

Memahami Mekanisme Testis Sebagai *Immune Privilege Site*

Kiagus M Arsyad, Siti Hildani Thaib

Bagian Biologi Kedokteran dan Andrologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Abstrak

Immune privilege adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan tempat tertentu tubuh yang mampu menyesuaikan diri dengan antigen tanpa menimbulkan respon imun. Organ yang diketahui termasuk *immune privilege sites* adalah otak, mata, placenta, fetus dan testis. *Immune privilege* diduga sebagai hasil adaptasi evolusioner untuk melindungi struktur vital dari efek merusak dari suatu respon imun peradangan. Bukti testis sebagai *Immune privilege site* dan faktor faktor yang normalnya menyebabkan peradangan ada didalam testis dengan kadar yang tinggi yang mengatur perkembangan sperma ketimbang menimbulkan peradangan. Mengontrol perkembangan sperma dengan mengontrol pembelahan sel dan sel survival. Faktor imun lain yang ada di dalam testis adalah enzim yang menginduksi *nitric oxide synthase* (iNOS), dan produknya *Nitric Oxide* (NO), *Transforming Growth Faktor beta* (TGF β), *enzyme cyclooxygenase-2* (COX-2) dan produknya prostaglandin E2. Jadi sebagai organ yang *immune privilege* maka testis dapat: menekan sejumlah faktor respon imun mengatur perkembangan sperma ketimbang memicu peradangan, tetapi dapat terjadi penyakit autoimun pada testis.

Kata kunci: Organ *immune privilege*, mekanisme, fungsi faktor imun, auto imun.

1. Pendahuluan

Immune privilege adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan tempat tertentu di tubuh yang mampu bertoleransi dengan antigen tanpa menimbulkan respon imun peradangan. Jaringan cangkang normalnya dikenali sebagai antigen asing dan akan diserang oleh sistem imun. Tetapi pada daerah *Immune privilege*, jaringan dapat untuk jangka waktu yang lebih lama tanpa terjadi rejeksi.¹ Organ yang termasuk *immune privilege site* adalah : Otak, mata, plasenta dan fetus, serta testis. *Immune privilege* adalah suatu proses adaptasi evolusioner untuk melindungi struktur vital tubuh dari efek merusak dari respon imun peradangan. Peradangan pada otak atau mata dapat menimbulkan kehilangan fungsi organ tersebut, sedangkan respon imun langsung ke fetus menyebabkan keguguran.²

Mekanisme

Antigen dari daerah *immune privilege* berinteraksi dengan Sel T dengan cara yang

berbeda dari biasanya sehingga menginduksi respon toleransi ketimbang respon merusak.² Proses pada *immune privilege* bersifat aktif. Struktur fisik yang mengelilingi daerah *immune privilege* menyebabkan kurangnya aliran limfatik, membatasi kemampuan sistem imun untuk masuk ke daerah tersebut. Faktor faktor lain yang ikut memelihara *immune privilege* antara lain :

- Ekspresi yang rendah dari molekul MHC kelas Ia klasik
- Ekspresi dari molekul *immunoregulator nonclassical, low polymorphic class Ib MHC*
- Peningkatan ekspresi molekul permukaan yang menghambat aktivasi koplemen.
- Produksi lokal *immunosuppressive cytokines* seperti TGF- β .³
- Adanya neuropeptida
- Ekspresi dari Fas ligand yang mengontrol masuknya *Fas-expressing lymphoid cells*.^{1,4}

Isolasi alamiah daerah imun dari bagian lain sistem imun tubuh dapat menyebabkan daerah tersebut sebagai target dari penyakit autoimun.

Imunologi Testis

Imunologi Testis mempelajari tentang sistem imun di dalam testis. Termasuk penelitian tentang efek infeksi, peradangan dan faktor faktor imun terhadap fungsi testis. Ciri khusus *testicular immunology* adalah bukti:¹ testis sebagai *immune privilege site*; dan,² faktor faktor yang normalnya menyebabkan peradangan terdapat dalam kadar yang tinggi yang mengatur perkembangan sperma ketimbang menyebabkan peradangan. Sperma bersifat imunogenik-yaitu menyebabkan reaksi autoimun jika ditransplantasikan dari testis ke bagian lain dari tubuh. Ini dibuktikan dengan percobaan oleh Lansteiner (1899) dan Metchnikoff (1900)^{5,6}, pada tikus, mencit dan mamut^{7,8,9}. Ini mungkin menjadi alasan sperma yang pendewasaan pada usia pubertas, setelah pembentukan *immune tolerance*, dianggap oleh tubuh sebagai benda asing dan timbul reaksi imun terhadapnya. Karena itu mekanisme untuk melindungi sperma harus ada pada testis untuk melindungi dari reaksi autoimun. Walaupun ada *blood testis barrier* tetapi ini tidak berperan dalam seluruh supresi imun didalam testis karena (1) tidak kompeten pada daerah *rete testis*⁷ dan (2) terdapatnya molekul imunogenik diluar *blood testis barrier*, pada permukaan *spermatogonia*.⁶ Mekanisme lain adalah yang melindungi sperma adalah supresi respon imun di dalam testis.^{10,11}

Pekembangan Imunologi Testis



- 460-377 BC Hipocrates menjelaskan hubungan peradangan testis dengan mumps.¹
- 1899-1900 Sperma diketahui sebagai sel imunogenik oleh Lansteiner (1899) dan Metchnikoff, (1900).¹
- 1913-1914 Transplantasi testis manusia dilakukan oleh Lespinnasse (1913), dan Lydson (1914).²
- 1954 penemuan autoantibodi sperma yang berperan dalam infertilitas,³

- 1977 Billingham mengenali testis sebagai *immune privilege site*.⁴

Sel Sel Imun Yang Ada Di Dalam Testis

1. Makropag

Makropag testis dapat berespon terhadap stimuli infeksi dan menjadi aktif sehingga mampu membunuh mikro-organisme yang masuk, tapi kurang luas jika dibandingkan dengan makrofag yang lain^(10,11). Disamping berespon dengan stimuli infeksi, makrofag testis terlibat dalam pemeliharaan fungsi normal. Menghasilkan *25-hydroxycholesterol*, suatu sterol yang dapat diubah menjadi testosterone oleh sel *Leydig*⁽¹³⁾. Keberadaannya dibutuhkan untuk perkembangan dan fungsi normal sel *Leydig*^(14,15), yang merupakan sel testis yang menghasilkan testosterone.

2. T limfosit

T limfosit adalah sel leukosit yang berperan dalam *cell-mediated immunity*. Sering dijumpai di dalam jaringan dan dapat diaktifkan oleh *antigen-presenting cells* (APC) pada saat infeksi. Terdapat di dalam testes¹⁶, kurang lebih 10% sampai 20% dari sel imun yang ada. Kedua bentuk *cytotoxic T cell* dan *helper T cell* dan juga *NK cell* dan *NK T cell* ada di dalam testis.¹⁷

3. Mast cell

Mast cell adalah regulator imun respon, khususnya untuk melawan parasit. Berperan dalam proses penyakit autoimun dan alergi. Jumlah sedikit di dalam testis.^{18,19} *Mast cell* juga mengatur produksi testosterone.¹⁹ Terdapat bukti bahwa pembatasan aktivitas *mast cell* bermanfaat dalam pengobatan peradangan dan pemberian obat yang dapat menstabilkan *mast cell* akan memberi manfaat untuk bentuk tertentu infertilitas pria.^{20,21,22}

4. Dendritic cell

Dendritic cell meinisiasi *adaptive immune response*, Jumlahnya relatif sedikit di dalam testis manusia.²³ Pada percobaan di

dapatkan peningkatan jumlah *dendritic cell* pada *autoimmune orchitis*.¹⁸

5. Neutropil

Pada manusia neutropil dijumpai di dalam testis terkait adanya tumor dan torsio testis.²⁴

Immune Privilege Pada Testis

Adanya *immune privilege* pada testis dibuktikan oleh fakta bahwa: Sperma dilindungi dari serangan *autoimmune*, yang jika terjadi menyebabkan infertilitas.²⁵ Pada biopsi testis, tidak menyebabkan *orchitis*, dan sel testis manusia bertoleransi pada awal infeksi HIV dengan respon yang ringan.²⁶

Mekanisme Testis Menekan Respon Imun

1. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa sel *sertoli* dapat membantu melindungi penolakan jaringan cangkang. Diduga ada molekul yang dilepas oleh sel *sertoli* yang melindungi jaringan tersebut.²⁷
2. Lingkungan testis menghambat aktivasi Sel T untuk melindungi perkembangan sperma yang imunogenik. Ini dibuktikan pada penelitian di laboratorium, cairan yang ada di dalam testis menghambat aktivasi sel T.²⁸
3. Penghilangan respon peradangan testis karena rendahnya kadar *cytokine* yang dilepas oleh makrofag testis.¹¹

Efek Infeksi Dan Respon Imun Pada Testis

1. Mump

Mump adalah penyakit virus yang menyebabkan pembengkakan kelenjar saliva dan testis. *Mump* tidak serius untuk anak-anak tetapi pada orang dewasa, dimana sperma sudah matang, dapat timbul komplikasi yang berat diantaranya Infertilitas.²⁹

2. Sexually transmitted diseases

Gonorrhea dapat menimbulkan pembengkakan dan sakit pada testis. Jika tidak diobati dapat menimbulkan infertilitas pada pria.²⁹

3. Antisperm antibodies

Antisperm antibodies dihasilkan oleh sel *adaptive immune system*, dan sebagai penyebab Infertilitas pada pria. *Antisperm antibodies* dapat terikat pada sperma, menghambat motilitas, menghentikan pengenalan dan masuk ke dalam ovum atau jadi sasaran untuk dihancurkan oleh saluran reproduksi wanita.²⁹

4. Autoimmune orchitis

Orchitis dapat disebabkan oleh reaksi autoimun yang selanjutnya menimbulkan infertilitas. Penyakit ini dimulai dengan munculnya antibodi testis, selanjutnya perpindahan makrofag dan limfosit dari aliran darah ke testis memecah interaksi fisik antara sperma dengan sel sertoli, masuknya sel netrofil dan eosinofil menyebabkan kematian sperma yang sedang berkembang.³⁰

5. Penyakit lain yang dapat menyebabkan peradangan pada testis

Peradangan pada testis dapat menjadi gejala dari penyakit berikut ini : *Coxsackie A virus*, *chicken pox*, *human immunodeficiency virus (HIV)*, *deman dengue*, *Epstein Barr virus-associated infectious mononucleosis*, *syphilis*, *lepra*, *TB*.³¹

2. Kesimpulan

Jadi dapat disimpulkan bahwa sebagai organ yang *immune privilege* maka :

1. testis dapat menekan respon imun,
2. sejumlah faktor respon imun mengatur perkembangan sperma ketimbang memicu peradangan,
3. Sejumlah penyakit dapat menyebabkan peradangan pada testis
4. dapat terjadi penyakit autoimun pada testis.

Daftar Acuan

1. Hedger MP, Hales DB (2006). "Immunophysiology of the Male Reproductive Tract". in Neill JD. *Knobil*

- and Neill's *Physiology of Reproduction*. Elsevier. pp. 1195–1286.
2. Setchel BP (1990). "The testis and tissue transplantation: historical aspects.". *J Reprod Immunol*. 18: 1–8.
 3. Wilson L (1954). "Sperm agglutinins in human semen and blood.". *Proc Soc Exp Biol Med*. 85: 952–655..
 4. Barker CF, Billingham RE (1977). "Immunologically privileged sites.". *Adv Immunol*. 25: 1–54.
 5. Frungieri MB, Calandra RS, Lustig L, Meineke V, Köhn FM, Vogt HJ, Mayerhofer A (2002). "Number, distribution pattern, and identification of macrophages in the testes of infertile men.". *Fertil Steril*. 78: 298–306.
 6. Clemmons AJ, Thompson DL Jr, Johnson L (1995). "Local initiation of spermatogenesis in the horse.". *Biol Reprod*. 52: 1258–1267..
 7. Wang J, Wreford NG, Lan HY, Atkins R, Hedger MP. (1994). "Leukocyte populations of the adult rat testis following removal of the Leydig cells by treatment with ethane dimethane sulfonate and subcutaneous testosterone implants.". *Biol Reprod*. 51: 551–561.
 8. Hedger MP (2002). "Macrophages and the immune responsiveness of the testis.". *J Reprod Immunol*. 57: 19–34.
 9. Kern S, Robertson SA, Mau VJ, Maddocks S (1995). "Cytokine secretion by macrophages in the rat testis.". *Biol Reprod*. 53: 1407–1416.
 10. Hayes R, Chalmers SA, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Hedger MP (1996). "Secretion of bioactive interleukin 1 by rat testicular macrophages *in vitro*.". *J Androl*. 17: 41–49..
 11. Lukyanenko YO, Jau-Jiin Chen, Hutson JC (2002). "Testosterone regulates 25-hydroxycholesterol production in testicular macrophages.". *Biol Reprod*. 67: :1435-1438.
 12. Gaytan F, Bellido C, Aguilar E, van Rooijen N. (1994). "Requirement for testicular macrophages in Leydig cell proliferation and differentiation during prepubertal development in rats.". *J Reprod Fertil*. 102: 393–399.
 13. Pöllänen P, Niemi M (1987). "Immunohistochemical identification of macrophages, lymphoid cells and HLA antigens in the human testis.". *Int J Androl*. 10: 37–42..
 14. Anton F, Morales C, Aguilar R, Bellido C, Aguilar E, Gaytán F (1998). "A comparative study of mast cells and eosinophil leukocytes in the mammalian testis.". *Zentralbl Veterinarmed A*. 45: 209–218..
 15. Fijak M, Meinhardt A (2006). "The testis in immune privilege.". *Immunol Rev*. 213: 66–81..
 16. Iosub R, Klug J, Fijak M, Schneider E, Fröhlich S, Blumbach K, Wennemuth G, Sommerhoff CP, Steinhoff M, Meinhardt A (2006). "Development of testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2.". *J Pathol*. 208: 686–698..
 17. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K (1995). "New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study.". *Fertil Steril*. 64: 1221–1223..
 18. Matsuki S, Sasagawa I, Suzuki Y, Yazawa H, Tateno T, Hashimoto T, Nakada T, Saito H, Hiroi M. (2000). "The use of ebastine, a mast cell blocker, for treatment of oligozoospermia.". *Arch Androl*. 44: 129–132..
 19. Derrick EK, Barker JN, Khan A, Price ML, Macdonald DM (1993). "A comparative study of mast cells and eosinophil leukocytes in the mammalian testis.". *Histopathology* 22: 157–162..
 20. Manuel SL, Rahman S, Wigdahl B, Khan ZK, Jain P (2007). "Dendritic cells in autoimmune diseases and neuroinflammatory disorders.". *Front Biosci*. 12: 4315–4335.
 21. Akhtar M, al-Dayel F, Siegrist K, Ezzat A (1996). "Neutrophil-rich Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma presenting

- as a testicular mass.". *Mol Pathol* 9: 812–815.
22. Lysiak JJ (2004). "The role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in the mammalian testis and their involvement in testicular torsion and autoimmune orchitis.". *Reprod Biol Endocrinol* 2: 9.
23. Selawry HP, Cameron DF. (1993). "Sertoli cell-enriched fractions in successful islet cell transplantation.". *Cell Transplant* 2: 123–129.
24. Kimmel SG, Ohbatake M, Kushida M, Merguerian P, Clarke ID, Kim PC. (2000). "Murine xenogeneic immune responses to the human testis: a presumed immune-privileged tissue.". *Transplantation* 69: 1075–1084.
25. Gustafsson K, Sultana T, Zetterström CK, Setchell BP, Siddiqui A, Weber G, Söder O (2002). "Production and secretion of interleukin-1alpha proteins by rat testis.". *Biochem Biophys Res Commun.* 297: 492–497.
26. Mather JP, Attie KM, Woodruff TK, Rice GC, Phillips DM (1990). "Activin stimulates spermatogonial proliferation in germ-Sertoli cell cocultures from immature rat testis.". *Endocrinology* 127: 3206–3214.
27. Pöllänen P, von Euler M, Jahnukainen K, Saari T, Parvinen M, Sainio-Pöllänen S, Söder O (1993). "Role of transforming growth factor beta in testicular immunosuppression.". *Reprod Immunol.* 24: 1213–137.
28. *Gonorrhea - CDC Fact Sheet.*
29. Ringdahl E, Teague L. (2006). "Testicular torsion.". *Am Fam Physician.* 74: 1739–1743.
30. Doncel GF, Di Paola JA, Lustig L (1989). "Sequential study of the histopathology and cellular and humoral immune response during the development of an autoimmune orchitis in Wistar rats.". *Am J Reprod Immunol* 20: 44–51.
31. Akhtar M, Ali MA, Mackey DM (1980). "Lepromatous leprosy presenting as orchitis.". *Am J Clin Pathol.* 73: 712–715..