Hubungan Antara ekspresi Limfosit T CD4+ dengen Gambaran klinis pada Pasien Limfadenitis Tuberkulosis

by Eka Yudha Rahman

Submission date: 11-Jun-2020 03:47PM (UTC+0700)

Submission ID: 1341811172

File name: dengen_Gambaran_klinis_pada_Pasien_Limfadenitis_Tuberkulosis.pdf (187.84K)

Word count: 2446

Character count: 14516

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LIMFOSIT T CD4⁺ DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN LIMFADENITIS TUBERKULOSA

Eka Yudha Rahman[1], Soesanto Tjokrosonto[2], Harijadi[3]

[1]Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru
[2]Program Studi Ilmu Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
[3]Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Di Indonesia dengan insidensi tuberkulosis yang tinggi, kasus limfadenitis TB adalah salah satu penyebab tersering limfadenopati dan ini adalah bentuk paling umum dari TB ekstra paru. Umumnya pemahaman terhadap sel T yang terlibat dalam imunitas protektif anti-*M.tuberculosis* berdasarkan bukti dari penelitian tuberkulosis pada *mice*. Peran sel T CD4⁺ dalam gambaran klinis tuberkulosis pada manusia masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara ekspresi CD4⁺ dengan gambaran klinis limfadenitis TB. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional study*. Subjek penelitian yaitu kasus limfadenitis TB yang masuk ke Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Sardjito dari tahun 2002 sampai 2003. Besar sampel adalah 25. Kasus limfadenitis TB dicari rekam medik dan blok parafinnya di Instalasi PA RSU Sardjito, dilakukan pengecatan imunohistokimia untuk blok parafin dengan primer antibodi monoklonal anti CD4, dengan metode s*treptavidin-biotin complex* dan kromogen DAB. Dilakukan penghitungan limfosit yang mengekspresikan CD4⁺. Analisa hasil penelitian dengan uji *chi-square*, dilanjutkan dengan uji koefisien kontingensi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa: 1. umumnya ekspresi CD4⁺ pada limfadenitis TB adalah kategori rendah sampai sedang; 2. terdapat hubungan bermakna antara ekspresi CD4⁺ dengan adanya demam (p=0,027).

Kata-kata kunci: ekspresi CD4⁺, gambaran klinis, limfadenitis tuberkulosa

CORELATION BETWEEN EXPRESSION OF LYMPHOCYTE T CD4+ WITH THE CLINICAL FEATURES OF TUBERCULUOS LYMPHADENITIS PATIENTS

Eka Yudha Rahman[1], Soesanto Tjokrosonto[2], Harijadi[3]

[1]Department of Patology Anatomy Faculty of Medicine Lambung Mangkurat University Banjarbaru
[2]Tropical of Medicine Gadjah Mada University Yogyakarta
[3]Department of Patology Anatomy Faculty of Medicine Gajah Mada University Yogyakarta

ABSTRACT

In Indonesian with high incidence of tuberculosis, tuberculosa lymphadenitis is the most common that cause lymphadenopathy and it is the most common type of extrapulmonary tuberculosis. Our knowledge of the T cells involved in protective anti-*mycobacterium* tuberculosis immunity based on evidence from studies of tuberculosis in mice. The role of $CD4^+$ cells in clinical features of tuberculosis is still controversial. The aim of this study was to investigate the correlation between expression of $CD4^+$ T cells with clinical features of tuberculous lymphadenitis. It is an analytic observasional study with cross-sectional study design. Subjects observed were tuberculous lymphadenitis cases in patology anatomy laboratory in Sardjito General Hospital peeriod 2002 – 2003. Sample size was 25 cases of tuberculous lymphadenitis. Medical record and paraffin-embedded tissue of tuberculous lymphadenitis cases was collected from Sardjito General Hospital, paraffin-embedded tissue stained immunohistochemically with anti-CD4 monoclonal antibody, with streptavidin-biotin complex methods and chromogen DAB.The e positive CD4 lymphocyt was counted. Data was analyzed by chi-square and coeficient contingency test. The result showed that: 1. the rate of expression of $CD4^+$ in tuberculous lymphadenitis was in the low (light) to moderate category. 2. there was a significant correlation between expression of $CD4^+$ with fever (p=0,027)

Keywords: $CD4^+$ expression, clinical features, tuberculosa lymphadenitis

PENDAHULUAN

Penelitian *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa sekitar 1,9 milyar penduduk dunia telah terifeksi kuman tuberkulosis. Di Indonesia, kasus infeksinya diperkirakan 450.000 kasus baru tuberkulosis setiap tahunnya dengan angka kematian sekitar 175.000 per tahun. Masalah TB yang belum juga berhasil ini terjadi karena basil tuberkulosis yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) menyebar ke seluruh wilayah Indonesia dan mungkin pula karena adanya infeksi ganda spesies mikobakterium.

Bentuk klinis dari infeksi *M. tuberculosis* secara garis besar dibagi menjadi TB Paru dan TB ekstra paru, bila mengenai keduanya disebut TB Diseminata. TB ekstra paru terdiri dari TB kelenjar getah bening (limfadenitis TB), pleuritis TB, laringitis TB, meningitis TB dan TB organ-organ lain (1). Respon imun seluler kemungkinan bertanggung jawab terhadap terjadinya berbagai macam bentuk klinis yang terjadi (1).

Di Indonesia dengan insidensi yang tinggi tuberkulosis, limfadenitis tuberkulosis adalah salah satu penyebab tersering limfadenopati (2) dan ini adalah bentuk paling umum dari tuberkulosis ekstra paru yaitu ± 35% dari seluruh kasus (3,4). Limfanodus servikalis adalah yang paling sering terkena yaitu 75% (4). Pasien dengan limfadenitis TB mempunyai gejala sistemik seperti demam, berat badan menurun, fatigue dan malaise, tetapi kadang-kadang beberapa pasien juga asimptomatik. Gejala lokal limfadenitis TB servikalis berupa pembesaran kelenjar limfe pada batas atas *Musculus sternocleidomastoidius* yang tanpa disertai nyeri (4). Diagnosis limfadenitis TB yaitu dengan biopsi eksisional dan aspirasi jarum halus (AJH), kemudian spesimen di evaluasi

dengan sitopatologi, *Acid Fast Bacilli* (AFB) *smear,* dan kultur mikobakterium (4). *Mycobacterium tuberculosis* dapat dihancurkan melalui sel CD4 yang merupakan limfosit T dengan molekul yang disebut CD4 pada permukaan selnya. Sel yang dikenal juga dengan sebutan *helper T cells* mempunyai peran yang esensial dalam pengenalan dan eliminasi dari *M. tuberculosis*. Bakteri mikobakterium yang telah difagosit oleh makrofag mengaktivasi makrofag tersebut, sehingga menghasilkan sitokin yaitu *Interleukin*-1 (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF), *Interleukin*-12 (IL-12) dan *Interleukin*-6 (IL-6). *Interleukin*-1 dan TNF dapat menyebabkan demam dan menurunnya nafsu makan. Sel T CD4 diaktifasi melalui molekul *Major Histocompatibility Complex class II* (MHC II) yang mempresentasikan antigen *M. tuberculosis* dalam sitoplasma makrofag yang terinfeksi (5). Sel T CD4 yang mengenal antigen yang dibawa MHC kelas II akan terstimulasi untuk mensekresi *interleukin*-2 (IL-2), *interferon gamma* (IFN-γ) dan *Interleukin*-2 merangsang pula sel T CD4 untuk berproliferasi secara autokatalitik. *Interferon-gamma* dapat mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikobakterium tersebut dan juga menyebabkan transformasi makrofag menjadi sel epiteloid dan sel raksasa berinti banyak (*Giant-cell),* sehingga terbentuk granuloma epiteloid yang merupakan gambaran histopatologis tuberkulosis. Tuberkulosis yang kronis menyebabkan produksi TNF yang banyak sehingga menimbulkan berat badan menurun, kelemahan, malaise (6,7,8). Umumnya pemahaman kita terhadap sel T terlibat dalam imunitas protektif anti-*M. tuberculosis* berdasarkan bukti dari penelitian tuberkulosis pada *mice*. Pengetahuan kita tentang sel T yang terlibat dalam imunitas terhadap tukerkulosis manusia berdasarkan pada bukti korelatif yang datang dari eksperimen yang didesain untuk mengidentifikasi sel T yang merespon antigen *M. tuberculosis* secara *in vitro* (9). Penelitian pada manusia masih belum banyak dilakukan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara ekspresi sel T CD4⁺ dengan gambaran klinis pada pasien limfadenitis TB.

METODA

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional study* untuk mengetahui hubungan ekspresi CD4⁺ dengan gambaran klinis limfadenitis TB. Subjek penelitian yaitu kasus limfadenitis tuberkulosis yang masuk ke Laboratorium Patologi Anatomi di RSU Sardjito Yogyakarta dengan kriteria sebagai berikut: Semua sampel blok parafin hasil biopsi eksisi yang didiagnosis limfadenitis tuberkulosis dari 2002 sampai 2003. Kriteria ekslusi penelitian ini adalah kasus limfadenitis TB yang blok parafinnya hilang, rusak atau tidak memungkinkan lagi untuk dipotong dengan mikrotom, tidak memiliki rekam medik. mengenai kelenjar limfe yang tidak dapat diraba atau dirasakan pasien (contohnya limfadenitis TB mesenterial, hilar, mediastinal dan lain-lain). Besar sampel dihitung dengan dengan menggunakan rumus Lemeshow, 1997 (10), adalah 21. Untuk memudahkan perhitungan maka besar sampel pada penelitian ini dibulatkan menjadi 25.

Pengecatan Imunohistokimia

Kasus limfadenitis TB yang masuk kriteria inklusi dicari rekam mediknya di RS Sardjito, juga dicari blok parafinnya di Instalasi Patologi Anatomi RSU Sardjito, kemudian dilakukan pengecatan imunohistokimia untuk blok parafin dengan menggunakan primer antibodi monoklonal anti-CD4, dengan metode *streptavidin biotin* dan kromogen AEC. Pulasan tanding dilakukan pewarnaan Hematoksilin. Sebagai kontrol positif tonsil yang dicat dengan anti CD4, sedangkan kontrol negatif adalah preparat limfadenitis TB yang tidak dicat dengan anti CD4. Dilakukan penghitungan sel yang mengekspresikan CD4 (limfosit T yang tercat membrannya coklat), dan didapat persentasinya. Variabel-variabel pada penelitian ini adalah variabel bebas yaitu ekspresi CD4, variabel terikat yaitu gambaran klinis limfadenitis TB (demam, BB turun, dan diameter limfonodus yang terkena).

15

Analisis Data

Analisis data hasil penelitian dilakukan melalui 2 tahapan yaitu deskripsi variabel penelitian (frekuensi dan distribusi) disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Selanjutnya untuk uji hipotesis dilakukan analisis statistik dengan uji *Pearson chi-square* (X^2 *test*) (batas kemaknaan $p<0,05$ dengan rentang kepercayaan 95%).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Penelitian menggunakan jumlah sampel 25 subjek penelitian yang terdiri dari 7 laki-laki (28%) dan 18 perempuan (72%) yang semuanya didiagnosis limfadenitis tuberkulosis kaseosa. Pasien limfadenitis pada penelitian rata-rata berumur 34 tahun. Hasil pembacaan rekam medik pasien limfadeniitis TB dan ekpresi limfosit T $CD4^+$ tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi gambaran klinis dan ekpresi limfosit T $CD4^+$

No.	Demam	Berat Badan Turun	Diameter Limfonodus (cm)	Ekspresi Limfosit T $CD4^+$(%)
1	Ya	Tidak	3.5	32
2	Ya	Ada	2	40
3	Tidak	Ada	3	20
4	Ya	Tidak	1.5	56
5	Tidak	Ada	1.5	22
6	Ya	Tidak	2.5	57
7	Ya	Tidak	4	26
8	Ya	Ada	2	96
9	Tidak	Ada	2	10
10	Ya	Ada	2.5	43
11	Tidak	Tidak	3	45
12	Tidak	Ada	1.5	12
13	Tidak	Tidak	1	31
14	Ya	Tidak	1.5	55
15	Tidak	Ada	3	10
16	Ya	Ada	3	45
17	Ya	Ada	2	82
18	Ya	Tidak	6	33
19	Ya	Ada	2	75
20	Ya	Ada	2	55
21	Tidak	Ada	2.5	65
22	Tidak	Ada	2.5	42
23	Ya	Tidak	2.5	50
24	Ya	Ada	4	50
25	Tidak	Tidak	1	32

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi $CD4^+$ dan gambaran klinis

Gambaran Klinis		Ekspresi $CD4^+$ per 100 Limfosit			
		0-30%	31-70%	71-100%	Value
Demam	Ada	1	11	3	X^2=7,205 *p*=0,027 C= 0,437
	Tidak	5	5	0	
Berat badan menurun	Ada	5	7	3	X^2=5,122 *p*=0,077
	Tidak	1	9	0	
Diameter limfanodus	<1 cm	0	2	0	X^2=3,633 *p*=0,458
	>1 - <3 cm	3	9	3	
	≥ 3 cm	3	5	0	

Dari Tabel 1 tersebut ditunjukkan bahwa demam terdapat pada 15 pasien (60% kasus), dan berat badan menurun pada 15 pasien (60% kasus), serta diameter limfonodus yang terkena rata-rata 2,48 cm. Hasil penghitungan ekspresi $CD4^+$ pasien limfadenitis tuberkulosis, rata-rata ekspresi $CD4^+$ dari 25 pasien adalah ± 43,36%.

Hubungan antara ekspresi Limfosit T $CD4^+$ dan gambaran klinis pada pasien limfadenitis TB disajikan pada Tabel 2.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan penderita yang mengalami demam 60% dari seluruh kasus, demikian juga yang mengalami penurunan berat badan juga 60% dari kasus limfadenitis tuberkulosis. Menurut penelitian Lee *et.al*, dari 47 penderita limfadenitis tuberkulosis terdapat 43% dengan gejala demam (11). Pada penelitian Dandapat *et.al* terdapat 85% dari 83 pasien limfadenitis tuberkulosis mengalami berat badan menurun (12).

Hasil pengukuran diameter limfonus yang terkena ≤ 1 cm sebanyak 2 (8%) penderita, diameter >1 – <3 cm terdapat pada 15 (60%) penderita, dan diameter limfonodus ≥3 cm terdapat pada 8 (32%) penderita.

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji *Pearson chi-square* diketahui bahwa terdapat hubungan bermakna antara ekspresi $CD4^+$ dengan adanya demam, yaitu X^2 hitung adalah 7,205 (*p*=0,027), berarti adanya demam dalam limfadenitis tuberkulosis pada penelitian ini dipengaruhi oleh ekspresi $CD4^+$. Untuk mengetahui keeratan hubungan tersebut maka dihitung dengan menggunakan koefisien kontingensi (C). Hasil perhitungan untuk hubungan ekspresi $CD4^+$ dengan adanya demam yaitu 0,473. Hasil penghitungan X^2 untuk hubungan ekspresi $CD4^+$ dengan adanya berat badan menurun dan diameter (ukuran) limfonodus yang terkena masing-masing adalah 5,122 (*p*=0,077) dan 3,633 (*p*=0,458). Hal ini berarti tidak ada hubungan antara ekspresi $CD4^+$ dengan berat badan menurun dan diameter limfonodus yang terkena.Menurut Wiewel (1999), sel $CD4^+$ Th1 setelah mengenal antigen mikobakterium akan melepaskan IL2, IFN-γ dan TNF-α (13). Sitokin-sitokin tersebut akan mengaktifkan makrofag untuk membunuh bakteri, dan makrofag yang teraktifasi juga akan mensekresi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α. Interleukin-1 adalah pirogen endogen yang menimbulkan demam pada penderita TB. TNF-α yang dihasilkan sel $CD4^+$ Th1 dan makrofag menyebabkan efek imunopatologi seperti demam dan penurunan berat badan (8,13). Jadi secara langsung dan tidak langsung sel T $CD4^+$ dapat menyebabkan terjadinya demam seperti pada penelitian ini. Sel T $CD4^+$ secara tidak langsung juga menyebabkan penurunan berat badan melalui TNF-α. TNF-α juga disebut zat *cachetin*, yang menyebabkan penderita menjadi kurus (*cachexia*). Tuberkulosis yang kronis menyebabkan produksi TNF yang banyak sehingga menimbulkan berat badan menurun dan malaise (6,7,8). Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi $CD4^+$ dengan penurunan berat badan mungkin karena keluhan berat badan menurun bersifat subyektif yang dipengaruhi oleh ingatan sehingga tidak bisa diukur dengan parameter tertentu.

PENUTUP

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 25 pasien limfadenitis tuberkulosis, demam terdapat pada 60% kasus, demikian juga yang mengalami penurunan berat badan pada 60% kasus limfadenitis tuberkulosis. Umumnya ekspresi $CD4^+$ pada limfadenitis TB adalah kategori rendah sampai sedang. Ekspresi. $CD4^+$ mempunyai hubungan positif dengan adanya demam, bearti demam dipengaruhi oleh ekspresi limfosit T $CD4^+$.

Saran

Pemeriksaan imunohistokimia ekspresi limfosit T $CD4^+$ dapat digunakan oleh klinisi untuk menentukan status imunologis penderita limfadenitis TB, sehingga dapat ditentukan pemeriksaan dan terapi selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bahar A. Tuberkulosis paru. Dalam: Soeparman, W.Sarwono. (Eds) Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi 3 jilid 2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI 1999.h.715-27
2. Gupta AK, Nayar M, Chandra M. Critical appraisal of fine needle aspiration cytology in tuberculous lymphadenitis. Acta Cytol 1992; 36:391-4.
3. Kidane D, Josep O, Yohannes N, Mohammad AY., Morten H. Identification of the causative organism of tuberculous lymphadenitis in Ethiopia by PCR. J Clin Microbiol 2002; 40(1):1-2.
4. Brainard D. Scrofula in the 21st century : an update on tuberculous lynphadenitis. Joint ID Conference 2001.
5. Janeway CA, P Travers, M Walport, JD Capra. Immunobiology: The immune system in health and disease. London: Elsivier Science Ltd/Garland Publising 1999
6. Robbin SL, Cotran RS, KumarV. Dasar Patologi Penyakit. Edisi 5. Alih Bahasa: Prof.dr. Achmad Tjarta. Jakarta: Penerbit Buku EGC 1996. h.198-9
7. Munk ME, Emoto M. Function of T-cell subset and cytokines in mycobacterial infection. Eur Respir J 1995; (8):668-72
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philladelphia: WB Saunders Company 1994 p.324-7
9. Mogues T, Mariam EG, L Ryan, Ronald R, Robert JN. The relative important of T cells subsets in immunity and immunopathology of airborne Mycobacterium tuberculosis infection in mice. J Exp Med 2001;(193):271-80
10. Lemeshow S, David WH Jr, Janelle K. Besar Sampel. Dalam: Penelitian Kesehatan. Alih Bahasa oleh Dibyo P. Gadjah Mada University Press 1997.
11. Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, Schecter G. Contemporary management of cervical tuberculosis. Laryngoscope 1992; 92:904-1
12. Dandapat MC., Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. Br J. Surg 1990; 77:911-2
13. Wiewel E. Pathogenesis of the tuberculosis bacterium and its implications in the age of AIDS and multidrug resistance. Immunology-Biology 1999;(344).

Hubungan Antara ekspresi Limfosit T CD4+ dengen Gambaran klinis pada Pasien Limfadenitis Tuberkulosis

ORIGINALITY REPORT

15%	14%	8%	8%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.jsp.org.pk Internet Source	1%
2	repository.unhas.ac.id Internet Source	1%
3	repositorio.ufes.br Internet Source	1%
4	s3.amazonaws.com Internet Source	1%
5	herryyudha.blogspot.com Internet Source	1%
6	repository.ugm.ac.id Internet Source	1%
7	Tirsit Mogues, Mariam E. Goodrich, Lynn Ryan, Ronald LaCourse, Robert J. North. "The Relative Importance of T Cell Subsets in Immunity and Immunopathology of Airborne Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice", The Journal of Experimental Medicine, 2001	1%

Publication

8	www.kbb-forum.net Internet Source	1 %
9	www.researchsquare.com Internet Source	1 %
10	icb.oxfordjournals.org Internet Source	1 %
11	Hanson, R.A.. "Scrofula", Current Problems in Diagnostic Radiology, 200211/12 Publication	1 %
12	fildza.wordpress.com Internet Source	1 %
13	kjp.or.kr Internet Source	1 %
14	docplayer.net Internet Source	1 %
15	docobook.com Internet Source	1 %
16	rizkablupblup.blogspot.com Internet Source	1 %
17	www.klimik.org.tr Internet Source	1 %
18	repository.usu.ac.id Internet Source	1 %

19	kegawatanjiwa.blogspot.com Internet Source	<1%
20	worldwidescience.org Internet Source	<1%
21	jurnal.unbrah.ac.id Internet Source	<1%
22	2trik.webs.com Internet Source	<1%

Exclude quotes	On	Exclude matches	< 10 words
Exclude bibliography	Off		