflamasi yang persisten atau berlebihan. Sitokin anti-inflamasi utama termasuk antagonis reseptor IL-1 (IL-1Ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, dan IL-13.(Chaudhry, 2013)



**Gambar 3. Sumber dan target IL-10 selama infeksi.**

Interaksi antara patogen dan APC mengarahkan perkembangan populasi Th1, Th2, atau Treg tergantung pada lingkungan sitokin dan tingkat kostimulasi. APC yang mempromosikan respons regulasi diinduksi oleh priming di bawah kondisi regulasi (seringkali melibatkan pensinyalan IL-10) atau sebagai akibat dari modulasi langsung fungsinya oleh patogen. IL-10 dapat bertindak secara autokrin untuk

menekan respons proinflamasi APC, dapat bekerja langsung pada sel T efektor untuk membatasi proliferasi dan fungsinya, atau dapat mendorong diferensiasi sel T naif menjadi populasi pengatur. Sel T regulator adaptif dan alami kemudian dapat secara langsung mempengaruhi makrofag (MO), DC, dan diferensiasi sel T efektor dan fungsi efektor melalui IL-10 mekanisme yang bergantung. aaMO, Atau diaktifkan makrofag; cMO, makrofag klasik; ROI, reaktif oksigen menengah.

IL-10 adalah sitokin kunci dalam respon anti-inflamasi. Sel CD4<sup>+</sup> Th2, monosit dan sel B menghasilkan IL-10. IL-10 secara kuat menghambat ekspresi sitokin Th1, termasuk IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Setelah mengikat reseptor IL-10 afinitas tinggi, IL-10 juga menekan produksi TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, MIP-1 $\alpha$  dan MIP-2 $\alpha$  dalam monosit, makrofag, neutrofil dan sel NK. (Chaudhry, 2013)

### **2.3 Hubungan Makrofag Dengan Produksi Sitokin**

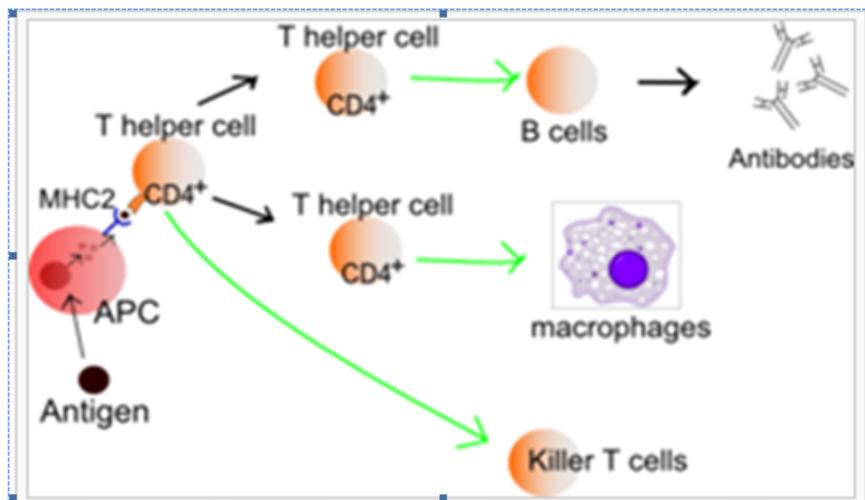
Mediator yang mengatur interaksi kompleks antara berbagai efektor sel pada senjata sitotoksik untuk melawan mikroba disebut dengan sitokin. Sitokin merepresentasikan kelas glikoprotein yang heterogen yang disekresi oleh berbagai sel, seperti neutrofil, monosit-makrofag, limfosit B dan T, sel NK (*Natural Killer cell*), sel endotel, dan fibroblast. Sel-sel ini mensintesis dan melepaskan sitokin *de novo* pada respon inflamasi dan stimulus antigen seperti LPS (Lipopolysaccharide). LPS yang dikeluarkan oleh bakteri menstimulasi pelepasan mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor alfa (TNF alfa), interleukin-1 (IL-1) dan interferon-gamma (IFN-gamma). (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

Monosit-makrofag merepresentasikan suatu kelompok yang kompleks dan heterogen dari suatu fenotip sel yang berasal dari sel stem yang sama dengan granulosit. Sel stem primordial membentuk monoblast, yang berdiferensiasi menjadi promonosit yang sama dengan granul spesifik di sumsum tulang. Proses maturasi selanjutnya membentuk monosit, yang meningkatkan kemampuan fagosit dan imunologis. Pada saat dilepaskan ke dalam darah, monosit bermigrasi ke berbagai jaringan dan organ, dimana mereka akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang matur, yang ditandai dengan adanya granul spesifik (enzim), seperti halnya reseptor *growth factor* dan komplemen. Meskipun terdapat perbedaan fungsi dan metabolisme, umumnya jaringan makrofag mampu mengenali berbagai stimulus inflamasi dan imunologi, seperti bakteri dan produknya, fragmen komplemen, dan sitokin. Stimulus ini lalu diproses dan ditransduksikan ke respon imun spesifik yang menyebabkan pelepasan beraneka macam sitokin sebagai bagian dari efek sitotoksik melawan mikroba dalam perbaikan jaringan. (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

Makrofag merupakan pertahanan utama dalam melawan patogen intraseluler, seperti bakteri, mikobakteria dan plasmodia. Makrofag memfagosit dan membunuh banyak bakteri. Makrofag juga melepaskan molekul adhesi seperti *L-selectin* dan integrin  $\beta 1$  dan  $\beta 2$ . Integrin  $\beta 1$  dan  $\beta 2$  memungkinkan makrofag untuk bermigrasi ke lokasi trauma atau inflamasi pada pasien dengan defisiensi integrin  $\beta 2$  (*leukocyte adhesion deficiency*). Makrofag bermigrasi ke lokasi trauma jaringan atau inflamasi sebagai respon terhadap beberapa *chemotaxin*, seperti komplemen (c5a), peptide bakteri, antigen asing, dan sitokin seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , dan monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1). Sitokin ini dapat beraksi secara autokrin (berasal dari sel) atau

parakrin (sel yang jauh) dengan makrofag dan sel inflamasi lainnya ke lokasi trauma atau infeksi. *Ligand-receptor interactions* (spesifik dan nonspesifik) menyebabkan fagositosis dan pembunuhan bakteri intrasel. Fragmen antigen yang berasal dari bakteri ini diproses oleh makrofag dan dipresentasikan ke limfosit T dari molekul *major histocompatibility* (MHC) kelas II. Interaksi antara makrofag dan sel T menghasilkan respon imun spesifik yang menjelaskan respon sitokin (dan seluler) untuk peningkatan aktifitas mikrobisid selanjutnya. Fungsi khusus ini merupakan kunci yang merupakan faktor pembeda makrofag dalam pertahanan melawan mikroba. (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

Terdapat dua kelas TH (*T Helper*) yang dikemukakan berdasarkan profil sitokinnya yaitu sel TH1 memproduksi IL-2 dan IFN-gamma, sementara sel TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13. Sitokin lainnya, seperti IL-3 dan granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, diproduksi oleh sel TH1 dan TH2. Sitokin yang disekresikan membentuk ikatan reseptor spesifik pada sel target dan mengaktifkan jalur signal transduksi, menghasilkan protein baru dan proliferasi atau diferensiasi sel, dengan terdapatnya fenotip efektor yang jelas berdasarkan kelas sitokin yang dilepaskan. Sebagai contoh, sitokin TH1 menimbulkan respon T-cell-mediated yang ditandai dengan pengambilan makrofag ke lokasi infeksi, diikuti dengan aktivasi makrofag oleh IFN-gamma. Sebaliknya, sitokin TH2 menggeser keseimbangan kearah respon humoral (sel B). (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

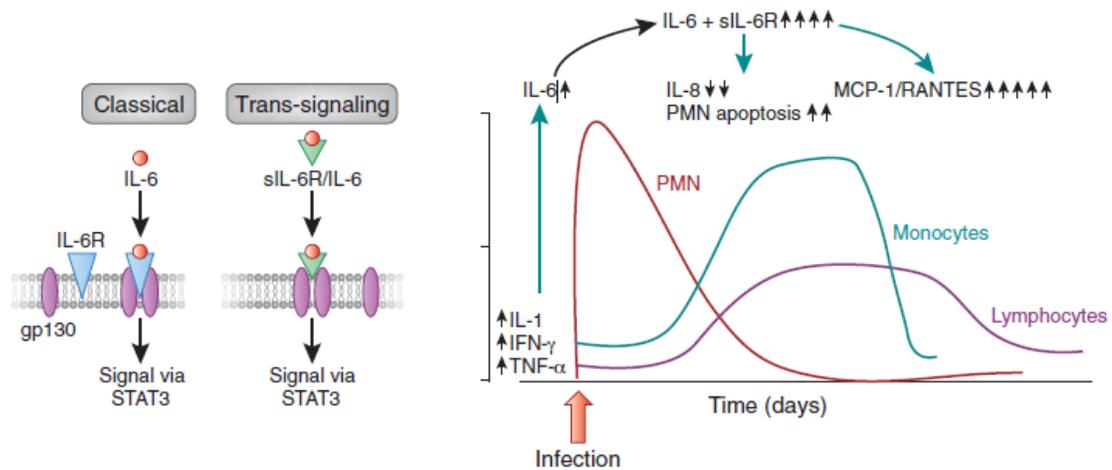


**Gambar 4. Aktivasi T helper cells oleh antigen menstimulasi keluarnya makrofag, killer T cells dan B cells.**

Dikutip dari : [http://en.wikipedia.org/wiki/Immune\\_system](http://en.wikipedia.org/wiki/Immune_system) (Immune system)

#### 2.4 Peran Makrofag Pada Peritonitis

Pada model tikus dengan inflamasi akut pada peritoneum, terjadi aktivasi dini sitokin proinflamasi seperti  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, dan *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), perubahan ekspresi kemokin dan perekrutan netrofil kemudian diikuti oleh pergantiannya dengan monosit. (Sjahrurrachman, 2004) Neutrofil merupakan sel efektor terminal yang berdiferensiasi sebagai lini pertama pertahanan terhadap infeksi, kerusakan jaringan, atau kejadian lainnya yang menstimulasi pelepasan mediator inflamasi atau sitokin kemudian digantikan oleh populasi sel-sel mononuklear, monosit, dan/atau makrofag, dan limfosit. (Devuyst O, et al, 2010)

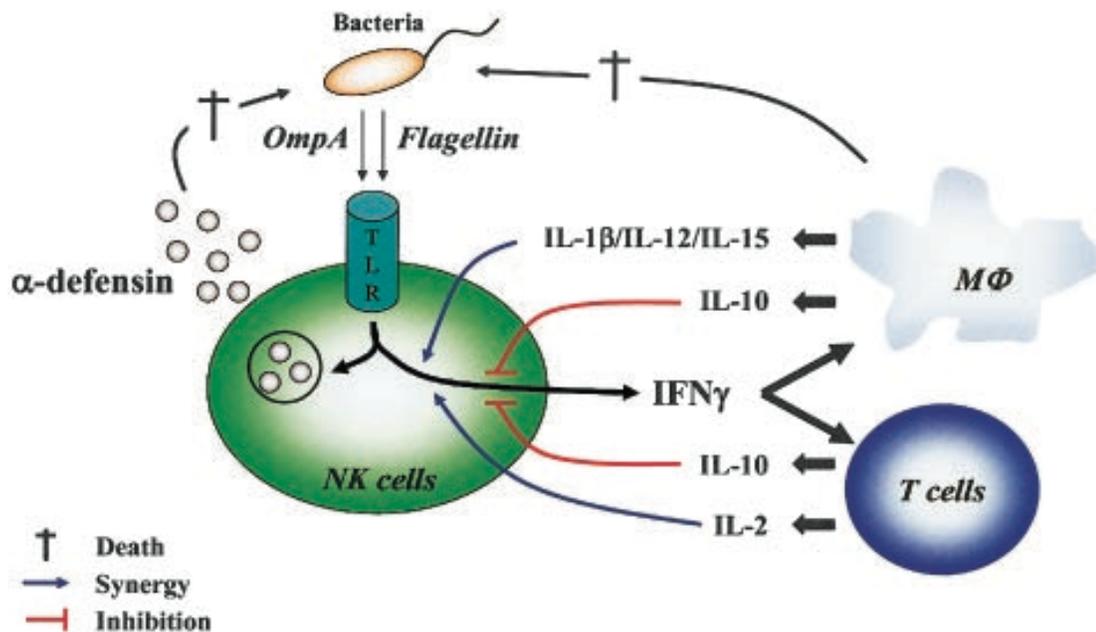


**Gambar 5. Gambar IL-6 dan sIL-6R meregulasi perjalanan leukosit. Regulasi leukosit dalam rongga peritoneum dimediasi oleh sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF alfa dan interferon gamma. Dikutip dari : (Devuyst O, et al , 2010)**

Mekanisme pembunuhan bakteri oleh makrofag sangat mirip dengan mekanisme pada neutrofil. Bakteri akan dimakan oleh fagosom dan dibunuh melalui fusi fagosom dengan lisosom, dengan pelepasan substansi sitotoksik (granul). Makrofag menggunakan mekanisme *oxygen dependent* maupun *oxygen independent*. Seperti neutrofil, makrofag memproduksi *reactive oxygen intermediates* (ROI) dan sejumlah substansi nitrit oxide (NO), yang memperlihatkan properti biologis yang berbeda, meliputi akitifitas antimikrobanya. Sebelum persiapan makrofag oleh LPS atau IFN-gamma, sebagai contoh, menyebabkan produksi ROI dan NO suatu fenomena yang bermanfaat untuk mengeliminasi mikroba. (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

IFN- $\gamma$  merupakan satu dari banyak *macrophage activating factor* yang penting. IFN- $\gamma$  menstimulasi makrofag untuk mengekspresikan molekul MHC kelas II, yang

dibutuhkan untuk proses antigen dan untuk memperkuat respon imun. IFN- $\gamma$  dapat meningkatkan pembunuhan mikroba melalui induksi produksi TNF-alfa dan ekspresi reseptor TNF alfa oleh makrofag dan melalui aktivasi sel NK. IFN- $\gamma$  juga diproduksi oleh CTLs yang teraktivasi oleh IL-2 dan antigen yang diekspresikan oleh molekul MHC kelas I dan sel NK oleh respon dari IL-12. (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)



**Gambar 6. Respon sel NK langsung dan tidak langsung selama invasi bakteri.**  
 (Chalifour A et al, 2004)

Aktivasi sel NK langsung oleh PAMP bakteri dimediasi melalui TLR dan menyebabkan sekresi sitokin (IFN- $\gamma$ ) dan  $\alpha$ -defensins yang berkontribusi, masing-masing, untuk mengaktifkan sel-sel di sekitarnya (misalnya, makrofag, limfosit T) dan untuk menghancurkan (†) patogen. Pada gilirannya, sel-sel di sekitarnya yang dapat langsung diaktifkan oleh PAMP atau sitokin lingkungan menghasilkan sitokin yang bersinergi (IL-1, IL-2, IL-12, IL-15; garis biru) atau dihambat (IL-10; garis merah) aktivasi fungsi sel NK yang dimediasi PAMP. (Chalifour A et al, 2004)

Peningkatan sitokin pro inflammasi akan memicu pelepasan dari sitokin anti inflammasi seperti IL-10. Selama infeksi IL-10 berperan dalam menghambat aktivitas sel Th1, sel NK, dan makrofag, yang semuanya diperlukan untuk pembersihan patogen yang optimal tetapi juga berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Oleh sebab itu, IL-10 dapat menghambat pembersihan patogen dan memperbaiki imunopatologi. Terdapat berbagai macam sel yang dapat menghasilkan IL-10, dengan sumber utama IL-10 yang bervariasi dalam jaringan yang berbeda atau selama tahap akut atau kronis suatu infeksi yang sama. (Couper et al., 2008)

Sitokin TH2, IL-10, mengurangi fungsi makrofag dengan cara menekan produksi TNF alfa dan reseptor antagonis IL-1. Hal ini juga menghalangi kemampuan makrofag untuk meningkatkan respon imun sebagai *antigen-presenting cell* melalui *down-regulation* ekspresi molekul MHC kelas II. *Transforming growth factor* yang dilepaskan oleh platelet yang terdegranulasi dan makrofag aktif dapat berperan sebagai *autocrine downregulator* dari fungsi makrofag. Sama dengan *prostaglandin E<sub>2</sub>*, katekolamin, dan glukokortikoid yang dilepaskan dalam jumlah signifikan pada respon terhadap trauma atau inflamasi, memperlihatkan penekanan fungsi makrofag. (Conti F, 2004 ; Upperman JS, 2006)

## **2.5 Tatalaksana**

Dahulu laparotomi eksplorasi merupakan tindakan diagnosa yang sering dilakukan, namun saat ini banyak penulis menganggap pembedahan hanya dilakukan jika dengan cara yang lebih sederhana tidak memberikan kepastian diagnosa atau jika dijumpai indikasi yang mendesak seperti obstruksi usus, perforasi, adanya cairan asites yang bernanah (Sulaiman A, 1990)

Tatalaksana perioperatif pada peritonitis telah mengalami kemajuan terutama pada kasus pediatrik, mencakup resusitasi cairan, mengontrol sumber infeksi (tindakan pembedahan), dan terapi anti bakteri sistemik, (Weigelt JA, 2007) selain itu teknik anestesi yang lebih aman, pemahaman manajemen cairan perioperatif yang lebih mendalam, perbaikan perawatan intensif, pemeriksaan diagnostik yang cepat dan akurat, (Malangoni MA, 2006) juga memegang peranan penting dalam tatalaksana peritonitis yaitu peningkatan sistem kekebalan tubuh sebagai mekanisme pertahanan yang kompleks terhadap infeksi. (Slater BJ, 2010)

Pada dasarnya pengobatan peritonitis TB dengan pengobatan tuberkulosis paru, obat-obat seperti *streptomisin*, *INH*, *Etambutol*, *Ripamficin* dan *pirazinamid* memberikan hasil yang baik, dan perbaikan akan terlihat setelah 2 bulan pengobatan dan lamanya pengobatan biasanya mencapai sembilan bulan sampai 18 bulan atau lebih (Zain LH, 1996)

Imunomodulator ini terdiri atas imunostimulator, imunosupresi dan imunorestorasi. Secara klinis imunomodulator digunakan pada pasien dengan gangguan imunitas, antara lain pada kasus keganasan, HIV/AIDS, malnutrisi, alergi, dan lain-lain. (Sjahrurrachman, 2004 ; Yeap SK, et al, 2011; Sharma S, et al, 1999) Imunostimulasi yang disebut juga imunopotensiasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut. Bahan yang disebut imunostimulator itu dapat dibagi menjadi bahan biologik , antara lain : hormon timus, limfokin, interferon (interferon alfa, beta dan gama), antibodi monoklonal, *transfer factor* (Sjahrurrachman, 2004 ; Stoff JA, 1998 ; Elkins R,

2000)/ekstrak leukosit, *lymphokin-Activated Killer* (LAK) cells, bahan asal bakteri (*Bacillus Calmette Guerin*, *Corynebacterium parvum*, *Klebsiella* dan *Brucella*, *Bordetella pertusis*, *endotoxin*), bahan asal jamur (*lentinan*, *krestin* dan *schizophyllan*), dari herbal seperti *Morinda citrifolia*, *Centella asiatica*, jamur *Maitake*, *Echinacea* dan *Phyllanthus sp*; dan bahan sintetik, antara lain : Levamisol, Isoprinosin, Muramil Dipeptida (MDP), bahan-bahan lain (*Azimexon* dan *ciamexon*, *Bestatin*, *Tuftsina*, *Maleic anhydride*, *divynil ether copolymer*, *6-phenil-pyrimidol*). (Sjahrurrachman, 2004)

Imunosupresi merupakan suatu tindakan untuk menekan respons imun. Kegunaannya di klinik terutama pada transplantasi untuk mencegah reaksi penolakan dan pada berbagai penyakit inflamasi yang menimbulkan kerusakan atau gejala sistemik, seperti autoimun atau autoinflamasi. Yang termasuk imunosupresi antara lain : *Steroid*, *Cyclophosphamide* atau *cytoxan* dan *chlorambucil*, anatagonis purin (*Azathioprine* dan *Mycophenolate Mofetil Azathioprine*), *Cyclosporine-A*, *Tacrolimus* (*FK506*) dan *Rapamycin*, *Methotrexate* (*MTX*), (Sharma S, et al. 1999) imunosupresan lain dan *antibody monoclonal*. (Sjahrurrachman, 2004)

Imunorestorasi ialah suatu cara untuk mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti: immunoglobulin dalam bentuk *Immune Serum Globulin* (*ISG*), *Hyperimmune Serum Globulin* (*HSG*), *plasma*, *plasmapheresis*, *leukopheresis*, transplantasi sumsum tulang, hati dan timus. (Sjahrurrachman, 2004)

Beberapa immunomodulator di atas mempunyai efek samping berupa sakit kepala ringan, mual, muntah, alopesia, urtikaria dan amenore. (Bryant J, 2001)

Firdaus GI memperlihatkan degenerasi sel hepar secara mikroskopik setelah pemberian *phyllanthus niruri* pada mencit balb/c. (Firdaus GI. Uji toksisitas akut ekstrak meniran (*phyllanthus niruri*) terhadap hepar mencit balb/C) Pemberian *echinacea* dapat memberikan reaksi alergi pada sebagian kasus, dan kadang-kadang memberikan rasa tertusuk dan kaku pada lidah saat diberikan lewat mulut. (Echinacea, 2013)

## 2.6 *Transfer Factor*

Lawrence pada tahun 1949 mempopulerkan suatu faktor yang mampu memindahkan kemampuan imunitas dari seorang pendonor ke resipien yang kemudian dikenal sebagai *transfer factor*. *Transfer factor* merupakan ekstrak lekosit dengan berat molekul rendah yang mampu mentransfer informasi antigen spesifik *cell mediated immunity* ke *T-lymphocytes*. (Kirkpatrick CH. 2000 ; Khalfin RA, 2004 ; Viza D, 2013)

*Transfer factor* adalah suatu peptide yang terdiri dari 44 asam amino dan RNA tetapi tidak mempunyai DNA, dengan berat molekul 10.000 dalton. Beberapa penulis mengatakan beratnya antara 3.500-5.000 dalton. *Transfer factor* memiliki spektrum aktifitas yang luas, aman diberikan secara oral, tidak memiliki kontraindikasi ataupun efek samping, dan efektif digunakan pada orang dewasa dan anak-anak. Ukurannya yang kecil membantu menjadikan tidak alergenik sehingga efektif sebagai imunostimulator. (Kirkpatrick CH. 2000 ; Khalfin RA, 2004 ; Viza D, 2013)

*Transfer factor* dapat berasal dari mamalia berbeda, sehingga dapat memindahkan imunitas ke orang meskipun yang berasal dari spesies mamalia yang

berbeda. Berdasarkan literatur, *transfer factor* memberikan berbagai dampak terhadap sistem imun, meregulasi fungsi suppressor T, T-killer dan makrofag. (Khalfin RA, 2004)

Kemurnian dan tidak adanya kontraindikasi pemakaian *transfer factor* menyebabkan penggunaan *transfer factor* semakin meluas. Komponen antigen spesifik dari *transfer factor* mempengaruhi aktifitas makrofag dan sitotoksik limfosit T, sehingga dapat membantu sistem imun untuk mengenali mikroorganisme dan antigen tertentu. Tahapan pengenalan antigen dan presentasi ke sel-sel yang memproduksi antibodi dilewati, *transfer factor* juga meningkatkan produksi antibodi spesifik dengan cara membawa sintesis antibodi dengan *matrix* antigen faktor spesifik yang tersedia. (Khalfin RA, 2004)

Aspek yang sangat penting dari *transfer factor* adalah aktivasi non spesifik dari reaksi makrofag yang berkontribusi terhadap fagositosis, pengenalan antigen lainnya oleh makrofag, dan presentasinya ke sel imunokompeten lainnya. Secara alamiah, cara yang paling efektif dan cepat untuk melindungi bayi baru lahir adalah dengan cara mentransmisikan *transfer factor* dari ibu ke anak. Selama jam dan hari pertama kehidupan, informasi mediator dan antibodi immunoglobulin yang sudah ada memasuki tubuh bayi baru lahir melalui kolostrum yang dapat melindungi tidak hanya sebagai pertolongan pertama pada infeksi patogen, namun juga mengajarkan makrofag di usus dan limfosit *Peyer patch* untuk secara cepat mengenali antigen asing dan merangsang mekanisme perlindungan imun. (Khalfin RA, 2004)

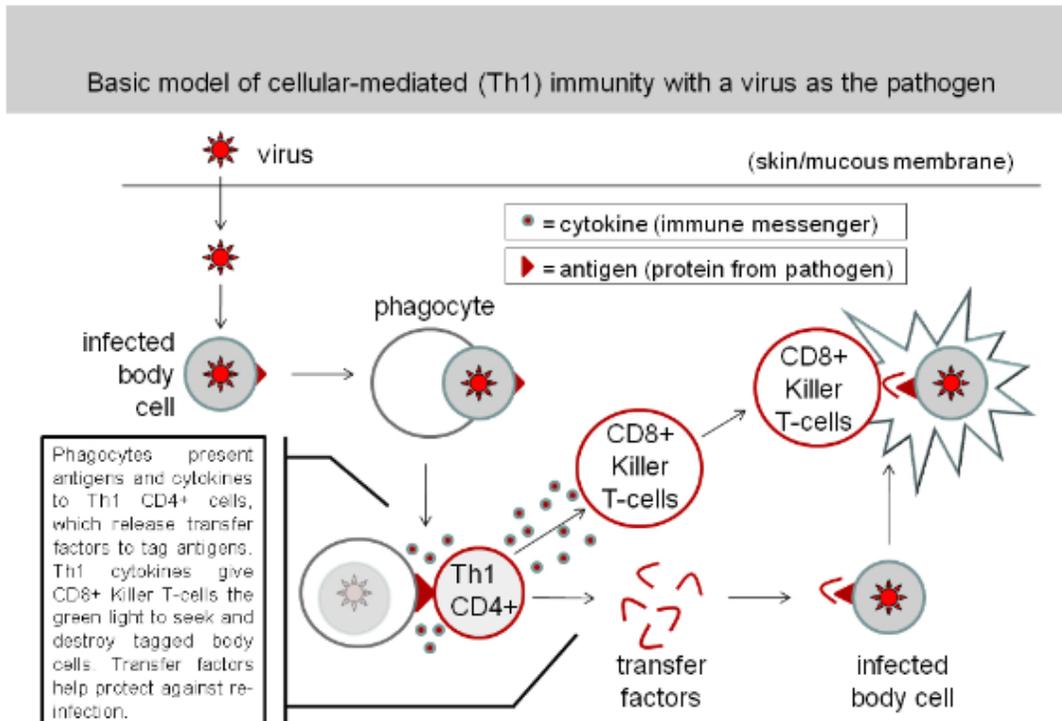
*Transfer factor* memiliki spektrum efek klinis yang luas, seperti yang dilaporkan pada simposium internasional ke-11 (mengenai *transfer factor*),

memungkinkan dokter untuk dapat merekomendasikannya ke pasien dengan berbagai usia, dari bayi hingga orang tua yang dirawat di ICU. Efektifitas penggunaan *transfer factor* per oral juga pernah dilaporkan. (Khalfin RA, 2004)

Oleh karena keefektifannya, *transfer factor* dapat dikombinasikan dengan imunomodulator dan adaptogen lainnya. Penggunaan *transfer factor* bersama dengan adaptogen seperti *immunal*, *tactivin*, *thymogen*, *myelopid* dan lainnya dapat membantu untuk memperkuat efek imunomodulatornya sepanjang jalur sitokin dan produksi antibodi. (Khalfin RA, 2004)

Data penelitian yang diambil dari laboratorium penelitian mengkonfirmasi efek stimulasi dari *Natural Killer (NK) cells* oleh *transfer factor* lebih aktif dari pada imunomodulator lainnya, oleh karena *transfer factor* meningkatkan aktifitas NK sebesar 103%. *Transfer factor* meningkatkan produksi dan aktivitas sel NK untuk memproduksi dan mengaktivasi IFN- $\gamma$ . (Khalfin RA, 2004)<sup>-21</sup>

*Transfer factor* dapat berasal dari kombinasi dua sumber, yaitu kolostrum dan kuning telur, paling efektif pada proporsi 70:30 dan 50:50 (*bovine:egg*). Inkubasi dari produk-produk ini dengan sel-sel *mononuclear* menyebabkan peningkatan sitotoksisitas sel-sel *mononuclear* dari 18% hingga 80-99% dengan dan beberapa sampel melebihi efek stimulasi sitotoksis dari interleukin-2. (Khalfin RA, 2004)



**Gambar 7. Gambar proses fagositosis kuman yang meningkat setelah pemberian *transfer factor*.**

Dikutip dari : <http://en.wikipedia.org/wiki/File:TransferFactors.jpg> (*Transfer factor*)

Beberapa penelitian tentang pemberian *transfer factor* pada beberapa kasus infeksi telah dilakukan. (El-Moety AAA, 2008 ; Li C, Huang L, et al, 2010) Pada infeksi virus influenza, Chongbi melakukan penelitian yang memperlihatkan peningkatan *cell mediated immunity* yang mentransfer antigen spesifik terhadap virus influenza setelah pemberian *transfer factor*. (Li C, Huang L, et al, 2010) El-Moety dalam penelitiannya memperlihatkan peningkatan aktivitas sel NK untuk memproduksi dan mengaktivasi IFN- $\gamma$  setelah pemberian *transfer factor* pada penderita hepatitis kronik. (El-Moety AAA, 2008) Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Fabre, pemberian *transfer factor* pada penderita tuberculosis, terlihat peningkatan *delayed-type hypersensitivity* dan *cell mediated immunity* (CMI) yang

meningkatkan sistem imun. (Fabre RA, et al. 2004) Levine juga meneliti penderita yang menderita keganasan oleh virus yang diberikan *transfer factor* dimana terlihat adanya transfer antigen spesifik pada T-limfosit penderita. (Levine PH, et al, 2011) Conti dalam penelitiannya pada kasus alergi yaitu asma dan dermatitis atopik memperlihatkan peningkatan limfosit setelah pemberian *transfer factor*. (Conti F, 2004)