



SISTEM IMUNITAS ALAMIAH DAN SISTEM IMUNITAS ADAPTIF

Natural Immunity System and Adaptive Immunity System

Dian Rahadianti¹, Herlinawati²

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar, Mataram, Indonesia

E-mail : dianrahadianti1908@gmail.com

Abstract

The immune system is a collection of immune cells found in the blood and lymph fluid, in tissues and organs that work together to protect the body against attack by foreign substances, such as microbes (bacteria, fungi, and parasites), viruses, cancer cells, and toxins. The immune system is very complex, which can recognize and remember millions of different foreign substances. Immunity or resistance to infection is obtained from the activity and intact function of two closely related systems, namely the innate immune system and the acquired immune system (adaptive immune system). Exterior defenses, such as skin and mucous membranes, phagocytic leukocytes and serum proteins are elements of the innate immune system, which act nonspecifically against foreign substances or cells without having to recognize a specific identity. The adaptive immune system differs from the innate immune system, depending on the specific recognition by lymphocytes of foreign substances or cells. Understanding the functional interactions between the innate and adaptive immune systems is very important in future disease investigations and therapeutics.

Keywords: *adaptive immunity, innate immunity, microbial, nonspecific, specific*

Abstrak

Sistem imun adalah kumpulan sel imun yang ditemukan pada darah dan cairan limfe, dalam jaringan serta organ yang bekerjasama melindungi tubuh terhadap serangan substansi asing, seperti mikroba (bakteri, fungi, and parasit), virus, sel kanker, dan toksin. Sistem imun sangat kompleks, yang dapat mengenali dan mengingat jutaan substansi asing yang berbeda. Imunitas atau resistensi terhadap infeksi diperoleh dari aktivitas dan fungsi yang intak dari dua sistem yang saling terkait erat, yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun didapat (sistem imun adaptif). Pertahanan eksterior, seperti kulit dan membran mukosa, leukosit fagositik dan protein serum termasuk dalam elemen sistem imun bawaan, yang bekerja secara nonspesifik terhadap substansi asing atau sel tanpa harus mengenali identitas spesifik. Sistem imun adaptif berbeda dengan sistem imun bawaan, bergantung pada pengenalan spesifik oleh limfosit terhadap substansi atau sel asing. Pemahaman adanya interaksi fungsional antara sistem imunitas bawaan dan adaptif sangat penting dalam investigasi penyakit dan terapeutik di masa depan.

Kata Kunci: *imun adaptif, imunitas alamiah, mikroba, nonspesifik, spesifik*

PENDAHULUAN

Sistem imunitas diklasifikasikan menjadi sistem imunitas alamiah atau imunitas bawaan dan imunitas adaptif atau imunitas didapat. Imunitas bawaan menggambarkan pertahanan lini pertama terhadap patogen yang tidak bergantung pada antigen atau nonspesifik. Mekanisme pertahanan ini terjadi segera atau dalam hitungan jam setelah antigen masuk. Respon imun bawaan ini tidak memiliki memori imunologik sehingga tidak mampu mengenali patogen yang sama pada pemaparan selanjutnya. Imunitas adaptif berbeda dengan imunitas

bawaan, bergantung antigen dan spesifik antigen, sehingga terdapat suatu keterlambatan respon saat terpapar antigen dengan respon maksimal. Karakteristik utama imunitas adaptif adalah kapasitas memori sehingga mampu memberikan respon imun yang lebih cepat dan efisien pada paparan antigen berikutnya. imunitas bawaan dan adaptif merupakan saling melengkapi sehingga defek pada salah satu sistem menyebabkan kerentanan host terhadap serangan pathogen (Warrington dkk, 2011).

Sel efektor imun terdiri dari leukosit dan sel-sel jaringan yang berasal dari leukosit. Dua cara dalam mencegah penyakit dari semua sel-sel ini, pertama, dengan merusak bakteri atau virus yang menginvasi melalui fagositosis dan kedua, dengan cara membentuk antibodi dan limfosit yang tersensitisasi (Guyton & Hall, 2021).

Darah merupakan jalur sel prekursor yang nantinya berkembang menjadi sel imun dalam jaringan. Leukosit yang bersirkulasi dapat diklasifikasikan menjadi 2 kelompok yaitu sel mieloid dan sel limfoid. Sel mieloid meliputi granulosit (leukosit polimorfonuklear, PMN), yang terdiri dari neutrofil, eosinofil dan basofil serta monosit. Sel limfoid meliputi beberapa tipe sel limfosit, terdiri dari limfosit B (sel B), limfosit T (sel T), *natural killer* (NK) *cells*, dan sel plasma (Widmaier dkk, 2019). Semua sel ini akan memperkuat respon imun dalam jaringan setelah migrasi ekstrasvaskular, seperti makrofag (berasal dari monosit) dan sel mast (dihubungkan dengan basofil). Semua sel ini bekerja sama memberikan perlindungan tubuh yang kuat terhadap tumor, dan infeksi virus, bakteri, dan parasite (Guyton & Hall, 2021).

Makrofag merupakan sel imun yang ditemukan di semua organ dan jaringan dengan struktur yang bervariasi. Makrofag yang berasal dari monosit berperan dalam salah satu fungsi fagositosis partikel dan patogen (bentuk endositosis yaitu sel menelan dan umumnya merusak bahan partikel). Makrofag banyak ditemukan pada beberapa epitel yang kontak langsung dengan lingkungan eksternal, seperti kulit dan permukaan internal traktus respiratorius dan digestif. Populasi sel lainnya yang bukan termasuk makrofag tetapi memiliki fungsi seperti makrofag seperti fagositosis yaitu sel dendritik. Sel ini memiliki pemanjangan membran plasma pada tahap tertentu dalam siklus hidupnya, motilitas tinggi dan tersebar pada hampir semua jaringan. Sel dendritik akan memfagositosis patogen setelah teraktivasi dan bermigrasi ke organ limfoid sekunder melalui pembuluh limfatik dan amengaktifkan sel T (Widmaier dkk, 2019).

Sel mast juga ditemukan pada jaringan ikat, khususnya di bawah permukaan epitel. Sel ini berasal dari diferensiasi unik dari sel di sumsum tulang yang kemudian melalui darah masuk ke jaringan. Ciri utama sel ini mengandung vesikel sitosol yang berukuran sangat besar mengandung seperti histamin sebagai mediator kimiawi yang bekerja lokal.

SISTEM IMUNITAS BAWAAN

Imunitas bawaan terdiri dari mekanisme mekanik sebagai lini pertama dan substansi antimikroba, fagosit, sel NK, dan respon inflamasi sebagai respon lini kedua (Tate, 2012; Tortora & Derrickson, 2014).

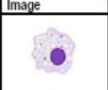




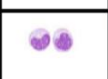
Pertahanan Lini Pertama: Kulit dan Membran Mukosa

Mekanisme mekanik/fisik mencegah masuknya mikroorganisme dan substansi kimiawi ke dalam tubuh melalui 2 cara: (1) Kulit dan membran mukosa sebagai

barier dan (2) Aliran air mata, saliva dan urin membersihkan patogen yang masuk (Kobayashi,dkk ,2019; Tate, 2012)

Kulit dan membran mukosa memberikan fungsi barier fisik dan kimiawi sebagai pertahanan lini pertama yang mencegah patogen dan substansi asing masuk ke dalam tubuh menyebabkan penyakit. Lapisan sel kertain yang tersusun rapat dan pengelupasan/pergantian sel epidermal memberikan fungsi barier fisik tempat masuknya mikroba. Lapisan epitel yang melapisi kavitas tubuh pada membran mukosa akan mensekresikam cairan mukus yang sedikit kental dan dapat memerangkap banyak mikroba dan substansi asing. Membran mukosa hidung memliki rambut/bulu hidung yang dilapisi mukus untuk memerangkap dan menyaring mikroba, debu, polutan dari udara yang diinspirasi. Silia, penonjolan seperti rambut pada permukaan sel epitel yang dimiliki membran mukosa saluran pernapasan atas juga berperan mendorong keluar debu dan mikroba yang terperangkap mukus ke arah tenggorokan. Pergerakan mukus akan dipercepat dengan proses batuk dan bersin, sedangkan mukus yang tertelan akan dihancurkan oleh asam lambung (Riera dkk, 2016; Tortora & Derrickson, 2014).

Tabel 1. Karakteristik Sel Imun

Cell	Image	% in adults	Nucleus	Functions
Macrophage*		Varies	Varies	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytosis • Antigen presentation to T cells
Neutrophil		40-75%	Multi-lobed	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytosis • Degranulation (discharge of contents of a cell)
Eosinophil		1-6%	Bi-lobed	<ul style="list-style-type: none"> • Degranulation • Release of enzymes, growth factors, cytokines
Basophil		< 1%	Bi- or tri-lobed	<ul style="list-style-type: none"> • Degranulation • Release of histamine, enzymes, cytokines
Lymphocytes (T cells)		20-40%	Deeply staining, eccentric	<ul style="list-style-type: none"> • T helper (Th) cells (CD4+); immune response mediators • Cytotoxic T cells (CD8+); cell destruction
Monocyte		2-6%	Kidney shaped	Differentiate into macrophages and dendritic cells to elicit an immune response

(Warrington dkk, 2011)

Pertahanan Lini Kedua: Pertahanan internal

Patogen akan berhadapan dengan pertahanan lini kedua jika bisa melewati barier fisik meliputi substansi antimikroba internal, fagosit, sel NK, inflamasi dan demam.

Substansi Antimikroba

Terdapat 4 jenis substansi antimikroba utama yang mencegah pertumbuhan mikroba seperti interferon, komplemen, *iron-binding proteins*, dan protein antimikroba. Interferon diproduksi oleh limfosit, makrofag dan fibroblas yang diinfeksi virus, yang akan berdifusi ke sel tetangga yang tidak terinfeksi untuk menginduksi sintesis protein antivirus dalam rangka mengganggu replikasi virus. Berbagai infeksi oleh jenis virus yang berbeda dapat dilawan oleh interferon.

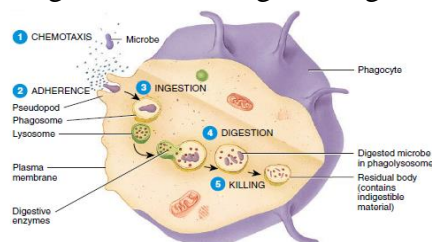
Sistem komplemen terdiri dari kumpulan protein inaktif dalam plasma darah dan membran plasma yang menyebabkan sitolisis mikroba, mendorong proses

fagositosis dan dalam berkontribusi pada prosen inflamasi. Protein pengikat besi (*iron-binding protein*) menghambat pertumbuhan bakteri tertentu dengan cara mengurangi ketersediaan besi. Contohnya, transferrin (darah dan cairan jaringan), laktoferrin (susu, saliva, dan mukus), ferritin (hepar, limpa, sumsum tulang) dan hemoglobin. Protein antimikroba merupakan peptida pendek dengan aktivitas antimikroba spektrum luas, seperti dermisidin (diproduksi kelenjar keringat), defensin dan katelidin (diproduksi oleh neutrofil, makrofag, dan epitheli), dan thrombosidin (diproduksi trombosit). Protein antimikroba dapat merekrut sel dendritik dan sel mast pada respon imun (Tortora & Derrickson, 2014).

Fagosit dan sel NK

Sel khusus yang berperan dalam proses fagositosis disebut fagosit, yang terdiri dari 2 sel utama yaitu neutrofil dan makrofag. Sel ini akan migrasi ke area infeksi. Makrofag berasal dari monosit yang membesar dan berkembang menjadi aktif dalam hal fagositosis disebut makrofag pengembara. Hal ini berbeda dengan makrofak yang terfiksasi di jaringan spesifik seperti histiosit (jaringan ikat), sel retikuloendotelial *stelite* atau sel Kupfer di hepar, makrofag alveolar di paru, sel mikroglia di sistem saraf dan makrofag jaringan di limpa, limfonodi dan sumsum tulang (Tortora & Derrickson, 2014). Proses fagositosis dapat dibagi menjadi 5 tahap yaitu kemotaksis, *adherence*, *ingestion*, *digestion*, dan *killing*. Pergerakan fagosit ke tempat infeksi yang distimulasi secara kimiawi disebut kemotaksis. Tahapan ini dapat disebabkan oleh mediator kimiawi yang dilepaskan mikroba, leukosit, sel jaringan yang rusak atau protein komplemen yang aktif. Tahapan *adherence*, yaitu pelekatan fagosit ke mikroba atau benda asing. Tahapan ini dapat diperkuat oleh ikatan komplemen dengan patogen. Tahap ketiga yaitu pembentukan penonjolan membran plasma fagosit (*pseudopodia*) yang akan menelan mikroba membentuk fagosom. Fagosom akan bergabung dengan lisosom dalam sitoplasma membentuk struktur fagolisosom yang lebih besar yang akan mencerna dinding sel mikroba oleh lisozim dan enzim lainnya yang mencerna karbohidrat, protein, lipid dan asam nukleat. Fagosit juga membentuk oksidan letal seperti anion superoksid, anion hiperklorit, hidrogen peroksida (H_2O_2). Semua ini akhirnya akan membunuh mikroba (Tate, 2012).

Sel NK merupakan 15% dari jumlah total limfosit dalam darah, yang mengenali sel tumor dan sel yang terinfeksi virus secara umum, sehingga tidak memberikan respon memori dan diklasifikasikan ke dalam imunitas bawaan. Mekanisme sel NK membunuh sel target dengan melepaskan granul mengandung substansi toksik seperti perforin dan granzyme (Abel dkk, 2018). Perforin diinsersikan ke dalam membran, sehingga cairan ekstraselular mengalir ke dalam sel target dan sel membengkak atau sitolisis. Granzime merupakan enzim yang mencerna protein dan menginduksi sel target mengalami apoptosis (Tortora & Derrickson, 2014).



Gambar. 1. Fase fagositosis.
(Tortora & Derrickson, 2014)

Respon Inflamasi

Hampir semua respon inflamasi yang melibatkan sel-sel dan substansi kimiawi yang telah dijelaskan sebelumnya, memiliki kemiripan, meskipun terdapat beberapa variasi pada proses rinciannya, bergantung intensitas respon dan tipe injuri. Respon inflamasi disini akan menggambarkan infeksi bakteri atau jaringan yang rusak dengan pelepasan mediator kimiawi seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, komplemen, dan kinin. Mediator kimiawi ini akan memberikan pengaruh seperti: (1) vasodilatasi meningkatkan aliran darah, yang membawa fagosit dan leukosit lainnya ke area infeksi; (2) kemotaksis fagosit, masuk ke jaringan; dan (3) meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga fibrinogen dan komplemen masuk ke jaringan dari darah. Fibrin terbentuk dari konversi fibrinogen, yang mengisolasi infeksi dengan membentuk dinding di area infeksi. Komplemen selanjutnya meningkatkan respon inflamasi dan menarik fagosit tambahan. Proses ini terus berlangsung hingga bakteri dihancurkan. Fagosit kemudian membuang mikroorganisme dan jaringan yang rusak akan mengalami perbaikan (Tate, 2012).

SISTEM IMUN ADAPTIF

Imunitas bawaan yang tidak efektif mengeliminasi agen infeksi akan dilanjutkan dengan pembentukan imunitas adaptif. Fungsi utama respon imun adaptif adalah pengenalan spesifik antigen “*non-self*” dan antigen “*self*”, menghasilkan jalur efektor imunologik spesifik; dan pembentukan memori imunologik. Sel yang terlibat pada sistem imun adaptif yaitu, sel T yang diaktifkan melalui aksi *antigen presenting cells* (APCs), dan sel B (Warrington dkk, 2011).

Ada dua tipe imunitas adaptif yaitu imunitas seluler dan imunitas humoral. Sel T bertanggungjawab dalam pembentukan imunitas seluler dan sel B pada imunitas humoral.

Limfosit T dan Limfosit B

Semua sel darah termasuk limfosit T berasal dari sel stem pada sumsum tulang. Beberapa membentuk *pre-T cells*, yang bermigrasi melalui darah ke timus, membelah dan diproses.⁴ Sel stem lainnya membentuk *pre-B cells*, yang mengalami pemrosesan di sumsum tulang membentuk sel B. proses seleksi positif menghasilkan *pre-B* dan *pre-T cells* yang mampu memberikan respon imun. Proses seleksi negatif akan mengeliminasi atau mensupresi limfosit terhadap antigen “*self*”, sehingga mencegah rusaknya sel sendiri (Tate, 2012).

Sel T dibentuk di timus selama periode sesaat sebelum lahir hingga beberapa bulan setelah lahir. Timosin, suatu hormon yang dihasilkan timus mempercepat proliferasi dan pengaktifan limfosit di timus dan juga meningkatkan aktivitas limfosit pada jaringan limfoid. Selama pembentukan, sel T akan mengalami transformasi membentuk: (1) sel Th atau sel CD4 karena adanya molekul CD4 pada permukaan membran sel; (2) sel T sitotoksik atau sel CD8; (3) sel supresor T; (4) sel T memori. Semua tipe sel T akan meninggalkan timus setelah transformasi dan disimpan di limfonodi, limpa, sumsum tulang dan saluran gastrointestinal (Sembulingan & Sembulingan, 2012).

Pemrosesan sel B terjadi di hepar pada masa fetus dan sumsum tulang setelah lahir. Terdapat 2 tipe sel B setelah pemrosesan: sel plasma dan sel memori.

Antigen dan Reseptor Antigen

Ada dua karakteristik penting antigen yaitu, imunogenisitas, kemampuan membangkitkan respon imun (baik dengan stimulasi produksi antibodi spesifik, proliferasi sel T atau keduanya) dan reaktivitas, kemampuan antigen beraksi spesifik dengan antibodi atau sel. Antigen bisa meliputi seluruh atau bagian mikroba, komponen kimiawi struktur bakteri, komponen kimiawi nonmikroba (putih telur, pollen, jaringan atau organ transplantasi). Bagian kecil tertentu dari molekul antigen yang besar dapat mencetuskan respon imun yang disebut epitope atau *antigenic determinants* (Tortora & Derrickson, 2014).

Antigen yang terhindar dari imunitas bawaan akan melewati 3 jalur ke jaringan limfatik: (1) hampir semua antigen yang mengalir dalam darah terperangkap di limpa; (2) Antigen yang menembus pertahanan kulit masuk ke pembuluh limfatik dan terperangkap di limfonodi; (3) Antigen yang menembus membran mukosa akan terperangkap oleh *mucosa-associated lymphatic tissue* (MALT) (Tortora & Derrickson, 2014).

Presentasi Antigen

Sel dendritik di limfonodi dan limpa dan sel langerhan di kulit, makrofag dan sel B merupakan APC. Produk polipeptida dari pencernaan antigen dalam APC akan dipasangkan dengan protein *major histocompatibility complex* (MHC) dan dipresentasikan pada permukaan sel. Ada dua kelas MHC, yaitu MHC kelas I yang ditemukan pada sel berinti dan MHC kelas II pada APC dan sel T yang teraktivasi (Barret dkk, 2019).

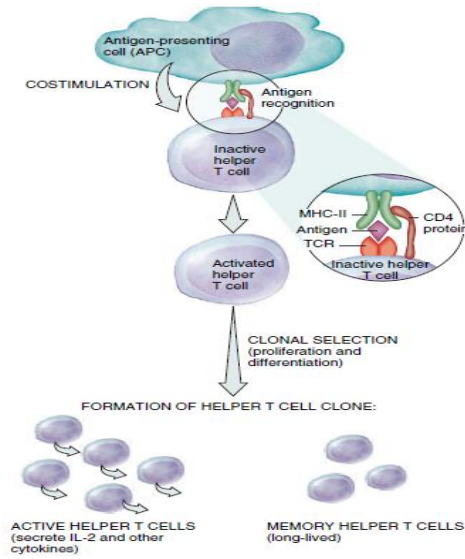
Reseptor sel T

Kompleks peptida-protein MHC pada permukaan APC akan berikatan pada sel T. Ikatan ini diperankan oleh reseptor sel T (TCR) yang terdiri dari subunit α dan β membentuk heterodimer yang mengenali protein MHC dan fragmen antigen. CD8 pada permukaan sel T sitotoksik yang berikatan dengan protein MHC-I dan CD4 pada permukaan sel Th berikatan pada protein MHC-II. Ikatan ini memfasilitasi pengikatan protein MHC ke reseptor sel T dan membantu perkembangan limfosit (Shepherd & McLaren, 2020).

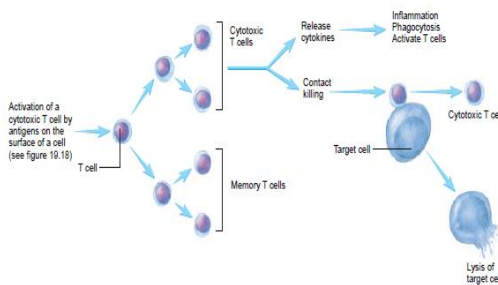
Imunitas Seluler atau *Cell-mediated Immunity* (CMI)

Respon CMI diawali dengan pengaktifan sejumlah kecil sel T oleh antigen spesifik yang diikuti oleh seleksi klonal sel T (proses proliferasi dan diferensiasi sel T) membentuk sel klonal yang dapat mengenali antigen yang sama seperti limfosit asal. Beberapa sel T akan menjadi sel T efektor yang mengeliminasi patogen, sedangkan lainnya menjadi sel memori (Tortora & Derrickson, 2014). Pengaktifan sel T membutuhkan 2 sinyal yaitu sinyal pertama pengenalan antigen oleh TCR dengan protein CD4 or CD8, sinyal kedua, proses kostimulasi seperti IL-2.

Imunitas seluler merupakan fungsi dari sel T sitotoksik dan paling efektif terhadap mikroorganisme yang hidup dalam sel. Sel T sitotoksik memiliki 2 efek utama yaitu melisis sel dan memproduksi sitokin. Sel yang terinfeksi virus yang memiliki antigen virus, sel tumor yang memiliki antigen tumor dan jaringan transplantasi memiliki antigen asing pada permukaannya akan menstimulasi aktivitas sel T sitotoksik. Pengaktifan sel T sitotoksik akan diikuti pelepasan molekul kimiawi yang sama dengan sel NK yaitu seperti perforin dan granzime yang akhirnya menginduksi sel mengalami lisis.



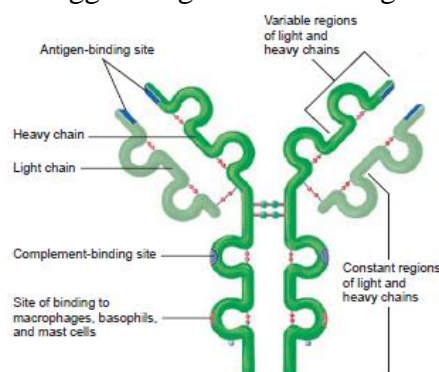
Gambar. 2. Pengaktifan dan seleksi klonal sel T. (Tortora & Derrickson, 2014)



Gambar 3. Pengaktifan sel T sitotoksik (Tate, 2012).

Imunitas Humoral atau *Antibody-Mediated Immunity*

Pengaktifan sel B oleh antigen akan marangsang sel B menghasilkan antibodi. Antibodi berikatan dengan antigen dan melalui beberapa mekanisme dalam merusak antigen. Effects of Antibodi bekerja melawan antigen secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung terjadi dengan ikatan antibodi tunggal dengan antigen sehingga menginaktifkan antigen.



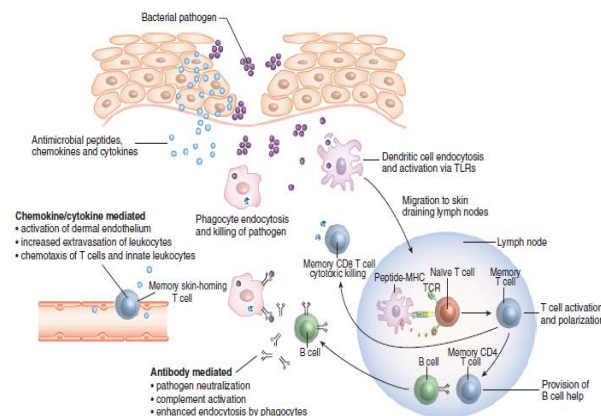
Gambar 4. Struktur Antibodi (Tate, 2012).

Efektivitas antibodi hampir semua merupakan efek tidak langsung dari pengikatan regio variabel dengan antigen, dan regio konstan yang mengaktifkan

mekanisme lain. Contohnya regia konstan dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik yang akhirnya menstimulasi inflamasi. Selain itu, makrofag dapat berikatan dengan regio konstan antibodi dan memfagositosis antibodi dan antigen.

Interaksi Sistem Imun bawaan dan Sitem Imun Adaptif

Sistem imun adaptif memiliki kelebihan akan fleksibilitas dan memori imunologik tetapi sangat bergantung pada elemen penyusun imunitas bawaan. Interaksi yang tepat antara sistem imun bawaan dan adaptif akan membentuk suatu pengenalan dan eliminasi patogen yang efisien, dan sebaliknya akan membentuk respon imunologik yang berbahaya seperti alergi, autoimun dan rejeksi alograft.



Gambar 5. Interaksi sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif (Clark & Kupper, 2005).

Sistem imun bawaan yang mengenali infeksi mikroba dapat menghasilkan respon imun segera dan membentuk imunitas adaptif melalui deteksi dan respon cepat dari berbagai jenis patogen melalui beberapa sistem rekognisi. Sistem ini menentukan lokasi mikroba, viabilitas, replikasi dan patogenisitas. Hal ini memberikan gambaran pengontrolan sistem imun bawaan terhadap imunitas adaptif (Iwasaki & Medzhitov, R., 2015).

Pemahaman dan perkembangan penelitian dalam bidang imunologi memberikan harapan dalam berbagai penyakit, terutama kanker yang hingga saat ini masih sulit ditangani. Meskipun imunoterapi kanker telah menunjukkan harapan yang signifikan di masa depan, masih menyisakan banyak kesulitan dalam heterogenitas tumor, regulasi mikroba dan lain-lain (Sayour & Mitchell, 2015). Hubungan atau interaksi imunitas bawaan dan adaptif dibutuhkan dalam mempolarisasikan imunitas spesifik yang berkelanjutan, sehingga vaksin kanker dapat dijadikan sebagai tumpuan yang penting dalam menginisiasi imunitas bawaan sementara membentuk imunitas adaptif.

KESIMPULAN

Imunitas bawaan diperkaya oleh struktur dan sel pada permukaan barrier tubuh manusia, dengan cepat merespons rangsangan yang berasal dari inang atau mikroba. Imunitas bawaan juga memiliki peran kompleks dalam mempengaruhi secara langsung respon imun adaptif dalam konteks homeostasis, infeksi atau



peradangan. Imunitas adaptif juga secara timbal balik mempengaruhi sel pada system imun bawaan, menunjukkan bahwa interaksi ini merupakan penentu penting dari respons imun dalam jaringan tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Abel, A. M., Yang, C., Thakar, M. S., & Malarkannan, S. (2018). Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Frontiers in immunology*, 9, 1869.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H. (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology. 26th ed.* McGraw-Hill Medical, New York.
- Clark, R., and Kupper, T. (2005). Old Meets New: The Interaction Between Innate and Adaptive Immunity. *Journal of Investigative Dermatology*, 125, 629–637.
- Guyton, A.C., and Hall, J.E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed.* Elsevier: Philadelphia.
- Iwasaki, A., and Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16 (4), 343-353.
- Kobayashi, T., Naik, S., & Nagao, K. (2019). Choreographing Immunity in the Skin Epithelial Barrier. *Immunity*, 50(3), 552–565.
- Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D., & Castillo Ferrer, C. (2016). Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*, 148(2), 125–139.
- Sayour, E.J., and Mitchell, D.A. (2015). Manipulation of Innate and Adaptive Immunity through Cancer Vaccines. *Journal of Immunology Research* 2017, ID 3145742.
- Sembulingan, K., and Sembulingan, P. (2012). *Essentials of Medical Physiology. 6th ed.* Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi.
- Shepherd, F. R., & McLaren, J. E. (2020). T Cell Immunity to Bacterial Pathogens: Mechanisms of Immune Control and Bacterial Evasion. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6144.
- Tate, P. (2012). *Seeley's Principles of Anatomy & Physiology 2nd ed.* McGraw-Hill, New York.
- Tortora, G.J., and Derrickson, B. (2014). *Principles of Anatomy & Physiology. 14th ed.* Wiley, Hooboken.
- Warrington, R., Watson, W., Kim, H.L., Antonetti, F.R. (2011). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clinical Immunology*, 7(Suppl 1),S1.
- Widmaier, E., Raff, H., Strang, K. (2019). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function 15th ed.* McGraw-Hill, Boston.

