

dr. Widya Wasityastuti, M.Sc, M.Med.Ed, Ph.D

Departemen Fisiologi

**Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada,
Jl Farmako, Sekip Utara, Bulaksumur,
Yogyakarta 55281, INDONESIA**

Email : wasilyastuti@ugm.ac.id

Telepon : +62-274-649 2492

10 April 2020

Editor

Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia

Yth. Editor,

Saya, Widya Wasityastuti, mengajukan naskah *review article* berjudul “**Keterlibatan Lipid pada Regulasi Sistem Imun (The Involvement of Lipids in Immune System Regulation: A Mini-Review)**” untuk dipublikasikan di Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. Naskah ini ditulis oleh tim penulis dengan keterangan identitas dan afiliasi sebagai berikut:

- Kurnia Putri Utami, S.Ft., M.Biomed; Program Studi Fisioterapi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Jalan Bandung No.1, Klojen, Kota Malang, Indonesia 65113;
- dr. Widya Wasityastuti, M.Sc, M.Med.Ed, Ph.D; Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada; Jalan Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281;
- Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesaty, MSc, Ph.D; Departemen Histologi dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada; Jalan Farmako, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

Naskah ini membahas mengenai peran lipid dalam pertahanan tubuh dengan memengaruhi komponen-komponen sistem imun. Banyak penelitian yang mengkaji aksi lipid pada sistem imun dalam proses transduksi sinyal sehingga memengaruhi proliferasi, migrasi, dan apoptosis sel-sel imun. Jenis lipid yang berbeda memiliki fungsi yang berbeda pula sehingga perlu diketahui jenis lipid apa saja yang dapat memengaruhi sistem imun dan bagaimana mekanisme lipid dalam meregulasi sistem imun.

Publikasi saya di bidang Imunologi yang beririsan dengan naskah ini antara lain: *Effects of low and moderate treadmill exercise on liver of d-galactose-exposed aging rat model (Physiological Reports)* yaitu terkait pertambahan usia yang seringkali berkorelasi dengan penambahan akumulasi lemak di tubuh sehingga bisa menyebabkan terjadinya inflamasi di organ tertentu.

Berikut usulan daftar ahli di bidang yang sesuai dengan naskah yang saya ajukan:

1. dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc., Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Indonesia
2. Dr. dr. Ika Fidianingsih, M.Sc., Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Indonesia
Atas perhatiannya, saya ucapkan terima kasih.

Penulis



Widya Wasityastuti

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN NASKAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Widya Wasityastuti, M.Sc, M.Med.Ed, Ph.D
Afiliasi : Departemen Fisiologi FK-KMK UGM
Email : wasityastuti@ugm.ac.id
Telp. : +62-274-649 2492

dengan ini menyatakan bahwa naskah *review article* yang diajukan ke Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia dengan judul “**Keterlibatan Lipid pada Regulasi Sistem Imun (*The Involvement of Lipids in Immune System Regulation: A Mini-Review*)**” adalah karya asli tim penulis, kecuali kutipan yang disebut sumbernya dan tidak merupakan plagiasi, yang belum pernah dipublikasikan baik secara keseluruhan maupun sebagian, dalam bentuk jurnal, *working paper* atau bentuk lain yang dapat dipublikasikan secara umum. Karya ilmiah ini sepenuhnya merupakan karya intelektual tim penulis dan seluruh sumber yang menjadi rujukan dalam karya ilmiah ini telah disebutkan sesuai kaidah akademik yang berlaku umum, termasuk para pihak yang telah memberikan kontribusi pemikiran pada isi, kecuali yang menyangkut ekspresi kalimat dan desain penulisan. Apabila di naskah ini terdapat segala sesuatu kesalahan yang tidak sesuai dengan pernyataan, sepenuhnya menjadi tanggung jawab tim penulis.

Demikian pernyataan ini dinyatakan secara benar dengan penuh tanggung jawab dan integritas.

Yogyakarta, 10 April 2020

Yang menyatakan,



Widya Wasityastuti

ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Instructions

The purpose of this form is to provide readers of your manuscript with information about your other interests that could influence how they receive and understand your work. The form is designed to be completed electronically and stored electronically. It contains programming that allows appropriate data display. Each author should submit a separate form and is responsible for the accuracy and completeness of the submitted information. The form is in six parts.

1. Identifying information.

2. The work under consideration for publication.

This section asks for information about the work that you have submitted for publication. The time frame for this reporting is that of the work itself, from the initial conception and planning to the present. The requested information is about resources that you received, either directly or indirectly (via your institution), to enable you to complete the work. Checking "No" means that you did the work without receiving any financial support from any third party -- that is, the work was supported by funds from the same institution that pays your salary and that institution did not receive third-party funds with which to pay you. If you or your institution received funds from a third party to support the work, such as a government granting agency, charitable foundation or commercial sponsor, check "Yes".

3. Relevant financial activities outside the submitted work.

This section asks about your financial relationships with entities in the bio-medical arena that could be perceived to influence, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work. You should disclose interactions with ANY entity that could be considered broadly relevant to the work. For example, if your article is about testing an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist in lung cancer, you should report all associations with entities pursuing diagnostic or therapeutic strategies in cancer in general, not just in the area of EGFR or lung cancer.

Report all sources of revenue paid (or promised to be paid) directly to you or your institution on your behalf over the 36 months prior to submission of the work. This should include all monies from sources with relevance to the submitted work, not just monies from the entity that sponsored the research. Please note that your interactions with the work's sponsor that are outside the submitted work should also be listed here. If there is any question, it is usually better to disclose a relationship than not to do so.

For grants you have received for work outside the submitted work, you should disclose support ONLY from entities that could be perceived to be affected financially by the published work, such as drug companies, or foundations supported by entities that could be perceived to have a financial stake in the outcome. Public funding sources, such as government agencies, charitable foundations or academic institutions, need not be disclosed. For example, if a government agency sponsored a study in which you have been involved and drugs were provided by a pharmaceutical company, you need only list the pharmaceutical company.

4. Intellectual Property.

This section asks about patents and copyrights, whether pending, issued, licensed and/or receiving royalties.

5. Relationships not covered above.

Use this section to report other relationships or activities that readers could perceive to have influenced, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work.

Definitions.

Entity: government agency, foundation, commercial sponsor, academic institution, etc.

Grant: A grant from an entity, generally [but not always] paid to your organization

Personal Fees: Monies paid to you for services rendered, generally honoraria, royalties, or fees for consulting, lectures, speakers bureaus, expert testimony, employment, or other affiliations

Non-Financial Support: Examples include drugs/equipment supplied by the entity, travel paid by the entity, writing assistance, administrative support, etc.

Other: Anything not covered under the previous three boxes

Pending: The patent has been filed but not issued

Issued: The patent has been issued by the agency

Licensed: The patent has been licensed to an entity, whether earning royalties or not

Royalties: Funds are coming in to you or your institution due to your patent

ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information

1. Given Name (First Name)

Widya

2. Surname (Last Name)

Wasilyastuti

3. Date

10-April-2020

4. Are you the corresponding author?

 Yes No

5. Manuscript Title

THE INVOLVEMENT OF LIPIDS IN IMMUNE SYSTEM REGULATION: A MINI-REVIEW

6. Manuscript Identifying Number (if you know it)

Section 2. The Work Under Consideration for Publication

Did you or your institution **at any time** receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?

Are there any relevant conflicts of interest? Yes No

ADD

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.

Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were **present during the 36 months prior to publication**.

Are there any relevant conflicts of interest? Yes No

ADD

Section 4. Intellectual Property -- Patents & Copyrights

Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? Yes No



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 5. Relationships not covered above

Are there other relationships or activities that readers could perceive to have influenced, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work?

- Yes, the following relationships/conditions/circumstances are present (explain below):
- No other relationships/conditions/circumstances that present a potential conflict of interest

At the time of manuscript acceptance, journals will ask authors to confirm and, if necessary, update their disclosure statements. On occasion, journals may ask authors to disclose further information about reported relationships.

Section 6. Disclosure Statement

Based on the above disclosures, this form will automatically generate a disclosure statement, which will appear in the box below.

Generate Disclosure Statement

Dr. Wasityastuti has nothing to disclose.

Evaluation and Feedback

Please visit <http://www.icmje.org/cgi-bin/feedback> to provide feedback on your experience with completing this form.

THE INVOLVEMENT OF LIPIDS IN IMMUNE SYSTEM REGULATION: A MINI-REVIEW

Kurnia Putri Utami^{1,2}, Widya Wasityastuti^{1,3}, Marsetyawan HNE Soesatyo^{1,4}

¹Master in Biomedical Science, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

²Department of Physiotherapy, Faculty of Health Science, University of Muhammadiyah Malang, Malang, East Java

³Department of Physiology, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

⁴Department of Histology and Cell Biology, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

Corresponding author

Name: Widya Wasityastuti

Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Indonesia 55281

Phone and fax number : +62-274-560-300

Email address : wasityastuti@ugm.ac.id

Abstract

Not just as energy source, lipids also have an important role in body defense mechanism by affecting the components of immune system. Recent study shows that lipid action in signal transduction processes of immune system affects the proliferation, migration, and apoptosis of immune cells. Different types of lipids elicit different functions so it is necessary to understand which types of lipids that affect the immune system and how lipids regulate the immune system. This review highlights the importance of lipid action in maintaining our health, preventing inflammation, inhibiting the actions of tumor cells, and as a treatment of diseases.

Keywords: lipid, fatty acids, immune system, active immune response.

MINI REVIEW: KETERLIBATAN LIPID PADA REGULASI SISTEM IMUN

Abstrak

Tidak hanya sebagai sumber energi, lipid juga memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh dengan memengaruhi komponen-komponen sistem imun. Telah banyak penelitian yang mengkaji aksi lipid pada sistem imun dalam proses transduksi sinyal yang akan memengaruhi proliferasi, migrasi, dan apoptosis sel-sel imun. Jenis lipid yang berbeda memiliki kontribusi yang berbeda pula sehingga perlu diketahui jenis lipid apa saja yang memengaruhi sistem imun dan bagaimana mekanisme lipid dalam meregulasi sistem imun. Review ini akan menunjukkan peranan lipid baik dalam mempertahankan kesehatan, mencegah inflamasi, hingga penanganan terhadap penyakit dan menghambat sel tumor.

Kata Kunci: lipid, asam lemak, sistem imun, respons imun aktif

PENDAHULUAN

Manusia mempunyai kemampuan untuk melawan berbagai antigen seperti bakteri, virus, mikroba lain, ataupun toksin yang bersifat merusak. Kemampuan ini diperankan oleh sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Perlindungan tersebut diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia. Komponen-komponen tersebut berkerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh.

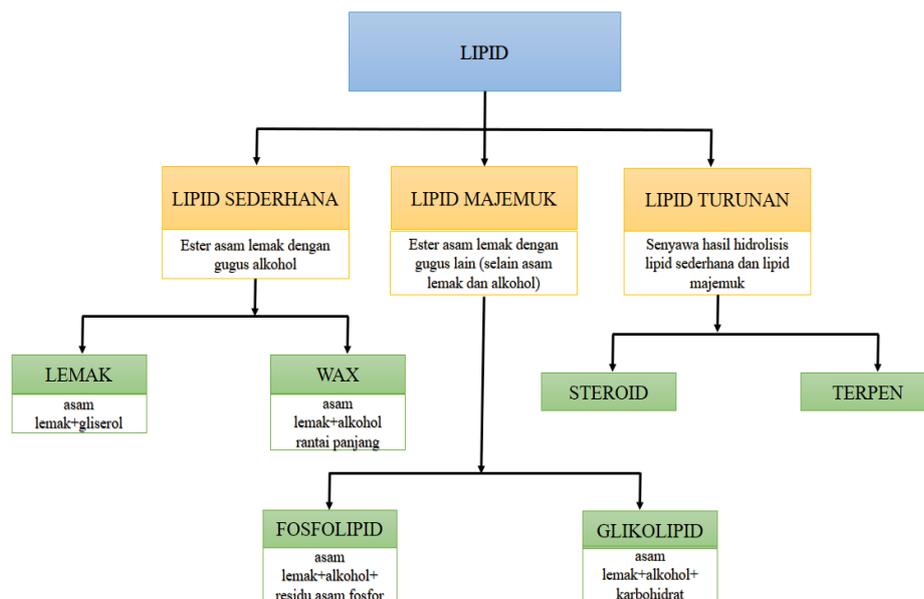
Sistem imun terbagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi untuk memberi perlindungan melalui aktivasi dan proliferasi sel-sel imun, sintesis molekul dan protein, serta sekresi yang semuanya membutuhkan energi. Terkait penyediaan energi tersebut, apabila terjadi kekurangan ataupun kelebihan nutrisi, akan berimbas pada respons imun atau pertahanan tubuh.

Lipid adalah salah satu komponen yang berperan dalam status nutrisi dan mempunyai banyak fungsi. Dapat dikatakan bahwa lipid tidak hanya sebatas penyedia energi, tetapi juga berperan dalam penghantaran sinyal, apoptosis, dan proliferasi. Lipid merupakan mediator bioaktif yang meregulasi diferensiasi, pertumbuhan sel, dan apoptosis sehingga berpotensi untuk penanganan penyakit seperti kanker¹. Termasuk perannya adalah sebagai mediator interseluler dan intraseluler dalam transduksi sinyal dari aktivitas fungsional seluler untuk menjaga homeostasis, respons imun, dan inflamasi². Lipid juga dideskripsikan memengaruhi modulasi sistem imun dengan memodifikasi respons imun melalui produksi sitokin,

aktivitas sel *natural killer* (NK), fagositosis, ekspresi penanda pada permukaan sel, dan lain-lain³. Dengan demikian, menjaga homeostasis lipid akan bermanfaat untuk sistem imun.

STRUKTUR DAN KLASIFIKASI LIPID

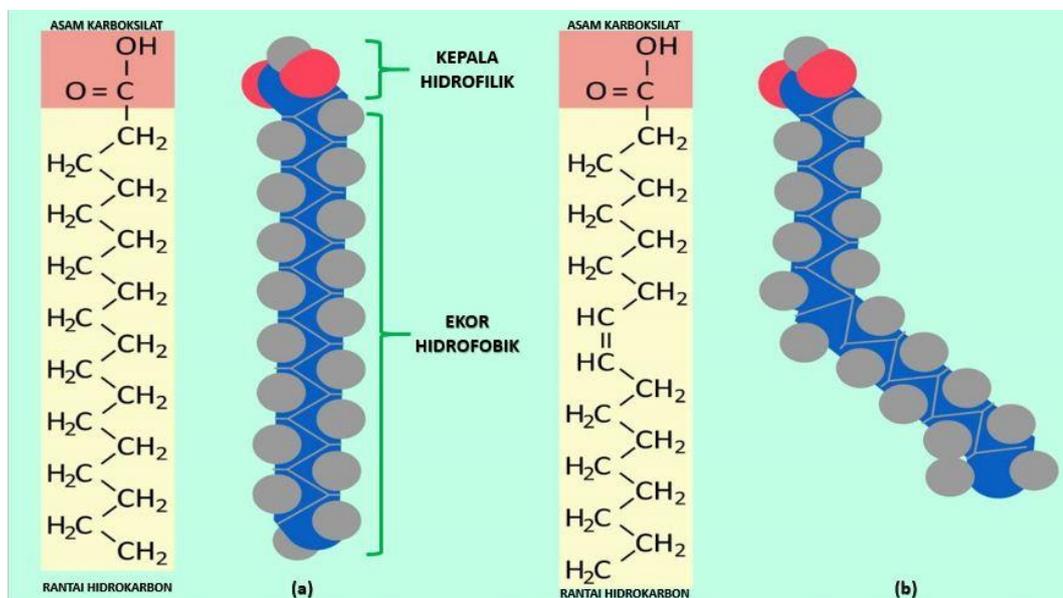
Lipid adalah kelas biomolekul untuk senyawa yang tersusun atas karbon, oksigen, dan hidrogen serta memiliki sifat larut dalam larutan non-polar. Lipid dapat dibedakan menjadi tiga berdasarkan komponen penyusunnya, yaitu lipid sederhana, lipid majemuk, dan lipid kompleks (Gambar 1). Lipid sederhana mengandung gugus-gugus alkohol dan asam lemak contohnya lemak, minyak, dan *wax*. Lipid majemuk atau disebut juga lipid kompleks merupakan kombinasi lipid dengan molekul lain, contohnya fosfolipid dan glikolipid. Lipid turunan merupakan senyawa yang dihasilkan dari hidrolisis lipid sederhana dan lipid majemuk yang masih memiliki sifat seperti lemak, contohnya steroid dan terpen.



Gambar 1. Klasifikasi Lipid⁴

Asam Lemak

Asam lemak merupakan bagian dari lipid majemuk yang memiliki peran utama pada proses metabolisme. Asam lemak adalah bahan bakar utama untuk metabolisme, komponen esensial untuk semua membran, dan sebagai regulator gen. Asam lemak dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis berdasarkan jumlah atom karbon dan jumlah ikatan rangkapnya, yaitu asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*), asam lemak tidak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid*), dan asam lemak tidak jenuh majemuk (*polyunsaturated fatty acid/PUFA*)⁵. Asam lemak jenuh tidak memiliki ikatan rangkap (contohnya adalah asam stearat) sedangkan asam lemak tidak jenuh memiliki satu atau lebih ikatan rangkap (contohnya asam oleat, n-3 dan n-6 asam linoleat) (Gambar 2).



Gambar 2. Struktur asam lemak⁵. Senyawa ini merupakan asam karboksilik yang tersusun dari rantai panjang hidrokarbon dengan rumus kimia R-COOH atau R-CO₂H dengan struktur yang terdiri dari bagian *head* yang bersifat hidrofilik dan bagian *tail* yang bersifat hidrofobik. (a) Asam lemak jenuh; (b) Asam lemak tidak jenuh.

Reseptor asam lemak jenuh banyak diekspresi pada beberapa sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik yang mengindikasikan peran asam lemak pada aktivitas sistem imun⁶. Asam lemak juga memodulasi beberapa respons imun yang dapat mencegah beberapa gangguan, menurunkan kejadian inflamasi, dan penyakit autoimun. Sebagai contohnya, minyak ikan yang mengandung n-3 PUFA diketahui memiliki efek immunosupresif dengan mekanisme menurunkan proliferasi limfosit, kemotaksis neutrofil, serta sekresi beberapa sitokin seperti IL-1, IL-2 dan TNF³.

EFEK MODULATOR LIPID DAN ASAM LEMAK PADA FUNGSI SEL IMUN

Peran lipid sebagai '*Host Defense*'

Lipid memiliki beberapa kelas yang bersifat immunosupresif sehingga lipid dapat menjadi pertahanan terhadap infeksi. Penelitian telah banyak menemukan efek n-3 PUFA dalam pertahanan terhadap bakteri dan virus. Penelitian menunjukkan bahwa beberapa lipid yang normalnya terdapat pada sel menstimulasi nukleasi aktin di sekitar fagosom dan memicu fusi berikutnya dari fagosom dengan organel endositik pada makrofag yang terinfeksi patogen^{7, 8}. Penelitian tersebut menunjukkan peran lipid dalam meningkatkan kemampuan membunuh patogen. Dilaporkan bahwa efek asam lemak n-3 pada pasien-pasien yang terjangkit *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah meningkatnya jumlah pasien yang bertahan dan penurunan respons inflamasi³.

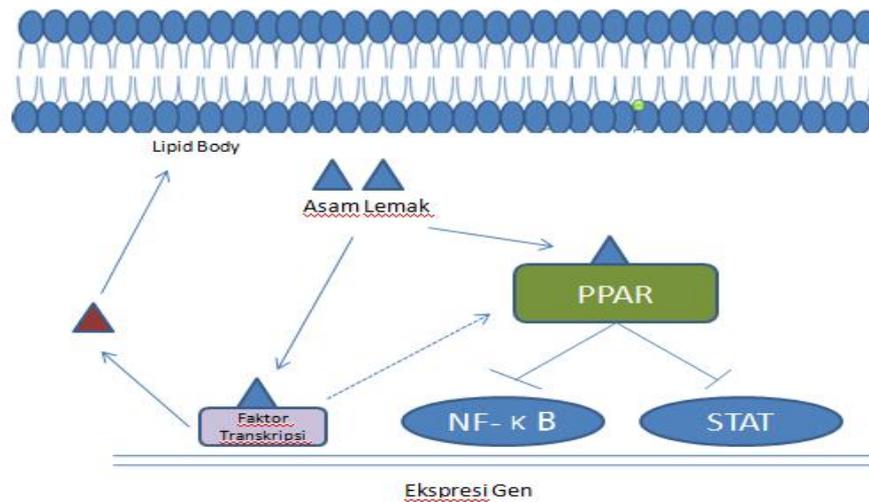
Lipid mengaktivasi sistem imun

Lipid raft merupakan komponen membran plasma yang berperan pada sistem imun. *Lipid raft* merupakan lingkungan mikro pada membran yang tersusun dari *phospholipid bilayer* yang kaya akan asam lemak jenuh, spingolipid, kolesterol, dan protein GPI (*glycosylphosphatidylinositol*) yang berperan dalam jalur intraseluler lipid dan protein⁷. Berbagai macam reseptor dan enzim yang berperan mempertahankan kehidupan sel diketahui berkaitan erat dengan *lipid raft*⁹. *Raft* berfungsi sebagai lokasi sinyal reseptor untuk transduksi sinyal¹⁰. Transduksi sinyal ini akan memfasilitasi migrasi sel, menghubungkan sinyal molekuler, dan berperan pada interaksi sel. Protein di dalam *raft* yang diaktifkan oleh ligan ekstraseluler akan memulai sinyal intraseluler. Aktivasi protein di dalam *raft* oleh ligan ekstraseluler sangat penting untuk transduksi sinyal pada limfosit T dan B. Sebagai contoh, reseptor sel T di dalam *raft* akan berinteraksi dengan *antigen-presenting cell* (APC) dan membentuk '*immunological synapse*'⁷. Hal ini menjadi dasar peran lipid pada aktivasi sel T. Namun peran *raft* pada aktivasi reseptor sel T berbeda antara sel Th1 dan Th2. Pada sel Th1, aktivasi tergantung pada *raft*, sedangkan pada sel Th2 tidak tergantung pada *raft*. Alasan dari perbedaan ini masih belum jelas, tetapi diduga penyebabnya adalah perbedaan komposisi, distribusi, atau kuantitas dari *lipid raft*⁷. Ketika komposisi lipid pada *lipid raft* berubah, struktur dan fluiditas dari membran akan terpengaruh^{9, 10, 11}.

Interaksi lipid dan faktor transkripsi nukleus pada sel imun

Lipid memiliki kerja sama yang baik dengan faktor transkripsi untuk menghasilkan sel-sel imun. Asam lemak meregulasi transkripsi gen yang akan memengaruhi metabolisme, proliferasi, dan kematian sel¹². Salah satu reseptor yang dipengaruhi lipid adalah *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPARs) yang mengaktivasi faktor transkripsi dan terdapat pada berbagai tipe sel dengan fungsi yang berbeda (Gambar 3). PPARs mengikat DNA dan memengaruhi ekspresi gen melalui interaksi dengan faktor transkripsi lain untuk menghambat atau meningkatkan ikatan dengan DNA. PPAR γ dan PPAR α telah diketahui dapat menghambat produksi sitokin sel monositik yang mengindikasikan fungsinya sebagai antiinflamasi. PPAR α merupakan isoform yang predominan diekspresikan pada limfosit T dan B, sedangkan PPAR γ banyak dihasilkan di sel mieloid. Ligan PPAR γ dapat menurunkan produksi interferon- γ (INF- γ) dan IL-2 dan menghambat proliferasi sel T⁷.

Lipid memiliki peran sebagai natural ligan dari PPARs. Beberapa asam lemak bekerja sebagai ligan PPAR dan menjadikannya sebagai sensor metabolik¹³. Suatu penelitian menunjukkan bahwa komponen fosfolipid dari oxLDL (*oxidized low-density lipoprotein*) dapat memicu pembentukan *lipid body* pada makrofag dan sekaligus menjadi dasar bahwa induksi pembentukan *lipid body* oleh komponen tersebut juga mengaktivasi PPARs. Hal ini mendukung peran dari asam lemak sebagai ligan PPARs yang bekerja pada sistem imun⁷.



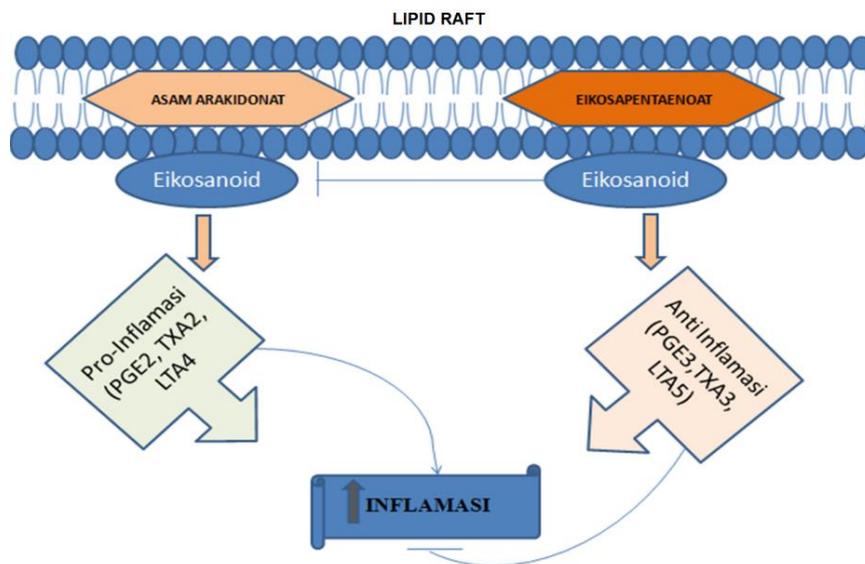
Gambar 3. Jalur lipid dan asam lemak menjaga regulasi sel^{7, 9, 13}

Peran lipid pada reaksi inflamasi sistem imun

Inflamasi merupakan salah satu respons sistem imun terhadap adanya kerusakan jaringan dan reaksi melawan antigen asing. Pada saat terjadi luka pada jaringan, tubuh akan mengaktifkan sistem hemostasis untuk mencegah perdarahan dan memperbaiki kondisi jaringan. Lipid memiliki peran pada proses hemostasis, yaitu menghasilkan eikosanoid untuk agregasi platelet dan pergerakan sel.. Eikosanoid memiliki peran yang besar pada regulasi dan modulasi imun^{3, 12}. Fosfolipid yang menyusun membran plasma melepaskan asam lemak yang akan mengalami degradasi enzimatik sehingga menghasilkan eikosanoid.

Eikosanoid diproduksi oleh asam arakidonat dan asam eikosapentaenoat teroksidasi yang dengan bantuan enzim *cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase* (LOX), diketahui dapat memicu ataupun menghambat proses inflamasi. Eikosanoid yang dihasilkan, tergantung dari prekursornya, akan memengaruhi aktivitas sel imun, apakah memicu inflamasi atau menghambat inflamasi (Gambar 4).

Eikosanoid yang berasal dari asam arakidonat, contohnya adalah prostaglandin E₂ atau leukotrin B₄, berpartisipasi dengan memodulasi proliferasi limfosit, produksi sitokin, dan sitotoksisitas yang memicu inflamasi^{3,6}. Eikosanoid yang dihasilkan oleh asam eikosapentaenoat, contohnya prostaglandin E₃, memiliki efek berlawanan yaitu menghambat proliferasi makrofag dan limfosit^{14, 15}. Hal ini dikarenakan eikosanoid yang diproduksi oleh asam eikosapentaenoat memiliki aktivitas biologis dan efek yang berbeda dibandingkan eikosanoid yang diproduksi oleh asam arakidonat⁴.



Gambar 4. Dual peran asam lemak pada inflamasi^{6, 14, 15}

Pengaruh asam lemak terhadap proliferasi limfosit

Asam lemak memiliki pengaruh terhadap proliferasi dan regulasi aktivitas sel limfosit. Penelitian yang dilakukan pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa asam lemak tidak jenuh dapat mengurangi proliferasi dari sel limfosit. Asam lemak tidak jenuh majemuk, seperti EPA (*eicosapentaenoic acid*) dan DHA

(*docosahexaenoic acid*), menekan respons mitogen limfosit lebih baik dibandingkan asam lemak jenuh. Asam lemak tidak jenuh tunggal, seperti asam oleat, juga berperan dalam proses imunomodulator, tetapi efek regulatornya tidak sekuat asam lemak jenuh majemuk³. Ini menunjukkan bahwa jenis asam lemak memberikan efek regulasi yang berbeda pada sel imun.

Salah satu penelitian pada tikus menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dari efek supresif limfosit asam lemak tidak jenuh pada limpa dan timus. Efek supresif limfosit pada timus lebih rendah dibandingkan limpa¹⁶. Penelitian ini menunjukkan bahwa selain jenis asam lemak, subpopulasi dari limfosit juga memengaruhi efek asam lemak terhadap limfosit.

Penelitian yang lain menyebutkan bahwa konsentrasi asam lemak juga memengaruhi proliferasi dari limfosit. Pada penelitian *ex vivo* ditemukan adanya penurunan proliferasi limfosit yang dipengaruhi asam lemak tidak jenuh jenis n-3 atau n-9 dengan konsentrasi yang tinggi^{3, 11}. Penelitian yang dilakukan pada hewan juga menunjukkan bahwa diet tinggi lemak menurunkan fungsi sel limfosit dibandingkan diet rendah lemak, tetapi hal ini tergantung jenis dan sumber asam lemak¹⁷.

Peran asam lemak terhadap limfosit menjadi dasar aplikasi klinis melalui tatalaksana diet dalam penanganan pasien dengan penyakit autoimun. Penderita artritis reumatoid di negara Mediterania tidak separah di negara-negara lain karena penduduk di sana banyak mengonsumsi minyak ikan dan *olive oil*¹⁸. Minyak ikan yang mengandung n-3 asam lemak tidak jenuh diketahui memiliki efek immunosupresif dengan mekanisme menurunkan proliferasi limfosit, kemotaksis

neutrofil, serta sekresi beberapa sitokin seperti IL-1, IL-2 dan TNF^{3, 11}. Hal ini menunjukkan bahwa asam lemak dapat digunakan untuk menangani penyakit yang disebabkan oleh aktivasi yang berlebihan pada sistem imun.

Pengaruh asam lemak pada produksi sitokin

Peran asam lemak pada proliferasi limfosit memperlihatkan adanya pengaruh asam lemak terhadap produksi sitokin. Hal ini dikarenakan modulasi sitokin oleh asam lemak bertanggung jawab terhadap penurunan proliferasi limfosit pada hewan maupun manusia. Penelitian menyebutkan bahwa efek inhibitor pada asam lemak tidak jenuh jenis n-3 dimediasi oleh penghambatan ekspresi CD25 yang merupakan reseptor IL-2^{3, 19}. Penelitian juga telah mengidentifikasi bahwa *lipid raft* pada membran plasma berperan pada transduksi sinyal IL-2 yang merupakan sitokin penting untuk aktivasi sel T²⁰. Penelitian juga menunjukkan bagaimana trigliserida dan kolesterol mempengaruhi produksi atau sekresi sitokin IL-1 β ²¹.

Sitokin seperti IL-1, IL-2 dan TNF merupakan mediator inflamasi dan asam lemak jenis n-3 adalah substansi yang dapat menurunkan respons proinflamasi yang diinduksi oleh sitokin tersebut. Pemberian asam lemak jenis n-3 seperti pada minyak ikan memperlihatkan penurunan kadar sitokin proinflamasi yang signifikan, tetapi kadar tersebut akan kembali ke jumlah semula jika pemberian dihentikan^{3, 11}. Selain itu, produksi sitokin IL-1 dan TNF- α oleh makrofag pada kasus tumor dapat dihambat dengan pemberian asam lemak jenis n-3 PUFA^{22, 23}.

Aksi asam lemak dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi dipengaruhi oleh populasi sel dan jenis spesies. Meskipun modifikasi sintesis sitokin ini masih belum jelas tetapi mekanisme tersebut dapat dihubungkan dengan

regulasi tingkat transkripsi, yaitu penurunan produksi mRNA sitokin oleh asam lemak tidak jenuh majemuk (PUFA)²⁴.

Tabel 1. Pengaruh asam lemak pada fungsi sistem imun²⁴

Asam Lemak (FA)	Sumber	Target Sel Imun	Fungsi
FA 20:4, FA 20:5, FA 22:6	Endogen, suplemen	Neutrofil	Penempelan pada endothel (CD11a dan CD11b)
FA 18:3 n-3	Suplemen	Makrofag alveolar	Meningkatkan fagositosis dan produksi TNF- α
FA 18:3 n-3	Oral	Sel T	Menekan proliferasi sel T
FA 20:4	Pelepasan asam arakidonat dimediasi PLA2-II (tidak ada metabolisme)	Neutrofil	Meningkatkan ekspresi mac-1 (CD-11b/CD18)
FA 18:0, 18:2, 18:3, 20:4	Endogen	Makrofag dan hepatosit	Aktivator ikatan ligan PPAR- α dan PPAR- γ
FA 18:2 n-6	Sumber makanan	Sel dendritik	Mengurangi infiltrasi nodus limfatikus dan aktivasi sel T
FA 20:5	Sintetis	Sel mast	Meningkatnya IL-10 dan menurunnya IL-12
FA 22:6 n-3	Sintetis	Sel dendritik	Meningkatnya IL-12, berkurangnya IL-6 dan IL-10

Endogen/suplemen - asam lemak ditambahkan pada studi *in vivo* atau memperkaya formulasi uji *in vitro*

Sintetis - asam lemak digunakan pada uji *in vitro*

PLA2 – phospholipase A2

Pengaruh asam lemak terhadap aktivitas sel Natural Killer (NK)

Sel NK merupakan salah satu komponen imunitas bawaan yang berasal dari limfosit dan berperan dalam perlindungan melawan virus, bakteri intraseluler, dan patogen lain yang membahayakan tubuh. Asam lemak dapat memodulasi aktivitas sel NK dengan menurunkan aktivitas sel tersebut. Beberapa penelitian memperlihatkan adanya peningkatan aktivitas sel NK ketika asupan asam lemak menurun. Pada hewan coba, asam lemak n-3 menurunkan aktivitas sel NK dan penelitian yang dilakukan pada manusia dengan menginjeksikan intravena trigliserida atau mengonsumsi minyak ikan yang mengandung EPA (*eicosapentaenoic acid*) juga menurunkan aktivitas sel NK^{3, 18}. Hal ini kemudian dimanfaatkan secara klinis pada transplantasi sumsum tulang dan organ untuk

menurunkan aktivitas sel NK karena sel NK berperan pada penolakan transplantasi tersebut²⁵.

Apoptosis yang dipicu oleh lipid

Klasifikasi lipid yang berbeda-beda menunjukkan aksi yang berbeda. Selain untuk proliferasi sel, lipid juga berperan dalam proses apoptosis. Apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur intrinsik yang diperankan oleh mitokondria dan jalur ekstrinsik yang diinduksi oleh reseptor kematian. Jalur-jalur apoptosis tersebut dapat dipengaruhi oleh metabolisme lipid.

Oksidasi asam lemak dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan akhirnya memicu apoptosis karena peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) pada mitokondria²⁶. Salah satu jenis asam lemak yang memicu apoptosis adalah asam palmitat (asam lemak jenuh) dan asam eikosapentaenoat. Asam palmitat menginduksi kematian sel dengan menghilangkan potensial transmembran mitokondria yang menjadi pemicu apoptosis nukleus³. Lipid pada membran plasma juga dapat menginduksi apoptosis. Adanya gangguan pada *raft* di membran plasma akan menghambat Akt dan mengaktivasi *membrane death receptors* (seperti Fas dan TRAIL) yang menyebabkan peningkatan sensitivitas untuk stimulasi apoptosis²⁷. Meskipun efek lipid sebagai pemicu apoptosis telah terbukti, namun mekanisme maupun jenis lipid yang menginduksi apoptosis masih terus perlu dikaji lebih dalam karena jalur pensinyalan yang berbeda-beda.

KESIMPULAN

Lipid adalah biomolekul yang berupa senyawa yang tersusun atas karbon, oksigen, dan hidrogen serta memiliki sifat larut dalam larutan non polar. Salah satu komponen penyusun penting lipid adalah asam lemak. Lipid dan asam lemak berperan penting dalam menjaga homeostasis tubuh, khususnya dalam regulasi sistem imun. Berbagai jenis lipid memberikan efek yang berbeda pada sistem imun. Lipid berperan sebagai penyedia energi, menyusun komponen membran plasma, mediator interseluler, dan berperan di tingkat intraseluler untuk stimulus ekstraseluler.

Peran dari lipid ini akan memodifikasi parameter sistem imun yaitu proliferasi sel limfosit, produksi sitokin, aktivitas sel NK, serta fagositosis. Lipid dapat memicu ataupun menghambat inflamasi tergantung jenisnya. Lipid juga berperan dalam *host defense* serta menginduksi apoptosis. Namun mekanisme detailnya masih memerlukan kajian yang lebih mendalam lagi.

Modulasi sistem imun oleh lipid dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti konsentrasi dan jenis asam lemak, tipe sel, spesies, dan lain-lain. Faktor-faktor yang memengaruhi modulasi lipid pada sistem imun tersebut dapat dijadikan panduan untuk pemanfaatan lipid dalam menjaga aktivitas kekebalan tubuh. Pemanfaatan jenis asam lemak sebagai terapi tambahan telah dilakukan. Meskipun begitu, perlu dikaji lebih lanjut jenis asam lemak lainnya yang bermanfaat untuk tubuh manusia, khususnya dalam sistem imun.

Conflict of Interest

All authors declare that have no conflict of interests with respect to this study.

Acknowledgements

The authors would like to thank Fajar Dwi Astarini and Andika Dhamarjati who have assisted in layout and illustration of this review article.

DAFTAR PUSTAKA

1. Claria J. Regulation of cell proliferation and apoptosis by bioactive lipid mediators. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2006;1(3):369-82.
2. Cabral G. Lipids as bioeffectors in the immune system. *Life Sciences*. 2005;77(14):1699-710.
3. Pablo D, Cienfuegos A. Modulatory effect of dietary lipids on immune system function. *Immunology and Cell Biology*. 2000;78(1):31-9.
4. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry* 13th Ed. New York: McGraw Hill Companies , Inc; 2015.
5. Landowne D. *Cell Physiology* 1st Ed. New York: McGraw Hill Companies, Inc; 2006.
6. Curto A, Milligan G. Metabolism meets immunity: The role of fatty acid receptor in the immune system. *Biochemical Pharmacology*. 2016;114(2016):3-13.
7. Yaqoob P. Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. *Trends in Immunology*. 2003;24(12):639-45.
8. Anes E, Kuhnel MP, Bos E, Moniz PJ, Habermann A, Griffiths G. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Nature Cell Biology*. 2003;5:793-802.
9. Gniadecki R, Poumay Y. Lipid rafts and keratinocyte apoptosis: Regulation via death receptors and akt. *The Open Dermatology Journal*. 2009;3:163-5.
10. Wang X, Kulka M. N-3 polyunsaturated fatty acids and mast cell activation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;97(5):859-71.
11. Jump DB. The biochemistry of N-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(11):8755-8.
12. Rustan C, Drevon C. F, *Fatty Acids: Structures and Properties*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
13. Szeles L, Torocsik D, Nagy L. PPAR γ in immunity and inflammation : cell types and diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2007; 1771(8):1014-1030.
14. Flock M, Rogers C, Prabhu K, Kris-Etherton P. Immunometabolic role of long-chain omega-3 fatty acids in obesity-induced inflammation. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2013;29(6):431-45.
15. Calder P. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355-74.

16. Yaqoob P, Newsholme E, Calder P. The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunology*. 1994;82(4):603-10.
17. Calder P, Yaqoob P, Thies F, Wallace F, Miles A. Fatty acids and lymphocyte function. *British Journal of Nutrition*. 2002;87(1):31-48.
18. Pattinson D, Symmons D, Young A. Does diet have a role in the etiology of rheumatoid arthritis. *The Proceedings of The Nutrition Society*. 2004;63(1):137-43.
19. Soyland E, Lea T, Sandstad B, Drevon A. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in man decreases expression of the interleukin-2 receptor (CD25) on mitogen-stimulated lymphocytes from patients with inflammatory skin diseases. *European Journal of Clinical Investigation*. 1994;24(4):236-42.
20. Rao R, Logan B, Forrest K, Roszman T, Goebel J. Lipid rafts in cytokine signaling. *Cytokine & Growth Factor Review*. 2004;15(2-3):103-10.
21. Persson J, Nilsson J, Lindholm M. Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages. *Lipids in Health and Diseases*. 2006;5:17.
22. Kim JY, Hickner RC, Cortright RL, Dohm GL, Houmard JA. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2000;279:1039-1044.
23. Calviello G, Su H, Weylandt K, Fasano E, Serini S, Cittadini A. Experimental evidence of {omega}-3 polyunsaturated fatty acid modulation of inflammatory cytokines and bioactive lipid mediators: Their potential role in inflammatory, neurodegenerative, and neoplastic diseases. *BioMed Research International*. 2013;2013:743171.
24. Kumar NG, Contaifer D, Madurantakam P, Carbone S, Price ET, Tassell BV, Brophy DF, Wijesinghe DS. Dietary Bioactive Fatty Acids as Modulators of Immune Function: Implications on Human Health. *Nutrients*. 2019;11(12):2974-2989.
25. Thies F. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n3 or n6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(3):539-48.
26. Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *International Journal of Molecular Science*. 2015;16(1):924-49.
27. Gniadecki R, Poumay Y. Lipid rafts and keratinocyte apoptosis: Regulation via death receptors and akt. *The Open Dermatology Journal*. 2009;3:163-5.