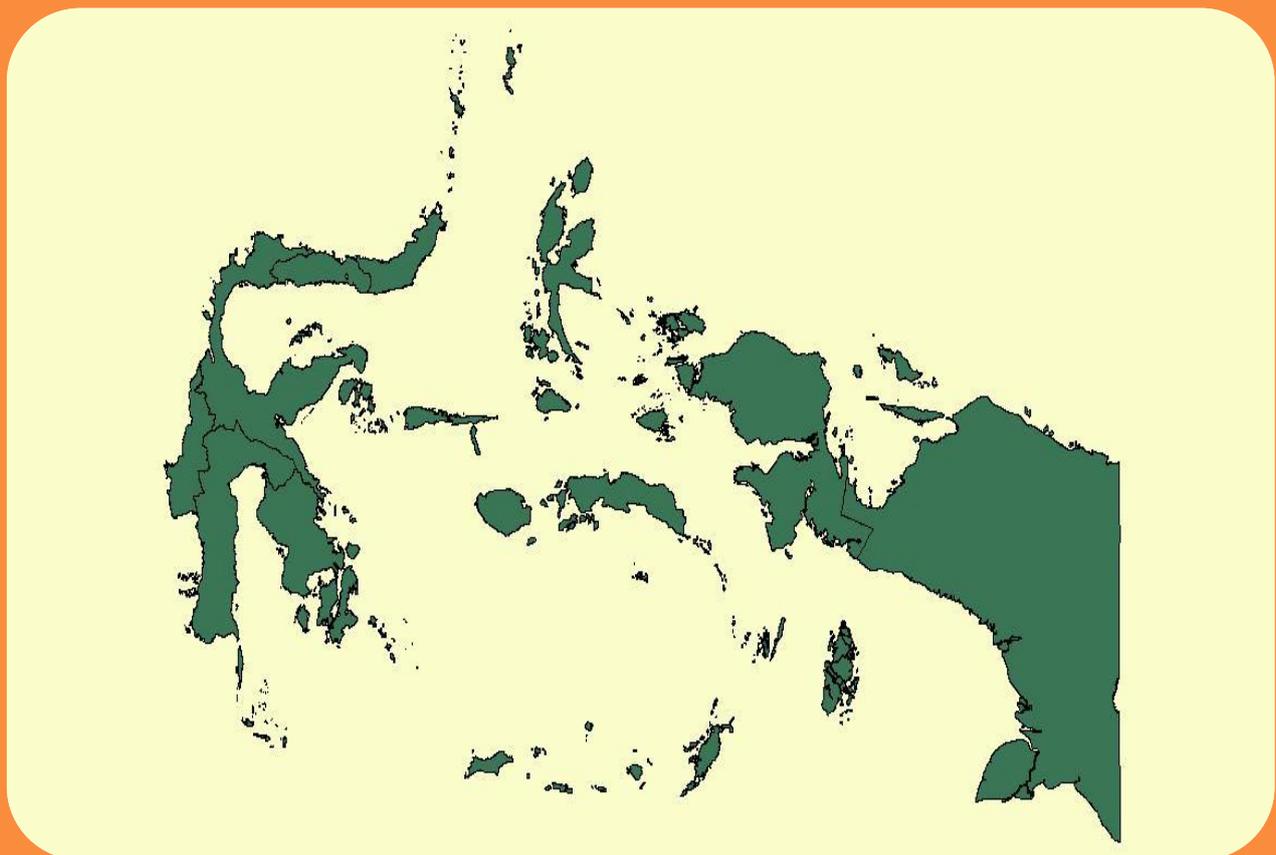


DIAGNOSA VETERINER

Buletin Informasi Kesehatan Hewan & Kesehatan Masyarakat Veteriner

Volume 17, Nomor 1, Tahun 2018



**KEMENTERIAN PERTANIAN - DIREKTORAT JENDERAL PETERNAKAN DAN KESEHATAN HEWAN
BALAI BESAR VETERINER MAROS**

Jl. DR. Sam Ratulangi, Kabupaten Maros, Sulawesi Selatan
Telp. 0411-371105, Fax. 0411-372257
E-mail : bbvetmaros@pertanian.go.id, Website: www.bbvet-maros.web.id

KATA PENGANTAR

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

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

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

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

Maros, 24 April 2018

Redaksi

DIAGNOSA VETERINER

Buletin Informasi Kesehatan Hewan dan
Kesehatan Masyarakat

International Standard Serial Number (ISSN) : 0216 – 1486

Volume : 17

No : 1

Tahun : 2018

SUSUNAN REDAKSI

Penanggung Jawab : Kepala Balai Besar Veteriner Maros

Pemimpin Redaksi : Kepala Seksi Informasi Veteriner

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

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

DAFTAR ISI

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

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

Investigasi Gigitan Hewan Penular Rabies (HPR) ke Manusia di Kabupaten Donggala, Propinsi Sulawesi Selatan

Alfinus¹, Marmansari.D¹, Hadi.S¹, Widyastuti R.D¹, Sukri²

1. Medik Veteriner, Balai Besar Veteriner Maros
2. Paramedik Veteriner, Balai Besar Veteriner Maros
alfinus.bbvetmaros@gmail.com

Intisari

Pada Bulan Februari 2018, Balai Besar Veteriner Maros bersama dengan Tim dari Dinas yang membidangi Fungsi Peternakan dan Kesehatan Hewan Propinsi Sulawesi Tengah dan Kabupaten Donggala melaksanakan penyidikan kasus Gigitan dari Anjing (HPR) di Kecamatan Sirenja, Kecamatan Tompe, Kabupaten Donggala Propinsi Sulawesi Selatan. Tujuan penyidikan adalah untuk mengetahui penyebab manusia digigit oleh Hewan Penular Rabies (anjing), mengumpulkan data dan informasi, melakukan tindakan pengendalian, mengidentifikasi kemungkinan sumber / rute infeksi, pengambilan sampel (hipokampus dan serum), tindakan pengendalian dilapangan dan saran serta diagnosa. Kasus gigitan anjing pada manusia Berdasarkan data dari Puskesmas Tompe, Kec Sirenja, Kab Donggala sejak Januari sampai 15 Februari 2018 telah terjadi kasus gigitan anjing ke manusia sebanyak 22 korban gigitan; 15 korban gigitan manusia pada bulan Januari dan 7 korban pada bulan Februari 2018. Kasus gigitan anjing pertama kali dilaporkan oleh Staf Puskesmas Tompe kepada Petugas Dinas Peternakan Kab Donggala. Kegiatan dilapangan berupa Pengambilan data, Vaksinasi massal rabies, KIE (Pemutaran video perihal Rabies); Pengambilan sampel dan pemasangan penning pasca vaksinasi. Hasil pengujian laboratorium berdasarkan metode Sellers dan FAT dinyatakan Positif Negri bodies rabies. Penyebab anjing menggigit manusia dikarenakan anjing menderita rabies. Rekomendasi tindakan pengendalian adalah Vaksinasi, Identifikasi dan KIE serta Koordinasi dengan instansi terkait (Kesehatan, Dishub, Kepolisian dan tokoh masyarakat).

Kata kunci: Rabies, Negri bodies, Sellers.

Pendahuluan

Rabies merupakan penyakit zoonosis yang dapat menyerang semua hewan berdarah panas dan manusia. Virus rabies ditransmisikan melalui air liur hewan terinfeksi rabies dan umumnya masuk ke tubuh melalui infiltrasi air liur yang mengandung virus dari hewan rabies ke dalam luka (misalnya goresan), atau dengan paparan langsung permukaan mukosa air liur dari hewan yang terinfeksi (misalnya gigitan). Virus rabies tidak bisa menyusup/melewati kulit dalam kondisi utuh (tanpa luka). Begitu sampai ke otak, virus rabies dapat bereplikasi lebih lanjut, sehingga menghasilkan tanda klinis pada pasien. Menurut WHO, anjing domestik merupakan reservoir yang paling umum dari virus rabies, dengan lebih dari 95% kematian manusia yang disebabkan oleh anjing yang memiliki virus rabies (Fenner et al, 1995).

Penyakit ini dikenal di Indonesia sejak diketahui dan dilaporkan adanya seekor kerbau menderita rabies oleh Esser pada tahun 1884. Kemudian pada tahun 1894 pertama kali dilaporkan rabies pada manusia oleh E.V. de Haan. Penyakit rabies di Indonesia masih merupakan penyakit hewan yang penting dan termasuk ke dalam penyakit hewan menular strategis prioritas karena berdampak terhadap sosial ekonomi dan kesehatan masyarakat (Kementrian Kesehatan RI, 2017).

Balai Besar Veteriner Maros mendapatkan informasi bahwa terdapat kasus gigitan manusia oleh Hewan Penular Rabies (anjing) di kabupaten Donggala sehingga BBVet Maros menurunkan tim investigasi (tanggal 13-15 Februari 2018) yang terdiri dari Drh Alfinus dan Sukri dengan Nomor Surat Perintah Tugas No : 0578/TU.320/F5.G/02.18 untuk melakukan penyidikan penyebab anjing menggigit manusia.

Tujuan

Tujuan kegiatan adalah melakukan penyidikan penyebab anjing menggigit manusia di Kecamatan Tompe, Kabupaten Donggala, melakukan pengumpulan data epidemiologis, pengambilan spesimen dan tindakan dalam pengendaliannya.

Materi dan Metode

Penyidikan kasus gigitan manusia di Kecamatan Tompe, Kabupaten Donggala dilaksanakan pada hari Selasa sampai Kamis, 13 -15 Februari 2018 oleh tim BBVet Maros sebanyak 2 orang (Drh Alfinus dan Sukri) dan tim Dinas yang membidangi fungsi Peternakan dan Kesehatan Hewan Propinsi Sulawesi Tengah sebanyak 2 orang dan Kabupaten Donggala sebanyak 9 orang.

Pengumpulan Data dan Informasi

Informasi dan data-data lapangan diperoleh tim BBVet Maros berdasarkan hasil pengamatan lapangan dan wawancara dengan masyarakat, petugas kesehatan hewan, pengusaha pengumpul hewan anjing, tokoh masyarakat dan anggota kepolisian di Kecamatan Tompe.

Pengambilan Spesimen

Pengambilan spesimen berupa hipokampus dan serum dari hewan anjing yang telah divaksinasi dan hipokampus pada anjing yang liar (tidak berpemilik) untuk selanjutnya dilakukan pengujian di laboratorium Balai Besar Veteriner Maros.

Pengujian Laboratorium

Pengujian spesimen yang diambil oleh tim BBVet Maros dilakukan di laboratorium virologi untuk pengujian rabies dengan metode Sellers. FAT dan Biologis; dan laboratorium Patologi (Metode Histopatologi dan IHK) rabies.

Analisa Data dan Definisi Kasus

Analisa data dilakukan secara deskriptif dan analitik sederhana, Definisi kasus yang ditetapkan adalah hewan anjing yang menggigit manusia.

Hasil

Kronologis Kasus

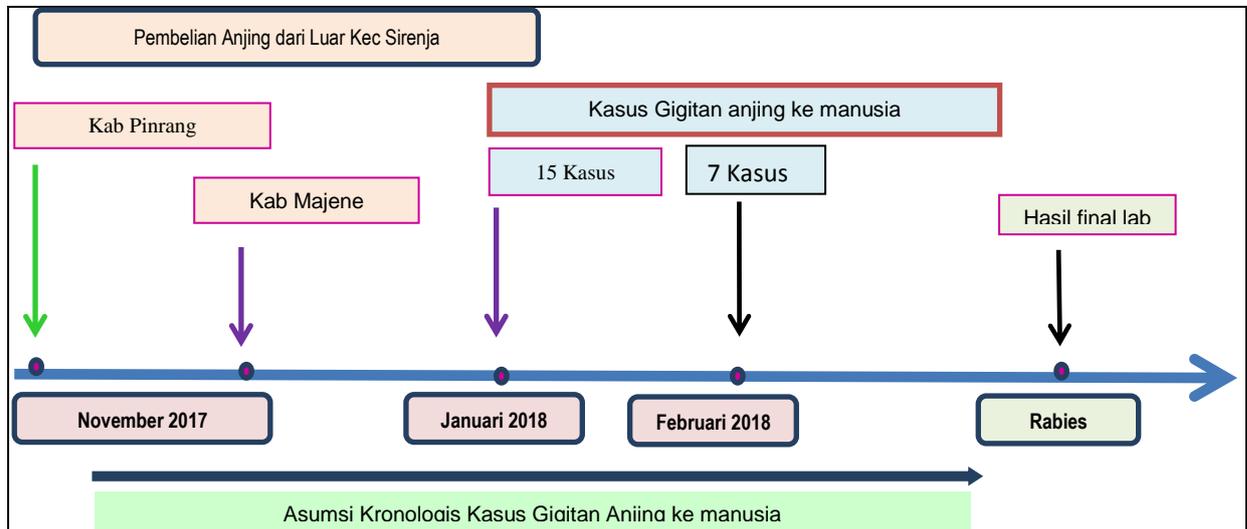
Kasus gigitan anjing ke Manusia pertama kali diketahui oleh Dinas Peternakan Kab Donggala berasal dari laporan seorang staf Puskesmas Tompe (Kec Sirenja) dan melihat adanya *running text* di salah satu tayangan televisi Indonesia sehingga pada saat itu petugas keswan Kabupaten Donggala turun kelapangan untuk melakukan pengambilan sampel dari anjing yang menggigit tersebut, namun ternyata anjing yang menggigit telah dibunuh lalu dijual kepada pengumpul hewan anjing untuk dijual ke Kota Manado. Berdasarkan data dari Puskesmas Tompe, Kec Sirenja, Kab Donggala pada bulan Januari 2018 kasus gigitan anjing pada manusia sebanyak 15 kasus gigitan HPR (anjing) dan pada bulan Februari sebanyak 7 kasus gigitan sehingga total 22 manusia yang digigit HPR sampai dengan tanggal 15 Februari 2018. Dari 13 desa yang dimiliki Kec. Sirenja, hanya 2 desa yang belum ada laporan gigitan anjing ke manusia.

Pengamatan di Lapangan

Berdasarkan informasi dan wawancara dengan berbagai koresponden (Staf Dinas yang membidangi fungsi Peternakan dan Kesehatan Hewan Propinsi Sulawesi Tengah, Kabupaten Donggala dan masyarakat setempat), bahwa terdapat salah satu masyarakat yang berprofesi sebagai pengumpul hewan anjing dan selanjutnya akan dijual ke ke Manado. Anjing yang terkumpul selain berasal dari masyarakat setempat, juga diperoleh dari Kabupaten Pinrang (Propinsi Sulawesi Selatan) dan Kabupaten Majene (Propinsi Sulawesi Barat). Hal ini telah berlangsung sejak bulan November 2017, dimana setiap minggunya diangkut sekitar 100 ekor/mobil *pick up*. Masyarakat setempat kemudian ada yang menjual anjing yang dimilikinya dan menukarnya dengan anjing baru yang dibawa oleh pengumpul. Berdasarkan informasi tersebut kami berasumsi bahwa kemungkinan terjadinya kasus gigitan anjing ke manusia dikarenakan adanya lalu lintas hewan anjing dari daerah endemis

dimana anjing yang memiliki fisik ‘galak’ atau naluri memburu akan ditukar atau dibeli oleh masyarakat, dan tidak disertai dengan adanya Surat Keterangan Sehat atau kartu status vaksinasi rabies dari daerah asal.

Berikut ini, asumsi kemungkinan terjadinya kasus gigitan anjing ke manusia di Kecamatan Sirenja, Kabupaten Donggala, Propinsi Sulawesi Tengah.



Skema 1. Kerangka waktu asumsi kasus gigitan anjing ke manusia di Kecamatan Sirena, Kabupaten Donggala

Selain wawancara dan pengumpulan data, Tim Gabungan Investigasi juga melakukan kegiatan sebagai berikut:

1. Melakukan koordinasi akan hal-hal yang perlu dilakukan di wilayah kerja UPT Veteriner Provinsi Sulawesi Tengah yang dihadiri antar dinas kabupaten Donggala (Kadis, Kabid, Kasie dan staf) dan dinas provinsi Sulawesi Tengah (Kabid Keswan dan Kesmavet, Kepala UPT, Sekretaris Dinas, staf medik dan staf administrasi).
2. Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan Propinsi Sulawesi Tengah telah memberikan bantuan ke Kecamatan Sireja berupa vaksin rabies, tanda pasca vaksinasi (kalung identifikasi/*penning*) dan subsidi berupa biaya operasional Rp. 2500,-per dosis.
3. Melakukan vaksinasi rabies sejak tanggal 6 sampai dengan tanggal 15 Februari 2018 sebanyak 189 ekor anjing. Dari data populasi hewan diketahui terdapat 500 ekor anjing di Kecamatan Sirenja, dan sekitar 15000 ekor anjing di Kabupaten Donggala.
4. Pemasangan *penning* atau kalung identifikasi penanda pasca vaksinasi rabies.
5. Bekerja sama dengan Polsek Kecamatan Sirenja dalam mendukung kegiatan vaksinasi rabies secara massalyaitu memberikan perlindungan kepada petugas dan memberikan kesadaran apabila anjing yang tidak bersedia divaksin rabies tersebut suatu saat nanti terjaring dalam kegiatan depopulasi.
6. Pengambilan sampel berupa hippocampus dan serum anjing.
7. Dalam hal pengendalian rabies, tim gabungan melakukan KIE berupa nonton bareng film rabies bersama masyarakat di Desa Sibado Kec. Sirenja yang dihadiri sekitar 180 orang (mayoritas anak-anak dan orang dewasa)

Adapun dokumentasi kegiatan investigasi dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 1. Kondisi hewan anjing di kandang pengumpul.



Gambar 2. Penning pasca Vaksinasi rabies



Gambar 3. Kegiatan KIE berupa pemutaran video anti rabies.



Gambar 4. Diskusi dalam hal pengendalian rabies.

Pengambilan Spesimen

Tim BBVet Maros melakukan pengambilan sampel berupa serum pada anjing yang telah divaksinasi rabies (kegiatan vaksinasi rabies sekitar tanggal 6 Februari sedangkan investigasi dilakukan tanggal 15 Februari 2018, pengambilan hipokampus pada .Semua sampel dilakukan pengujian di BBVet sebagai berikut.

Tabel 1.Rincian Perolehan Spesimen dan Hasil Pengujian.

Jenis Sampel	Metode Uji	Jumlah Sampel	Hasil	Kesimpulan
Serum	Elisa Rabies Antibodi	4	Negatif	Seronegatif Rabies
Hipokampus	Sellers Rabies	1	Positif	Positif Rabies
	FAT Rabies	1	Positif	Positif Rabies

Diskusi

Berdasarkan data dan skema asumsi penyebab terjadinya kasus gigitan hewan penular rabies di Kecamatan Sirenja, Kabupaten Donggala adalah diduga dengan datangnya hewan penular rabies (anjing) yang diperoleh dari daerah diluar Propinsi Sulawesi Tengah yaitu Propinsi Sulawesi Selatan dan Sulawesi Barat yang dimana kedua Propinsi tersebut merupakan daerah endemis rabies, hal ini dimungkinkan pada saat anjing diperoleh di salah satu Kabupaten di Propinsi Sulawesi Selatan dan atau Sulawesi Barat, anjing tersebut dalam masa inkubasi, hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan masa inkubasi (masa tunas) dari virus rabies masuk melaluio gigitan sampai timbul gejala klinis berkisar antara 2 minggu sampai 2 tahun, pada umumnya 3 – 8 minggu, menurut WHO rata-rata

30 – 90 hari (WHO, 2010). Sedangkan dari hasil wawancara diperoleh informasi bahwa pengumpul akan pergi untuk mencari hewan anjing memerlukan waktu 1 minggu.

Berdasarkan hasil pengujian Sellers dan FAT Rabies di Laboratorium Balai Besar Veteriner Maros, bahwa anjing liar yang didepopulasi tersebut **Positif Rabies**, sedangkan untuk pengujian serologi rabies, serum tersebut memberikan hasil seronegatif. Keadaan dimana kandungan antibodi tidak muncul bisa oleh cara vaksinasi yang kurang tepat sehingga anjing stres dan mengakibatkan respon imun yang kurang bagus (Baratawijaya, 2014). Anjing tersebut baru saja divaksin rabies pada tanggal 6 Februari 2018 sementara pengambilan serum dilakukan pada tanggal 15 Februari 2018 sehingga lamanya zat aktif dari vaksin tersebut berkisar 9 hari, hal ini kemungkinan berpengaruh terhadap pembentukan antibodi yang mana titer antibodi belum optimal dan penyebab lainnya bisa dikarenakan umur, jenis kelamin, bangsa, jenis vaksin, dan periode pasca vaksinasi (Ohore et al., 2007), selain itu faktor lain yang mempengaruhi tingkat kekebalan anjing terhadap rabies adalah anjing yang bebas berkeliaran, status kesehatan hewan, status imunitas, dan kondisi lingkungan pemeliharaan dan kondisi sosial ekonomi masyarakat. (Widdowson et al., 2002)

Faktor resiko terjadinya penyebaran rabies selain adanya pemasukan anjing dari daerah endemis rabies, kemungkinan disebabkan :

- a. Belum jelasnya status kesehatan anjing tersebut (status vaksinasi rabies) di daerah asal.
- b. Kebiasaan pemilik anjing memiliki hobi berburu babi hutan sehingga pada saat pengumpul anjing tersebut kembali ke kediamannya (Kecamatan Sirenja), masyarakat melakukan barter atau jual beli anjing yang dipeliharanya dengan anjing yang dibawa dari daerah endemis tersebut.
- c. Terjadinya pertikaian atau bertengkaranya atau gigitan antara anjing di kandang penampungan yang berasal dari daerah endemis dengan anjing lokal.
- d. Terjadinya anjing yang terlepas selama dalam masa penampungan, sehingga memungkinkan anjing tersebut mengigit anjing yang lain.
- e. Tidak adanya barrier berupa antibodi rabies pada anjing lokal (belum dilakukan vaksinasi rabies).

Dalam hal pengendalian dan pencegahan rabies, Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan Propinsi Sulawesi tengah dan Kabupaten Donggala serta Balai Besar Veteriner Maros telah berkerja sama dan efektif dalam pencegahan dan pengendalian rabies berupa kegiatan Komunikasi, Informasi dan edukasi (KIE), vaksinasi rabies secara massal, peran aktif dari masyarakat dan peranan Polsek Kecamatan Sirenja serta pemasangan penning pasca vaksinsai, hal ini berdasarkan informasi antara penulis dengan salah satu staf dari Dinas yang membidangi fungsi peternakan dan kesehatan hewan Kabupaten Donggala bahwa tidak ada lagi kasus gigitan anjing kepada manusia dan kegiatan vaksinasi rabies terus berjalan dengan dukungan dari masyarakat.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

Penyidikan telah dilakukan mulai dari pengumpulan data epidemiologis, pengambilan sampel, pengujian laboratorium dan hasil pengujian laboratorium, dapat disimpulkan bahwa penyebab kasus gigitan anjing kepada manusia diduga disebabkan oleh Rabies.

Saran

1. Pemahaman terhadap masyarakat umum, terutama pengumpul anjing agar melakukan vaksinasi rabies pada anjing yang telah diambil dari daerah endemis rabies.
2. Penambahan kuantitas dan kualitas kompetensi Petugas Kesehatan Hewan di Kecamatan Sirenja.
3. Pengendalian populasi anjing meliputi pembatasan lalu lintas, eliminasi, pengendalian reproduksi, serta pengendalian habitat.
4. Perlunya kerjasama antar instansi daerah dalam pengendalian rabies.

Daftar Pustaka

- Baratawidjaja, K.G. 2004. *Imunologi Dasar. Sistem Imun*. Ed 6. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. Hal 27-3.
- Fenner, F.J, E.P.J. Gibbs, F.A. Murphy, R. Rott, M.J. Studdert and D.O. White, 1995. *Virologi Veteriner*. Penerbit IKIP Semarang Press. 1st Ed. Hal 526.
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. *Info DATIN Situasi Rabies di Indonesia* ISSN 2442-7659. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta
- Ohore OG, Emikpe BO, Oluwayelu DO. 2007. The seroprofile of Rabies antibodies in companion urban dogs in Ibadan, Nigeria. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 6 (1): 53-56.
- Widdowson MA, Morales GJ, Chaves S, James M. 2002. Epidemiology of urban canine rabies, Santa Cruz, Bolivia, 1972-1997. *Emerging Infectious Disease*, CDC, 26 (5): 1 – 3.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION.2010. *World Health Organisation Expert Committee on Rabies, Eighth Report; WHO Technical Report Series*, 931. WHO, Geneva, Switzerland, 1–87.



Review Literatur
Imunitas Terhadap Infeksi Brucella

Saiful Anis

Medik Veteriner Muda, Balai Besar Veteriner Maros

Intisari

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

1. LatarBelakang

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Adaptive immunity terhadap *Brucella*

3.1. B lymphocyte dan infeksi *Brucella*

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

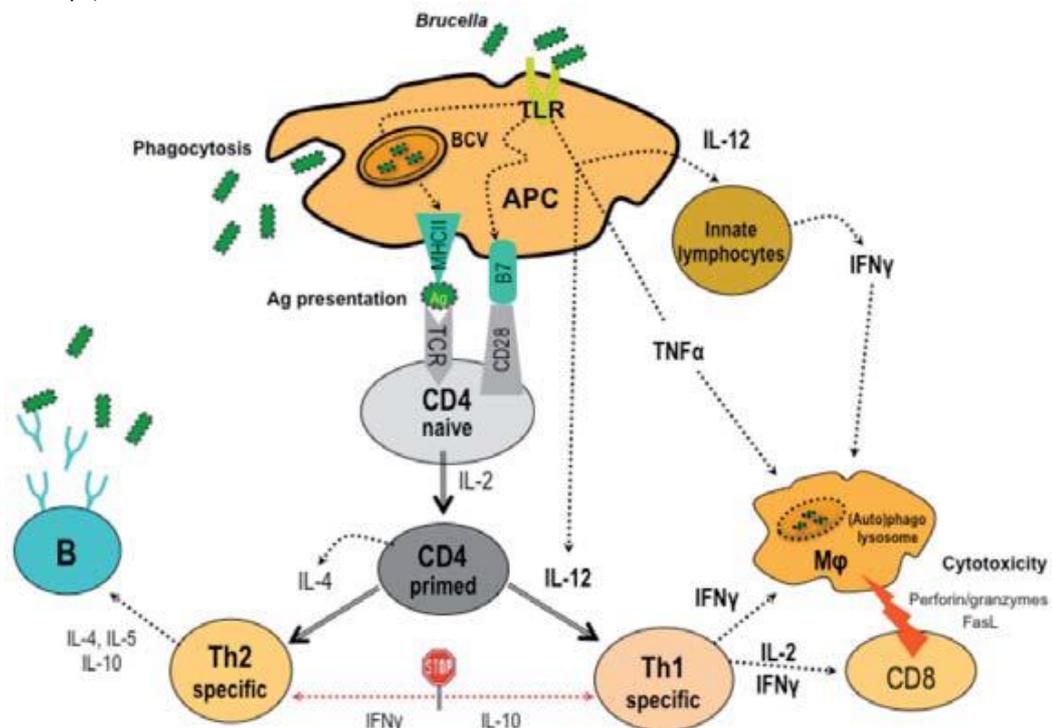
Peranan dari immunitas humoral terhadap infeksi bakteri intraseluler adalah terbatas dan tidak protektif. Opsonisasi yang dimediasi oleh antibodi (oleh immunoglobulin IgM, IgG1, IgG2a dan IgG3) meningkatkan fagositosis bakteri, terbatas pada tingkat infeksi awal infeksi *Brucella* (gambar 2.2), tetapi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

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

3.2. Spesific T-cell immunity

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

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



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

4. Kesimpulan

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

DaftarPustaka

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



Pengaruh Vaksinasi SLPS *Brucella abortus* terhadap Tingkat sekresi IL-2 dan IFN Gamma pada Mencit (*Mus musculus*)

Saiful Anis

Medik Veteriner Muda, Balai Besar Veteriner Maros

Intisari

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan respon imun selular (IL-2 dan Interferon gamma) dengan metode ELISA pada kelompok mencit yang divaksinasi menggunakan vaksin subunit *Brucella* SLPS dengan adjuvant Al(OH)₃ dan montanide dan vaksin *Brucella* RB51. Dua puluh delapan mencit *Mus musculus* divaksinasi dengan vaksin subunit *Brucella* SLPS, vaksin *Brucella* SRB51 dan satu kelompok sebagai kontrol. Kelompok I sebagai kontrol diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml NaCl fisiologis steril; kelompok II diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml suspensi dengan kandungan SLPS 10 µg dengan adjuvant Al(OH)₃; kelompok III diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml suspensi dengan kandungan SLPS 10 µg dengan adjuvant Montanide; dan kelompok IV diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml vaksin SRB51 mengandung 10⁵ CFU *Brucella*. Sampel darah diambil dan dikoleksi pada hari ke 14 pasca vaksinasi. Serum darah digunakan untuk uji Sandwich ELISA untuk menentukan kadar IL-2 dan IFN gamma. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksin subunit *Brucella* SLPS dengan adjuvant Al(OH)₃ dan montanide dapat menginduksi sekresi IL-2 dengan kadar yang sebanding dengan vaksin *Brucella* SRB51, dengan tingkat sekresi IFN gamma tertinggi dihasilkan oleh induksi vaksin *Brucella* RB51, vaksin subunit *Brucella* SLPS dengan adjuvant montanide dan vaksin subunit *Brucella* SLPS dengan adjuvant Al(OH)₃ secara berurutan.

Pendahuluan

Vaksin live attenuated, baik strain 19 ataupun RB51, terbukti dapat memberikan imunitas protektif terhadap infeksi *Brucella* yang diperantarai oleh kedua jenis mekanisme respon imun, baik humoral maupun seluler, terutama cell mediated immunity yang diperankan oleh IFN gamma dan IL-2 adalah sangat kritis dalam memproteksi hospes terhadap pathogen intraseluler seperti *Brucella*, namun demikian terdapat potensi resiko berupa kemungkinan kembali menjadi virulen, menyebabkan abortus pada hewan bunting dan shedding bakteri vaksin melalui susu, juga berpotensi berbahaya bagi manusia, bahkan *Brucella* spp. dianggap berpotensi sebagai agen bioterorisme dan diklasifikasikan ke dalam kategori patogen B oleh NIAID (Schurig et al., 2002; Perkins et al., 2010; Avila-Calderón et al., 2013; Skendros and Boura, 2013; Jain et al., 2014).

Vaksin yang ideal digunakan untuk manusia atau hewan harus bersifat efektif, avirulent dan menginduksi proteksi jangka panjang, bentuk sediaan vaksin yang sesuai dengan kriteria ini salah satunya adalah vaksin subunit (Avila-Calderón et al., 2013). Outer membrane, yang dimiliki bakteri Gram negatif, dilaporkan oleh beberapa peneliti bersifat imunogen. Derivatnya terdiri atas outer membrane proteins, LPS dan beberapa phospholipida. LPS yaitu endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri Gram negatif merupakan pathogen associated molecular pattern (PAMP) yang paling banyak diteliti dari *Brucella*. LPS merupakan produk bakteri Gram negatif yang bersifat sebagai imunostimulan sangat berpotensi sebagai kandidat vaksin subunit (Simborio et al., 2014).

Pengenalan keberadaan LPS oleh sel seperti monosit dan makrofag telah berkembang selama berabad-abad memungkinkan hospes mamalia mengenali dengan cepat dan memberikan reaksi terhadap infeksi oleh bakteri Gram negatif. Respon cepat bawaan terhadap LPS ditandai dengan keterlibatan pelepasan mediator proinflamasi, seperti TNF- α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-12 dan IL-1 β , pada lokasi infeksi dengan tingkat moderat yang akan menguntungkan hospes dengan timbulnya inflamasi dan diikuti dengan priming sistem imun untuk mengeliminasi organisme penyerang (Cardoso et al., 2006).

IFN γ mengaktifkan bactericidal machinery dari makrofag, meningkatkan ekspresi antigen-presenting dan sebagai molekul costimulatory pada APC, menstimulasi CTL-mediated cytotoxicity dan meningkatkan potensi kematian makrofag yang terinfeksi melalui apoptosis (Baldwin dan Goenka, 2006).

LPS *Brucella* juga memiliki kemampuan untuk membangkitkan sekresi IL-2. IL-2 adalah glicoprotein yang pada awalnya dikenal dengan T cell growth factor (TCGF). Interleukin ini terutama disekresi oleh sel T helper teraktivasi, bertindak sebagai growth factor/activator bagi sel T, sel NK dan sel B serta membantu perkembangan dari sel-sel lymphokine-activated killer (LAK). Oleh karena itu IL-2 memegang peranan penting dalam mengatur respon inflamasi kronis baik seluler ataupun humoral. Ikatan IL-2 ke reseptor IL-2 pada limfosit T menyebabkan proliferasi sel, peningkatan sekresi limfokin dan penguatan ekspresi molekul MHC II (Shaikh, 2011; Golding et al., 2001; Jiang and Baldwin, 1993).

Materi dan Metode Penelitian

Materi penelitian

Isolat isolat lapang *B. abortus* diperoleh dari Balai Besar Veteriner Maros, vaksin RB51, vaksin subunit *Brucella* dengan adjuvant Al(OH)₃ (SLPS Al(OH)₃) dan vaksin subunit *Brucella* dengan adjuvant Montanide (SLPS montanide) diperoleh dari Prof. Suwarno dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, mencit (*Mus musculus*) BALB/C, PBS steril, Elisa Kit Mouse IL-2 Platinum ELISA® catalog number BMS 601, Elisa Kit Mouse IFN γ Platinum ELISA® catalog number BMS606, TMB substrat, 1M phosphoric acid, di ethyl ether, crystal violet 0.05%, hydrogen peroxide 3%, dryslide-oxidase, lead acetate paper, methanol, thionin, thionin blue, safranin O, basic fuchsin, sheep Blood Agar, MacConkey Agar, Nutrient Agar, Urea broth/ slope, Serum Dextros Agar microplate dan slope, Dextrose Agar Base.

Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data

28 ekor mencit (*Mus musculus*) dikelompokkan dalam empat kelompok dengan tiap kelompok terdiri atas tujuh ekor mencit. Kelompok I sebagai kontrol diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml NaCl fisiologis steril; kelompok II diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml SLPS Al(OH)₃ (kandungan SLPS 10 μ g); kelompok III diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml SLPS montanide (kandungan SLPS 10 μ g); dan kelompok IV diinjeksi subkutaneus dengan 0,1 ml vaksin RB51 mengandung 10⁵ CFU (OIE, 2009).

Serum darah diambil pada hari ke 14 pasca vaksinasi untuk mengetahui tingkat sekresi IL-2 dan IFN γ . Prosedur anestesi umum dilakukan terlebih dahulu pada mencit sebelum dilakukan pengambilan darah, menggunakan Zoletil® dengan dosis 60 mg/kg BB secara *intraperitoneal*.

Evaluasi respon imun

Evaluasi sekresi IL-2 dan IFN γ dalam serum mencit menggunakan teknik sandwich ELISA dengan kit Mouse IL-2 Platinum Elisa® dan Mouse IFN γ Platinum Elisa. Tiap-tiap pengujian dilakukan sesuai dengan protokol manufaktur.

Analisis Data

Data eksperimental yang diperoleh dianalisa menggunakan ANOVA *single factor* untuk mengetahui adanya perbedaan signifikan, kemudian dilanjutkan dengan *Least Significant Different* (OIE, 2009; Grillo *et.al.*, 2012; Jain *et al.*, 2014).

Hasil Penelitian

Respon *cell mediated immunity* ditentukan melalui pengujian profil cytokine pada serum mencit yang diimunisasi menggunakan SLPS Al(OH)₃, SLPS montanide dan vaksin RB51. Tingkat sekresi IL-2 pada serum mencit 14 hari pasca vaksinasi ditunjukkan pada tabel 2. Terdapat perbedaan tingkat sekresi IL-2 yang nyata ($p < 0.05$) antara kelompok mencit yang divaksinasi menggunakan SLPS Al(OH)₃ dan SLPS montanide serta vaksin RB51 dengan kelompok control, sedangkan perbedaan antar kelompok perlakuan tidak nyata.

Tabel 2.Kadar IL-2 dalam serum *Mus musculus* 14 hari pasca vaksinasi*

Group	Vaksin	IL-2 serum (rata-rata ± SD)
1	NaCl fisiologis	32,04 ^a ± 8,76
2	SLPS Al(OH) ₃	50,06 ^b ± 12,03
3	SLPS Montanide	51,40 ^b ± 4,20
4	RB51	50,79 ^b ± 8,79

*dinyatakan dalam pg/ml

Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan berbeda nyata ($p < 0,05$)

Sementara itu, serum mencit yang diimunisasi memiliki kandungan IFN- γ yang lebih tinggi dibandingkan dengan mencit kontrol ($P < 0.05$). mencit yang divaksinasi menggunakan vaksin RB51 menghasilkan sekresi IFN- γ tertinggi (428.28 ± 58.40 pg / ml) diikuti dengan kelompok vaksin subunit LPS dengan adjuvant montanide (315.96 ± 81.50 pg/ml) dan Al(OH)₃ (253.41 ± 36.88 pg/ml). Perbedaan tingkat sekresi IFN γ diantara kelompok perlakuan adalah nyata ($p < 0.05$) (tabel 3).

Tabel 3.Kadar IFN γ dalam serum *Mus musculus* 14 hari pasca vaksinasi*

Group	Vaksin	IFN γ serum (rata-rata ± SD)
1	NaCl fisiologis	117,53 ^a ± 24,00
2	SLPS Al(OH) ₃	253,41 ^b ± 36,88
3	SLPS Montanide	315,96 ^c ± 81,50
4	RB51	428,28 ^d ± 58,40

*dinyatakan dalam pg/ml

Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan berbeda nyata ($p < 0,05$)

Diskusi

Montanide merupakan adjuvant dalam bentuk emulsi yang telah digunakan untuk beberapa jenis antigen derivat *Plasmodium falciparum* dan HIV. Montanide tersusun atas *natural metabolizable oil* dan emulsifier dari famili mono-oleat (Kurella *et.al.*, 2000). Montanide menghasilkan sekresi antibody yang kuat, proliferasi sel T dan profil sitokinyang seimbang antara Th1/Th2. Montanide juga diketahui menghasilkan efek depot, merekrut, mengaktifasi dan menginduksi migrasi dari APC ke kelenjar limfa dan lebih dari itu montanide juga berinteraksi dengan membran sel untuk membantu *uptake* antigen (Mata *et.al.*, 2013).

Beberapa penelitian tentang penggunaan adjuvant montanide dalam vaksin terhadap *Schistosoma* telah dilakukan. Pan *et al.*, melakukan penelitian efek adjuvant terhadap tingkat proteksi oleh antigen Sj26GST (SjGP-3). Hasil yang diperoleh adalah Sj26GST (SjGP-3) yang diformulasikan dengan adjuvant ISA 70M mampu menginduksi respon imun sel Th1 (Xu *et.al.*, 2009).

Sekresi IL-2 merupakan indicator yang dapat digunakan untuk menganalisis respon proliferasi sel Th limfosit terhadap rangsangan antigen spesifik secara tidak langsung (Wyckoff, 2002). Pada penelitian ini tingkat sekresi IL-2 dalam serum *Mus musculus* yang divaksinasi menggunakan ketiga jenis vaksin, SLPS Al(OH)₃, SLPS montanide dan RB51 tidak berbeda secara nyata. Hal ini mengindikasikan adanya potensi yang sama untuk menghasilkan respon imun humoral yang diperantarai sel Th2 maupun respon imun seluler oleh efektor sel Th1 oleh ketiga jenis vaksin ini.

Respon imun Th1 terhadap *Brucella* menyebabkan sekresi IFN γ oleh antigen-specific T lymphocytes. Hampir semua penelitian mengindikasikan bahwa CD4⁺ T lymphocytes adalah penghasil utama IFN γ , meskipun subset sel yang lain misalnya CD8⁺ T lymphocytes, $\gamma\delta$ T lymphocytes dan NK juga menghasilkan IFN γ (Baldwin dan Goenka, 2006). Peran utama sel T dalam imunitas terhadap *Brucella* adalah sekresi IFN γ , untuk mengaktifasi fungsi bakterisidal makrofag dan aktivitas sel T sitotoksik, demikian pula dengan IgG2a dan IgG3 *isotype switching* (Ko and Splitter, 2003; Skendros and Boura, 2013).

Induksi system imun oleh vaksin RB51 menimbulkan respon sekresi IFN γ tertinggi yang berbeda nyata dibandingkan dengan penggunaan vaksin SLPS montanid, SLPS Al(OH)₃ dan kontrol secara berurutan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang *et.al.*, 2013. Tingkat

sekresi IFN γ yang dihasilkan oleh perlakuan dalam penelitian ini berkorelasi positif dengan *bacterial clearance* pada limpa mencit, hal ini menunjukkan pentingnya IFN γ untuk mengeliminasi mikroorganisme dari tubuh hospes. Fakta ilmiah ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Pasquali *et.al.*(2001), bahwa mencit yang divaksinasi dengan RB51 terlindungi oleh infeksi *B. abortus* 2308 sejak tiga hari pasca infeksi.

Hasil evaluasi tingkat efikasi protektif vaksin yang dilakukan pada penelitian ini memperkuat teori tentang peran utama imunitas seluler, terutama diperankan oleh IFN γ dalam resistensi terhadap infeksi *B. abortus*. Tingkat sekresi IFN γ berkorelasi positif dengan *bacterial clearance* pada limpa mencit. Terdapat perbedaan yang sangat signifikan tingkat colony forming unit pada limpa mencit pasca ujiantang menggunakan isolate *B. abortus* virulen antara vaksinasi menggunakan RB51, SLPS montanide, SLPS Al(OH)₃ dan kontrol, secara berurutan. Hasil serupa juga dijumpai pada penelitian Pasquali *et.al.*(2001) yang menyatakan responses proteksi yang diinduksi oleh vaksinasi menggunakan vaksin *B. abortus* RB51 lebih didasarkan pada *cell-mediated immunity* dan antibodi memegang peranan minor.

Kesimpulan

Vaksin berbasis SLPS dengan dua adjuvant yang berbeda mampu menginduksi sel T untuk mensekresi IL-2 dan IFN gamma lebih tinggi dibandingkan kelompok control, namun dengan tingkat sekresi di bawah RB51.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini terlaksanakan atas pendanaan dari DIPA tahun 2014 Balai Besar Veteriner Maros, Kementerian Pertanian Republik Indonesia. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Suwarno, M.Si atas bantuan vaksin dan fasilitas penelitian.

Daftar Pustaka

- Al-Mariri, A. and A. Q. Abbady. 2013. Evaluation of the immunogenicity and the protective efficacy in mice of a DNA vaccine encoding SP41 from *Brucella melitensis*. *J. Infect. Dev. Ctries.* 7(4):329-337.
- Avila-Calderón, E.D. , A. L. Merino, N. Sriranganathan, S. M. Boyle and A. Contreras-Rodríguez. 2013. Review Article: A History of the Development of *Brucella* Vaccines. Hindawi Publishing Corporation. *BioMed. Res. Inter.*
- Baldwin, C.L. and R. Goenka. 2006. Host immune responses to the intracellular bacterium *Brucella*: does the bacterium instruct the host to facilitate chronic infection? *Crit. Rev. Immunol.* 26: 407–442.
- Cardoso, P. G., G. C. Macedo, V. Azevedo and S. C. Oliveira. 2006. *Brucella spp* noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *J. Microbial Cell Factories.* 5:13.
- Fernandes, D.M., X. Jiang, J. H. Jung, C. L. Baldwin. 1996. Comparison of T cell cytokines in resistant and susceptible mice infected with virulent *Brucella abortus* strain 2308. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 16: 193-203.
- Goel, D., V Rajendranb, P. C. Ghosh and R Bhatnagar. 2013. Cell mediated immune response after challenge in Omp25 liposome immunized mice contributes to protection against virulent *Brucella abortus* 544. *Vaccine* 31:1231– 1237. www.elsevier.com/locate/vaccine.
- Golding, B., D. E. Scotta, O. Scharf, L. Y. Huang, M. Zaitseva, C. Lapham, N. Ellera and H. Golding. 2001. Immunity and Protection Against *Brucella abortus*. *J. Microb. Infect.* 3: 43-48

- Grilló, M.J., J.M. Blasco, J.P. Gorvel, I. Moriyón and E. Moreno. 2004. What have we learned from brucellosis in the mouse model?. *Veterinary Research*.43: 29. <http://www.veterinaryresearch.org/content/43/1/29>.
- Jain, S., P. Afley, S.K. Dohre, N. Saxena and S. Kumar. 2014. Evaluation of Immunogenicity and Protective Efficacy of Plasmid DNA Vaccine Encoding Ribosomal Protein L9 of *Brucella abortus* in BALB/C Mice. *J. Vacc.* 32:4537-4542. www.elsevier.com/locate/vaccine.
- Ko, J. and A.G. Splitter. 2003. Molecular Host-Pathogen Interaction in Brucellosis: Current Understanding and Future Approaches to Vaccine Development for Mice and Humans. *Clin. Microbiol. Rev.* 16(1): 65–78.
- Kurella, S., M. Manocha, L.Sabhnani, B. Thomas and D. N. Rao. 2000. New Age Adjuvant and Delivery System for Subunit Vaccines. *Indian J. Clin.Bio.* 15(suppl): 83-100.
- Kurtz, R.S. and D.T. Berman. 1986. Influence of Endotoxin-Protein in Immunoglobulin G Isotype Responses of Mice to *Brucella abortus* Lipopolysaccharide. *J. Infect and Immun.* 54(3): 728-734.
- Mata, E.; Salvador, A.; Igartua, M.; Hernandez, R.M.; Pedraz, J.L. 2013. Malaria vaccine adjuvants: Latest update and challenges in preclinical and clinical research. *Biomed.Res. Int.* doi:10.1155/2013/282913.
- OIE. 2009. Bovine Brucellosis. *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. World Organisation for Animal Health Chapter 2.4.3.
- Oliveira, S. C., G. C. Macedo, L. A. de Almeida, F. S. de Oliveira, A. Oñate, J.Cassataro and G. H. Giambartolomei. 2010. Recent Advances in Understanding Immunity Against Brucellosis: Application for Vaccine Development. *The Open Veterinary Science Journal*.4: 102-108.
- Pasquali, P., R. Adone, L. C. Gasbarre, C. Pistola and F. Ciuhini. 2001. Mouse Cytokine Profiles Associated with *Brucella abortus* RB51 Vaccination or *B. abortus* 2308 Infection. *J. Infect and Immun.* 69(10): 6541-6544.
- Pellegrino, P., E. Clementi and S. Radice. 2015. Review: On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *J. Autoimmun.Rev.* Journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev.
- Perkins, S.D., S.J. Smither and H.and S. Atkins. 2010. Towards a *Brucella* vaccine for humans. *FEMS. Microbiol. Rev.* vol. 34(3): 379–394.
- Petrovsky, N. and J. C. Aguilar. 2004. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *J. Immun. Cell Biolo.* 82:488–496.
- Schroder, K., P.J. Hertzog, T. Ravasi and D. A. Hume. 2004. Interferon Gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leuko. Biol.* 75.
- Schurig, G.G., N. Sriranganathan and M.J. Corbel. 2002. Brucellosis vaccines: past, present and future. *Vet. Microbiol.* 90: 479-496.
- Simborio, H.L.T., A. W. B. Reyes, H. T. Hop, L. T. Arayan, W. Min, H.J. Lee, H. H. Chang and S. Kim. 2014. Strategies for the development of an effective vaccine against Brucellosis *J. Prev. Vet. Med.* Vol. 38(2): 53-60. <http://dx.doi.org/10.13041/jpvm.2014.38.2.53>
- Skendros, P. and P. Boura. 2013. Immunity to Brucellosis. *Rev. sci. tech. Off. int.*
- Xu, X.D.; Zhang, D.M.; Sun, W.; Zhang, Q.F.; Zhang, J.J.; Xue, X.Y.; Shen, L.H.; Pan, W.Q. 2009. A *Schistosoma japonicum* chimeric protein with a novel adjuvant induced a polarized Th1 immune response and protection against liver egg burdens. *BMC Infect. Dis.* doi:10.1186/1471-2334-9-54.