

**MODULASI IMUNITAS
PASCA ADENOTONSILEKTOMI PADA ANAK
DENGAN ADENOTONSILITIS KRONIS OBSTRUKTIF**

Suatu pendekatan Psikoneuroimunologi

Dic
K 08/04
Muh
m



PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2003



**MODULASI IMUNITAS
PASCA ADENOTONSILEKTOMI PADA ANAK
DENGAN ADENOTONSILITIS KRONIS OBSTRUKTIF**

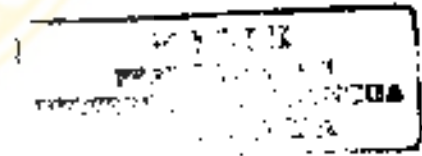
Suatu pendekatan Psikoneuroimunologi

Dis
K 08/04
Muh
m

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Doktor Terbuka
pada hari Senin, tanggal 20 Oktober 2003

Oleh :
MUHARDJO
NIM : 099712381 D



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2003**


**MODULASI IMUNITAS
PASCA ADENOTONSILEKTOMI PADA ANAK
DENGAN ADENOTONSILITIS KRONIS OBSTRUKTIF**

Suatu pendekatan Psiconeuroimunologi

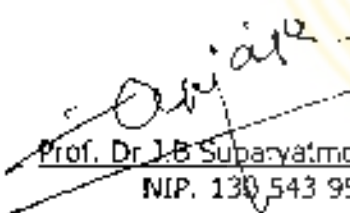
Perbaikan Disertasi ini
telah diselujui
tanggal 22 Desember 2003
Untuk Ujian Tahap II

Oleh


Promotor


Prof. Dr. H. Soedjono Tirtowidajyo, dr, Sp. JHI (K).
NIP. 130 261 504

Ko promotor I


Prof. Dr. I-B Suparyatmo, dr, Sp. PK
NIP. 130 543 953

Ko promotor II


Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS
NIP. 130 934 628

Telah diuji pada ujian tertutup

Tanggal : 12 September 2003

PANITIA PENGUJI

Ketua : Prof. Dr. Marsetyawan HNE, MSc, PhD

Anggota : 1. Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidarjo, dr, Sp.THT (K)

2. Prof. Dr. J.B Suparyatno, dr, Sp.PK

3. Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS

4. Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt

5. Dr. Sunarko Setyawan, dr, MS

6. Dr. H. Widodo Ario Kentjono dr, Sp.THT



Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor:7591/Jo.3/PP/03
Tanggal 19 Sept 2003.

Seorang yang dapat mensyukuri nikmat Allah,

oleh Nya akan diberikan lebih.

(Penulis)



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur yang tiada terhingga saya panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih yang sedalam-dalamnya saya sampaikan kepada yang terhormat Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr, Sp THT (K) atas kesediaan menjadi promotor, yang telah membimbing dengan penuh perhatian dan kasih sayang, memberikan wawasan tidak hanya dalam bidang ilmu telinga, hidung dan tenggorok khususnya tentang tonsilla palatina saja, tetapi banyak hal yang menyangkut tentang ilmu pengetahuan, memberikan semangat dan dorongan serta mengarahkan dari awal hingga selesainya disertasi ini.

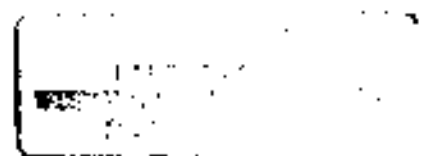
Terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan pula kepada yang terhormat Prof. Dr. J.B. Suparyatmo, dr., Sp PK, atas kesediaan menjadi ko-promotor dan sekaligus memegang Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) dalam mata kuliah Neuroendokrinologi adenotonsilitis, serta memberikan semangat yang cukup besar sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada yang terhormat Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS yang bersedia menjadi ko-promotor dan dosen pemegang Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) dalam mata kuliah ilmu Psikoneuroimunologi Adenotonsilitis, yang dengan penuh ketelitian, kesabaran dan kecermatan dalam memberikan tuntunan tentang ilmu psikoneuroimunologi secara keseluruhan sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Prof. Dr. M. Zamuddin, Apt, selaku dosen yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, saran dan petunjuk yang sangat berharga khusus tentang metodologi penelitian serta analisis statistik sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Selesainya disertasi ini perkenankanlah saya mengucapkan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Med. H. Puruhito, dr.SpBTKV, dan mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. H. Soedarto, dr., DTMH, Ph. D atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan



menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., Sp.P (K) dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr., Sp. THT (K) yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Juliati Hood A., dr., MS., Sp.PA, FIAC dan mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr., Sp. A (K) yang telah memberikan semangat dan bantuan serta bimbingan kepada saya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Rektor Universitas Sebelas Maret Dr. Much. Syamsulhadi dr,Sp KJ dan mantan Rektor Universitas Sebelas Maret Prof. Haris Mudjiman, Drs, MA, Ph. D yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Dr. A. A. Subiyanto dr, MS, dan mantan Dekan Prof. Dr. H. Suroto dr, Sp.S dan H. Admadi Socroso, dr, Sp. M, MARS atas ijin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Direktur RSUD dr Moewardi-Surakarta H. Sardjana, dr, MMR dan mantan Direktur RSUD dr Moewardi-Surakarta H. Abdoel Rasim, dr, MM, MARS dan H. M. Soedjoko, dr, MMR atas perkenan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Kuntoro, dr, MPH, PhD, selaku dosen Metodologi Penelitian dan Statistik yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, saran dan petunjuk yang sangat berharga khusus tentang metodologi penelitian dan analisis statistik sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Widodo J. Pudjirahardjo, dr., MS., MPH., Dr. PH selaku dosen MKPD mata kuliah multivariat analisis yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, saran dan petunjuk yang sangat berharga khusus tentang metodologi penelitian serta analisis statistik sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Dr. Sunarko Setyawan, dr, MS selaku dosen MKPD mata kuliah Fisiologi Respirasi atas petunjuk dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Seluruh staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga: Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr., Prof. Eddy Pranowo Soedibyo, dr., MPH (Almarhum), Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr., Sp. A (K), Prof. Purnomo Suryahudoyo, dr., Fuad Amsari, dr., MPH, Ph.D, Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS., Dr. F.M. Fuad Judayana, dr., Sp. PK (K), Widodo J. Pudjirahardjo, dr., MS., MPH., Dr. PH, Prof. Kuntoro, dr., MPH., Dr. PH, Siti Pariani, dr., Ph. D., Prof. Dr. Soetandyo Wignyosoebroto, MPA, Prof. Dr. Habel Josef Glinka, SVD, Prof. Dr. Koento Wibisono Siswomihardjo, Prof. Dr. Thomas Kardjito, dr., Sp. P (K), dan masih banyak staf pengajar lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu di sini yang telah memberi ilmu dan pengetahuan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, MSc, PhD, guru besar bidang Imunologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, yang banyak membimbing saya dalam bidang imunologi.

Dr. H.Widodo Arlo Kentjono dr,SpTHT, Dr. I. Ketut Sudiana, Drs, Msi, Dr. Latief Mooduto, drg, MS, yang telah memberi masukan pada disertasi ini.

J.B. Prasodjo dr, Sp. Rad., dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah membantu pemeriksaan radiologi pada penelitian ini.

Dr. St Mulyata, dr, Sp.An., dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan bimbingan dan pandangan di bidang Anastesi.

Soemardi Drs., dosen Fakultas Ekonomi Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan bimbingan dan pandangan di bidang statistik.

Mochammad Arief TQ. dr., dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan bimbingan dan pandangan di bidang statistik.

Abdul Kholik, Ahli Madya bidang statistik, Fakultas MIPA ITS, yang telah membantu saya dalam pengolahan data.

Semua rekan di laboratorium GRAMIK FK Unair-RSUD dr.Soetomo yang telah membantu penyelesaian penelitian ini.

Semua guru saya sejak dari Sekolah Rakyat (Sekolah Dasar) hingga ke Perguruan Tinggi yang telah banyak memberikan bekal ilmu pengetahuan dan

penalaran kepada saya, sehingga akhirnya saya dapat menyelesaikan pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga ini.

Laboratorium / Staf Medik Fungsional (SMF) Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Moewardi Surakarta dengan seluruh staf yang telah banyak membantu pengambilan sampel.

Laboratorium Prodia Solo dan Jakarta, khusus Widjajanti, Ayu Wijayanti, Tommy Heryantho, Drs, Apt, Wiwik Rositawati, Dra, Apt dengan seluruh staf yang telah banyak membantu mulai dari pemesanan *reagensia* sampai dengan pemeriksaan, yang dengan kesabaran dan keramah-tamahannya maka pemeriksaan variabel penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Semua anak penderita Adenotonsilitis kronis obstruktif dan orang tua masing-masing, karena kesediaan dalam berperan aktif pada penelitian saya ini atas izin orang tua masing-masing maka penelitian saya ini dapat dilaksanakan.

Seluruh staf Bagian / SMF THT Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD dr. Moewardi Surakarta baik staf edukatif maupun staf administratif atas dorongan dan bantuan sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Kedua orang tua saya almarhum dan kedua orang mertua saya almarhum yang senantiasa menekankan pentingnya pendidikan agar kelak dapat menjadi orang yang berbudi luhur berguna, baik untuk nusa, bangsa maupun agama. Hanya karena berkat doa, saya Insya Allah nantinya menjadi orang yang seperti didambakan. Semoga arwah beliau memperoleh tempat yang layak di sisi-Nya. Amien.

Kepada kakak-kakak saya, Kel. Mochamad Koyi Drs, Kel. Budi Martoyo, Drs (almarhum) dan adik-adik saya, Kel. M. Muhardjono, Sudiadi, Kel. Suhartono, Kel. Agus Wahyudi Ir., Kel. Hj. Sri Hariyani, Kel. Fifik Indriyanto Drs, Kel. Maryoto Ir, atas dorongan dan doa sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Isteri saya yang tercinta, Sri Mulyani BSc yang telah mendampingi saya selama 27 tahun dalam suasana suka maupun duka, dalam beberapa tahun terakhir ini dengan setia dan ikhlas dengan tanpa menghiraukan kepentingan sendiri, selalu mendorong dan membantu dalam menyelesaikan pendidikan saya ini sehingga beban yang berat menjadi lebih ringan.

Kepada semua anakku Vicky Eko Nurcahyo Hariyadi dr., Martha Leonora Dwi Ira Yunita SKG, Taufani Dewi Vitriana Yri Lestari, Andy Rahmato Catur Nugroho Adi, kedua anak asuh saya Giyarni dan Nopi karena dorongan dan doamu semua yang dapat menjadi penghibur sepanjang hariku, maka beban yang cukup berat yang saya pikul dapat menjadi ringan sehingga pendidikan Program Doktor ini dapat saya selesaikan. Program Doktor ini saya ambil di samping karena tuntutan karier seorang pendidik, juga saya maksudkan sebagai dorongan kepada seluruh anakku untuk dapat mencapai jenjang pendidikan yang setinggi-tingginya.

Semua pihak dan handai taulan serta para teman sejawat yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, baik secara langsung maupun tidak langsung telah ikut membantu dalam menyelesaikan disertasi saya ini, pada kesempatan ini sekali lagi saya ucapkan banyak terima kasih.

Akhirnya, saya sebagai manusia biasa tidak akan lepas dari kekurangan dan kekhilafan dalam ucapan maupun dalam tindakan yang kurang berkenan di hati selama saya mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya, dengan rendah hati saya mohon maaf yang sebesar-besarnya, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada saudara yang sudi memberi maaf kepada saya.

RINGKASAN

Sampai saat ini penderita adenotonsilitis kronik masih banyak memberikan dampak pada masalah infeksi yang berulang dan obstruksi jalan napas yang berjalan kronis. Gangguan obstruksi jalan napas tersebut terutama terjadi pada malam hari. Salah satu cara mengatasi adalah dengan tindakan adenotonsilektomi (ATE), namun tindakan ATE pada masalah tersebut masih diperdebatkan, sebab masih adanya kontroversi antara tonsil sebagai sistem ketahanan tubuh dan efek pembesaran tonsil yang menyebabkan kondisi hipoksia. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa respons imun membaik setelah operasi ATE. Namun sampai saat ini mekanisme perbaikan respons imun tersebut belum diungkap.

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme perbaikan respons imun akibat pengaruh tindakan ATE pada anak dengan adenotonsilitis kronis obstruktif (ATKO) atas dasar paradigma psikoneuroimunologi yang berkonsep Th1 dan Th2.

Rancangan penelitian dengan pendekatan *retrospective cohort* ini dilakukan pada anak penderita ATKO. Sampel penelitian berasal dari populasi semua penderita ATKO anak yang berobat di poliklinik Bagian / SMF. Ilmu Penyakit THT Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD dr. Moewardi Surakarta periode Pebruari 2002 sampai September 2002 yang memenuhi kriteria sampel. Kriteria sampel meliputi; (1) Kriteria inklusi (laki-laki, 5-15 tahun, berat badan, kondisi umum secara laboratorium, Adenoid membesar dengan rasio Adenoid-Nasopharing (rasio A-N) $\geq 0,72$, Tonsil membesar tingkat T2 dan T3 yang berbenjol-benjol, muara kripte melebar dengan detritus positif), (2) kriteria eksklusi (tidak ada kelainan lain yang menyebabkan sumbatan hidung, misal polip, septum deviasi, tumor; Hal yang menyebabkan perubahan respons imun, misal rinitis alergika, asma, dermatitis atopik, diabetes melitus; kontra indikasi ATE, misal kelainan pembekuan darah).

Variabel bebas penelitian adalah tindakan ATE, variabel tergantung meliputi monosit, neutrofil, $IFN-\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-10$, dan IgG. Sebagai variabel moderator meliputi umur, berat badan, rasio A-N, eritrosit, hemoglobin, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, HCT, fungsi hati (SGOT/SGPT), fungsi ginjal (kreatinin), total protein plasma. Hasil uji homogenitas variabel moderator didapatkan homogen.

Uji homogenitas dan normalitas (IIDN) juga dilakukan pada data awal variabel tergantung (monosit, neutrofil, $IFN-\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-10$, dan IgG). Hasil uji IIDN pada seluruh variabel tergantung didapatkan homogen dan normal (masih dalam batas garis *confidence limits*) sebagai prasyarat analisis data selanjutnya.

Selanjutnya untuk melihat perbedaan status imun pra dan pasca ATE, maka masih diperlukan langkah untuk menentukan status imun pasca ATE pada seluruh sampel peserta dalam penelitian. Hasil uji kluster tersebut didapatkan dua kelompok status imun ($p=0,017$). Dengan demikian seluruh sampel peserta dalam penelitian dapat diasumsikan menjadi dua kelompok. Kelompok pertama (kelompok-1) didapatkan 5 sampel, sedangkan kelompok kedua (kelompok-2) didapatkan 10 sampel. Dengan demikian dalam satu kelompok penelitian yang berjumlah 15 sampel dapat dikelompokkan menjadi kelompok-1 (5 sampel) dan kelompok-2 (10 sampel). Masing-masing kelompok bisa ditelusuri data awalnya, maka masing-masing kelompok mempunyai data status imun pra dan pasca ATE.

Untuk mendapatkan teoritik pengaruh hipoksia terhadap respons imun atau perubahan respons imun, maka dilakukan perhitungan data respons (data perubahan pra dan pasca ATE pada semua variabel imun). Data respons imun tersebut digunakan untuk membedakan respons imun kelompok hasil *cluster*, yaitu kelompok-1 dan kelompok-2. Hasil uji beda Manova didapatkan perbedaan (Wilks' Lambda, $p<0,05$). Hasil tersebut telah menguatkan, bahwa ATE dapat menimbulkan perubahan pada sistem imunitas

Sebagai langkah untuk menafsir teoritik keterkaitan ATKO dengan sistem imunitas, maka dari seluruh variabel tergantung yang terkonsep dilakukan analisis diskriminan. Hasil analisis tersebut didapatkan tiga variabel pembeda yaitu neutrofil, IFN- γ dan IgG. Penafsiran teoritik dapat dilakukan pada gambar pola respons imun. Apabila dilihat gambar pola respons imun tersebut, maka kedua kelompok menunjukkan adanya kesamaan pola respons imun yang berdasarkan pola besaran ketiga variabel kontributif. Perbedaan kedua pola tersebut terdapat pada perbedaan besaran. Pada kelompok-1 (5 sampel) menunjukkan besaran pola yang lebih kuat dibandingkan dengan besaran pola respons imun kelompok-2 (10 sampel) dari ketiga variabel diskriminator (neutrofil, IFN- γ dan IgG). Atas dasar langkah analisis yang mendapatkan bahwa kondisi status imun pra dan pasca ATE pada kelompok-2 tidak ada beda, maka pola respons imun kelompok-2 dapat diasumsikan mirip dengan kondisi respons imun pada kondisi awal atau pra ATE. Dengan demikian tindakan ATE memang bermanfaat dalam memperbaiki respons imun.

Uraian hasil penelitian yang didasarkan pada pola respons imun pasca ATE tersebut juga dapat ditafsirkan sebagai berikut (1) hilangnya kondisi hipoksia dapat membangkitkan kembali respons imun seluler. Kebangkitan respons imun tersebut didasarkan pada peningkatan kontribusi IFN- γ . Dengan demikian dimungkinkan peningkatan aktivitas Th1 dan makrofag. Peningkatan respons imun seluler tersebut memungkinkan peningkatan proses fagositosis kuman dalam reaksi inflamasi pada tonsil, (2) gambaran peningkatan fungsi respons imun seluler tersebut juga digunakan untuk keseimbangan terhadap respons imun humoral. Untuk keseimbangan terhadap respons imun tersebut respons imun humoral dikendalikan melalui sekresi IFN- γ . Pengendalian oleh Th1 melalui sekresi IFN- γ tersebut dapat menurunkan sekresi IgG. Namun peran neutrofil yang cukup tinggi mungkin disebabkan pada kondisi pra dilakukan tindakan ATE dimana peran neutrofil sangat diperlukan untuk proses inflamasi. Alur modulasi sistem imunitas melalui fluktuasi IFN- γ sebagai salah satu imunomodulator telah mendasari konsep psikoneuroimunologis. Dengan

demikian tindakan ATE yang memperbaiki status imunitas dapat dijelaskan atas dasar paradigma psikoneuroimunologis.

Kendala meliputi; (1) perlakuan dalam penelitian ini tidak dilakukan pengukuran dengan tepat kondisi hipoksia pra dan pasca ATE. Hal tersebut disebabkan oleh; alat ukur yang langsung dapat mendeteksi hipoksia belum ada, kendala sampling unit analisis gas darah pada kondisi penderita anak, tidak semua penderita ATKO mau dilakukan operasi ATE, (2) sehubungan dengan perubahan respons imun yang diharapkan dilakukan dalam waktu yang cukup pendek (dua minggu). Begitu juga waktu observasi yang dilakukan hanya dilakukan sekali yaitu 2 minggu pasca operasi, sedangkan perkembangan kondisi respons imun selanjutnya tidak dilakukan, (3) Selain kendala penelitian tersebut diatas, maka kekurangan dalam penelitian ini adalah yang menyangkut pengamatan kondisi fisik umum penderita pasca ATE. Kondisi fisik penderita ATKO pasca ATE hanya didasarkan pada kesan umum. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kondisi fisik secara laboratoris pada saat pasca tindakan ATE, misalnya; kadar hemoglobin, eritrosit, faal hati dan faal ginjal.

Sebagai simpulan pada penelitian ini adalah (1) pada anak dengan ATKO pra dilakukan ATE didapatkan status imun yang sama, (2) tindakan ATE pada anak dengan ATKO dapat memberikan status imun berbeda, (3) terdapat perbedaan status imun antara pra dan pasca ATE pada masing-masing kelompok status imun akibat pengaruh ATE pada anak dengan ATKO, (4) ada perbedaan respons imun antar kelompok pada anak dengan ATKO yang dilakukan tindakan ATE, (5) terdapat variabel berbeda IFN γ , neutrofil, IgG antar kelompok respons imun pada anak dengan ATKO yang dilakukan tindakan ATE, (6) tindakan ATE telah membangkitkan respons imun namun belum meliputi semua sampel penelitian. Adapun saran penelitian adalah sebagai berikut (1) perlu dilakukan penelitian serupa yang dilakukan pengukuran derajat hipoksia secara kuantitatif, (2) perlu dilakukan penelitian serupa yang dilakukan observasi secara seri lebih dari 2 minggu pada kondisi status imun setelah ATE, (3) perlu dicermati penetapan

variabel yang dapat menunjukkan mekanisme yang lebih rinci untuk mengungkap modulasi respons imun oleh hipoksia, (4) perlu dilakukan penelitian serupa dengan menggunakan kelompok kontrol.

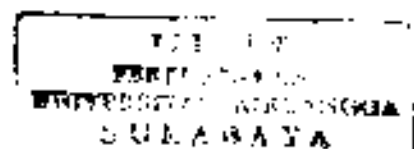


ABSTRACT

POST-ADENOTONSILLECTOMY MODULATION OF IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE CHRONIC ADENOTONSILLITIS

A Psychoneuroimmunological Approach

Adenotonsillectomy (ATE) procedure may restore immune response. However, the mechanism, by which the immune response is restored, remains unknown. Obstructive chronic adenotonsillitis (OCAT) results in obstruction that may lead to hypoxia. Furthermore, hypoxia induces learning process in brain tissues that affect the balance between Th1 and Th2, and the latter may conversely affect the learning process of brain tissues. This reciprocal relation is known as brain-immune system bidirectional. The objective of this study was to disclose the mechanism of immune response restoration due to the effect of ATE procedure in children with OCAT based on psychoneuroimmunology paradigm using the concepts of Th1 and Th2. A retrospective cohort study was carried out to children with OCAT admitted at the Otolaryngology Outpatient Clinic, Sebetas Maret University School of Medicine, Dr Moewardi Hospital, Surakarta. The criteria of OCAT consisted of the enlargement of Adeno-Nasopharynx (A-N) ratio of > 0.72 and tonsil enlargement to the level of T2 and T3. The independent variable of this study was ATE procedure, while the dependent variables were monocyte, neutrophyl, $IFN\gamma$, IL-1 β , IL-10, and IgG. Results of homogeneity test revealed that the moderating variables (age, body weight, A-N ratio, erythrocyte, hemoglobin, Hct, SGOT, SGPT, creatinin, total protein plasma) were homogeneous. Furthermore, homogeneity and normality tests (IION) were also carried out to early data of the dependent variables (monocyte, neutrophil, $IFN\gamma$, IL-1 β , IL-10, and IgG), revealing homogeneous and normal results ($p > 0.05$). A cluster analysis was done to determine immune status after ATE. Results of this cluster analysis revealed two groups of immune status ($p < 0.05$). All samples in this study, therefore, could be assumed into two groups. Group I consisted of 5 samples, while Group II consisted of 10 samples. Results of Manova test on the response data of both new groups (i.e., data on the change before and after ATE) revealed difference (Wilks Lambda, $p < 0.05$). These results confirmed that ATE might induce change in immunity system. A discriminant analysis was subsequently done to find relationship between OCAT and immunity system, resulting in three discriminant variables, i.e., neutrophyl, $IFN\gamma$, and IgG in the immune response. Theoretical interpretation to these findings suggested that



both groups demonstrated similar immune response pattern based on its magnitude in the three contributing variables. However, those patterns were differentiated only in their magnitude. In group I (5 samples) the magnitude of the pattern in three discriminant variables (neutrophyl, IFN γ , and IgG) was higher than that in group II (10 samples), while the dynamic appearance of both immune response patterns was similar. It suggest that psychoneuroimmunology explain in the restoring immune response on ATE procedure.

Key words : Adenotonsillectomy, hypoxia, Th1-Th2 concepts.



DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Prasyarat Gelar	ii
Halaman Persetujuan	iii
Penetapan Panitia Penguji	iv
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan.....	xi
<i>Abstract</i>	xvi
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat teoritik	6
1.4.2 Manfaat aplikatif.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anatomi dan Fungsi dari Adenoid dan Tonsil	7
2.2 Adenoiditis Kronis	8
2.3 Tonsilitis Kronis	10
2.4 Adenotonsilitis Kronis Obstruktif	12

2.5 Adenotonsilektomi	16
2.6 Sistem Ketahanan Tubuh Immunologis	17
2.7 Status Imun dan Respons Imun	21
2.7.1 Respons imun pada infeksi	21
2.7.2 Respons imun pada hipoksia.....	23
2.7.3 Respons imun pada operasi	26
2.8 Paradigma Psikoneuroimunologi	27
2.9 Apoptosis Dan Paradigma Psikoneuroimunologi	31
2.10 Hipoksia Dan Paradigma Psikoneuroimunologi	32
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konseptual	33
3.2 Hipotesis Penelitian	35
 BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	36
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	37
4.2.1 Populasi	37
4.2.2 Sampel	37
4.2.3 Besar Sampel	38
4.2.4 Teknik pengambilan Sampel	38
4.3 Variabel Penelitian	38
4.3.1 Variabel bebas	38
4.3.2 Variabel terikat	39
4.3.3 Variabel kendali	39
4.3.4 Variabel moderator	39
4.4 Definisi Operasional Variabel	39
4.5 Bahan Penelitian	41
4.6 Instrumen Penelitian	41
4.7 Tehnik Pengukuran	42

4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian	42
4.8.1 Lokasi penelitian	42
4.8.2 Waktu penelitian	43
4.9 Prosedur Penelitian	43
4.10 Analisis Data	45
4.10.1 Uji Homogenitas data	46
4.10.2 Uji <i>Cluster</i>	46
4.10.3 Uji Manova	46
4.10.4 Analisis Diskriminan	47
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Data Variabel Moderator	48
5.2 Data Variabel Tergantung	49
5.3 Hasil Analisis <i>Cluster</i> Sesudah ATE	50
5.4 Hasil Uji Beda Modulasi Imunitas Antar Kelompok Hasil <i>Cluster</i> Pasca ATE	51
5.5 Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas Pada Kedua Kelompok Hasil <i>Cluster</i>	52
BAB 6 PEMBAHASAN	56
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Simpulan	67
7.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	83

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Analisis Data Variabel Moderator	48
Tabel 5.2 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) Pra ATE	49
Tabel 5.3 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) Pasca ATF	50
Tabel 5.4 Hasil <i>Cluster</i> Pasca ATE	51
Tabel 5.5a Hasil Analisis diskriminan Modulasi Imunitas Pada Kedua Kelompok	52
Tabel 5.5b Besaran Kontribusi Antar Variabel Diskriminator	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 : Derajat Hipertrofi Tonsil	11
Gambar 3.1 : Kerangka Konseptual	33
Gambar 4.1 : Alur Penelitian	45
Gambar 5.1 : Grafik Pola Diskriminan Imunitas Akibat Pengaruh ATE	53



DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Penghitungan Besar Sampel Menurut Hulley (1998)	83
Lampiran 2	Surat Persetujuan Peran Serta dalam Penelitian (<i>informed consent</i>)	84
Lampiran 3	Surat Keterangan Kelaikan Etik Penelitian	85
Lampiran 4	Nilai Normal Pemeriksaan Darah Rutin	87
Lampiran 5	Prosedur Tindakan ATE pada Penderita ATKO dengan Anastesi Umum	88
Lampiran 6	Tabel Hasil Pemeriksaan Variabel Kendali	91
Lampiran 7	Tabel Hasil Pemeriksaan Variabel Terikat	92
Lampiran 8	Prosedur Pemeriksaan Kadar Sitokin dalam Darah	93
Lampiran 9	Prosedur Pemeriksaan Kadar Immunoglobulin G	96
Lampiran 10	Hasil Pemeriksaan IL-1 β , IFN- γ dan IL-10	98
Lampiran 11	Pemeriksaan Radiologi Adenoid (Rasio A-N)	100
Lampiran 12	Analisis Deskriptif Data Pemeriksaan Darah Rutin Berat Badan, Umur dan Rasio Adenoid-Nasofaring	102
Lampiran 13	Hasil Uji Homogenitas Data Pemeriksaan Darah Rutin Berat Badan, Umur dan Rasio Adenoid-Nasofaring	103
Lampiran 14	Analisis Deskriptif Komponen Modulasi Imunitas Pra dan Pasca ATE	109
Lampiran 15	Hasil Analisis <i>Cluster</i> Sesudah ATE	110
Lampiran 16	Uji Beda Imunitas Sebelum dan Sesudah ATE Atas Dasar Hasil Uji <i>Cluster</i>	111
Lampiran 17	Hasil Uji Beda Manova Imunitas Pra dan Pasca ATE Kelompok 1 dan Kelompok 2	113

Lampiran 18 Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas pada Kedua
Kelompok Hasil *Cluster*

117



DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>adenosine desaminase</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
AH	: adenoid hipertrofi
A·N	: adenoid-nasofaring
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ASO	: <i>Antibody streptolysin O</i>
ATE	: Adenotonsilektomi
ATK	: Adenotonsilitis kronis
ATKO	: Adenotonsilitis kronis obstruktif
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
ATPase	: <i>adeno triphosphatase</i>
B	: sel limfosit B
BFU-Es	: <i>erythroid burst-forming unit</i>
BMMCs	: <i>bone marrow mononuclear cells</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation.</i>
CFU-GMs	: <i>granulocyte macrophage colony forming unit</i>
CRF-NE	: <i>Corticotropin Releasing Factor norepinephrine</i>
CSF	: <i>cerebro spinal fluid</i>
EA	: engineering approach
HLA-DR	: <i>Human leukocyte antigen-D related.</i>
HNO	: hipertrofi non obstruktif
HO	: hipertrofi obstruktif
IIDN	: identic independence normal
IFN	: interferon
Ig	: Immunoglobulin
IL	: interleukin
K ⁺	: ion Kalium
K cell	: sel <i>killer</i>

LPS	: lipopolisakarida
LBP	: <i>lipopolysacharida binding protein</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
Na ⁺	: ion Natrium
NK	: <i>sel natural killer</i>
NE	: <i>norepinephrine</i>
MA	: Medicophysiological approach
OCAT	: Obstructive Chronik Adenotonsillitis
P	: Populasi penderita
PA	: <i>psychological approach</i>
S	: Sampel penelitian
Sa	: Sampel sesudah/pasca paparan
Sa1	: Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 1
Sa2	: Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 2
Sb	: Sampel sebelum/pra paparan
Sb1	: Sampel sebelum/pra paparan kelompok 1
Sb2	: Sampel sebelum/pra paparan kelompok 2
SPSS	: <i>Statistical Package of The Social Sciences</i>
T	: sel limfosit T
Tc	: sel T <i>cytotoxic</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
TNF	: <i>tumor necrotic factor</i>
Th	: sel limfosit <i>T helper</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sampai saat ini penderita adenotonsilitis kronis masih banyak memberikan dampak berupa infeksi yang berulang sebesar 60%. Selain itu pada adenotonsilitis kronis terjadi gejala obstruksi jalan napas atas (Paradise *et al*, 2003), yang sering terjadi pada malam hari (Onal *et al*, 1986; Spabis, 1994; Lamberg, 2001). Adenotonsilitis kronis yang disertai obstruksi pada malam hari disebut sebagai *obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)* (Suen *et al*, 1995; Adams, 1997; Cowan and Hibbert, 1997; Ischizuka *et al*, 1997). Adenoid dan tonsil yang beradang kronis disertai obstruksi dinamakan adenotonsilitis kronis obstruktif ATKO (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Obstruksi yang disertai peradangan kronis bagaikan lingkaran setan (*circulus visiosus*). Proses peradangan oleh infeksi dapat menimbulkan pembesaran tonsil, sedangkan pembesaran tonsil dan adenoid dapat mengakibatkan obstruksi jalan napas atas. Obstruksi jalan napas terutama yang terjadi waktu tidur dapat menyebabkan hipoksia. Kondisi hipoksia tersebut dapat menurunkan ketahanan imunologis (Lamberg *et al*, 2001; Paradise *et al*, 2003). Salah satu cara mengatasi obstruksi akibat ATKO yaitu dengan tindakan adenotonsilektomi (ATE). Namun tindakan ATE sampai sekarang masih diperdebatkan. Kontroversi tersebut terletak pada sudut

pandang bahwa adenoid dan tonsil adalah sistem ketahanan tubuh imunologis, sedangkan pembesaran adenoid dan tonsil dapat menyebabkan kondisi hipoksia (Paradise *et al*, 2002; 2003). Prusek *et al* (1991) dan Friday *et al* (1992) melaporkan penurunan imunitas pasca ATE. Sedangkan Paulussen *et al* (2000) mendapatkan modulasi peningkatan imunitas seluler dan humoral pasca ATE. Namun sampai saat ini mekanisme modulasi imunitas pasca ATE belum diketahui dengan jelas.

Penetapan tindakan ATE yang kurang tepat dapat merugikan penderita. Penderita yang mengalami penanganan lambat dapat menyebabkan infeksi yang berulang dan gangguan hipoksia (Jensen *et al*, 1991; Paradise *et al*, 2002). Berbagai penulis lain juga melaporkan, bahwa adenotonsil hipertrofi dapat menyebabkan obstruksi (Goodman *et al*, 1976; Franz and Mennicken, 1977; Harrington, 1978; Skevas *et al*, 1978; Van Somoren *et al*, 1990; Eike and Jorgense, 1994; Battistini *et al*, 1998; Litman *et al*, 1998). Gangguan hipoksia dapat menurunkan imunitas tubuh, sehingga rentan terkena penyakit infeksi (Klokke *et al*, 1993; Ohga *et al*, 2003). Peningkatan frekuensi sakit pada penderita dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan terutama pada masa anak (Paradise *et al*, 2002; 2003).

Tindakan ATE sering dilakukan oleh spesialis THT di Indonesia. Data selama tahun 2002 di RSUD dr. Moewardi Surakarta telah dilakukan tindakan ATE dan Tonsilektomi (TE) sebanyak 220 di antara 501 tindakan atau

operasi TH1 yang lain. Lebih dari 65% penderita yang dilakukan tindakan ATE atau TE berumur antara 2 sampai 15 tahun (RSUD Dr Moewardi, 2002). Tindakan ATE merupakan 75% dari tindakan operasi TH1 yang dilakukan pada anak di Turki (Erisen *et al*, 1999). Adenoid dan tonsil yang membesar dapat menyebabkan obstruksi dan secara fisiologis dapat mengganggu fungsi pernapasan dan proses menelan. Atas dasar pertimbangan ini maka penderita ATKO perlu dilakukan tindakan ATE. Apabila penderita ATKO tidak dilakukan ATE maka akan menurunkan kualitas hidup anak. Tindakan ATE dilakukan atas dasar indikasi klinis dan kasus demi kasus (Bicknell, 1994). Selama ini indikasi tindakan ATE berdasar atas hasil pemeriksaan klinis. Dengan demikian dasar pertimbangan dilakukan ATE masih bersifat subjektif. Gejala obstruksi menghilang setelah dilakukan tindakan ATE (Franz and Mennicken, 1977; Harrington, 1978; Skevas *et al*, 1978). ATKO dapat menyebabkan kondisi hipoksi. Kondisi hipoksi dapat memodulasi sel imunokompeten (Eike and Jorgensen, 1994; Albert, 1997; Battistini *et al*, 1998; Paradise *et al*, 2003). Hipoksi sebagai stresor akan merangsang monosit atau makrofag untuk mengeluarkan IL-1 β lebih banyak (Hempel *et al*, 1996). Selanjutnya IL-1 β merangsang Th1 untuk mengeluarkan IFN- γ . IFN- γ sebagai *MAF* (*macrophage activating factor*) akan meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan imunogen. Di sisi lain peningkatan aktivitas makrofag tersebut juga dapat merusak sel dan jaringan, sehingga dapat menimbulkan nekrosis (*delayed type*

hypersensitivity). Pasca tindakan ATE, diharapkan stresor hipoksia hilang, sehingga IL-1 β akan menurun. Atas dasar manfaat tindakan ATE yang belum terungkap jelas tersebut diatas, maka masih perlu kajian lebih lanjut.

Pendekatan psikoneuroimunologi yang melihat stresor hipoksia sebagai pencetus penurunan ketahanan tubuh imunologis melalui perubahan *behavior* otak atau jaringan sistem saraf. Psikoneuroimunologi berbasis pada pemahaman imunoregulasi yang tidak bersifat otonom (Ader R, 2000). Hipoksia menimbulkan proses *learning* pada jaringan otak yang akan berdampak pada keseimbangan Th1-Th2. Demikian sebaliknya keseimbangan Th1-Th2 akan berdampak pada proses *learning* jaringan otak pula, dikenal sebagai *brain immune system bidirectional* (Ader R, 2000). Perubahan *behavior* jaringan otak atau sistem saraf dapat memberikan modulasi melalui fluktuasi sekresi sitokin terhadap sistem imunitas (Ader R, 2000). Alur tersebut di atas digunakan untuk menjelaskan penurunan ketahanan tubuh imunologis akibat ATKO. Pendekatan psikoneuroimunologi tersebut juga akan digunakan sebagai tolak ukur keberhasilan ATE. Adapun alur pikir penerapan paradigma psikoneuroimunologi pada penelitian ini dapat diikuti berikut ini. Penurunan ketahanan tubuh imunologis karena hipoksia akan dilihat sebagai proses modulasi yang komplementatif dari berbagai variabel respons imun dalam satu paradigma psikoneuroimunologi. Pada penelitian di bidang imunopatobiologi telah mengkaji keseimbangan respons imun sampai pada pembahasan limfosit pada tingkat sub set Th1

dan Th2. Identifikasi aktivitas sel Th1 dan Th2 telah diamati dari modulasi sitokin yang dihasilkan. Beberapa sitokin dapat saling berinteraksi satu dengan yang lain secara kompleks, baik yang berfungsi sebagai imunostimulator maupun berfungsi inhibitor. Dalam penelitian imunopatobiologi saat ini, pembahasan sitokin yang dihasilkan sel imunokompeten dilakukan secara menyeluruh melalui berbagai mediator sitokin, hormon dan polipeptida (Putra, 1999). Telah diuraikan di atas bahwa pada kondisi hipoksia dapat memodulasi sistem imunitas (Lamberg *et al*, 2001; Paradise *et al*, 2003). Modulasi imunitas yang dipengaruhi oleh *learning process* yang menghasilkan kognisi tertentu (yang memodulasi imunitas) merupakan kajian psikoneuroimunologi. Atas dasar paradigma psikoneuroimunologi, maka tindakan ATE pada anak dengan ATKO yang bermaksud untuk menghilangkan kondisi hipoksia, dapat memperbaiki modulasi imunitas. Kajian dengan paradigma psikoneuroimunologi ini lebih difokuskan pada modulasi imunitas berdasarkan atas modulasi keseimbangan Th1 - Th2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pasca ATE terjadi heterogenitas imunitas pada anak dengan ATKO ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menjelaskan mekanisme modulasi imunitas akibat pengaruh tindakan ATE pada anak dengan ATKO.

1.3.2 Tujuan khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Membuktikan heterogenitas imunitas akibat efek tindakan ATE pada anak dengan ATKO.
2. Mendapatkan variabel pembeda (diskriminator) dari berbagai kelompok imunitas akibat tindakan ATE pada anak dengan ATKO.
3. Menjelaskan modulasi imunitas pasca tindakan ATE pada anak dengan ATKO.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Manfaat penelitian secara teoritis meliputi:

Mendapatkan penjelasan modulasi imunitas pasca tindakan ATE pada anak dengan ATKO.

1.4.2 Manfaat aplikatif

Sedangkan manfaat aplikatif dari penelitian ini meliputi:

Mendapatkan landasan ilmiah tindakan ATE pada anak dengan ATKO.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fungsi dari Adenoid dan Tonsil

Adenoid adalah jaringan limfoid yang terletak di atap rongga nasofaring. Berbentuk piramid dengan puncak mengarah ke septum nasi, sedangkan basis adenoid dimulai dari atap sampai dinding posterior rongga nasofaring merupakan dasar piramid. Di samping jaringan adenoid terdapat muara tuba Eustachius. Secara anatomis adenoid dibungkus oleh epitelium. Lapisan epitel masuk ke dalam sebagai lekukan membentuk folikel. Adenoid mempunyai kript, seperti pada tonsil. Pada saat operasi dengan menarik palatum mole dan uvula keatas menggunakan retraktor dapat dilihat batas bawah masa adenoid yang tegas (Adams, 1997). Adenoid mengandung sel T dan B. Sel B lebih banyak dari sel T (Bernstein *et al*, 1997; Bernstein *et al*, 1998; Rosenmann *et al*, 1998; Boyoka *et al*, 2000).

Tonsil adalah jaringan limfoid yang terletak di fosa faringus. Tonsil diliputi epitel skuamosa yang membentuk beberapa kript. Kript ini lebih berkeluk-lekuk. Kript dikutub atas tonsil mudah tersumbat oleh partikel makanan, sel epitel yang terlepas, leukosit dan bakteri. Kript merupakan tempat utama pertumbuhan bakteri patogen. Di depan tonsil terdapat arkus faring anterior, disusun oleh otot palatoglosus. Sedang di belakang tonsil terdapat arkus faring posterior yang disusun oleh otot palatofaringeus.

Keduanya dipersarafi oleh pleksus faringus (Adams,1997). Adenoid dan tonsil merupakan jaringan limfoid dari cincin Waldeyer yang merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh.

2.2 Adenoiditis Kronis

Adenoiditis kronis adalah peradangan pada jaringan adenoid. Adenoid secara radiologis baru dapat dideteksi pada umur 4 bulan, namun pada umur 6 bulan hanya dapat dideteksi sebanyak 50%. Adenoid dapat mengalami pembesaran karena proses hiperplasi sel dan hipertrofi akibat respons terhadap infeksi (Ranidewi, 1995). Beberapa penelitian menunjukkan adenoiditis banyak disebabkan oleh bakteri aerob dan anaerob (Brook *et al* , 1999; Rynnel-Daggoo, 1999; Brook and Shah, 1999). Hiperplasi dan hipertrofi sel akibat infeksi terjadi sejak umur anak 2 tahun dan pada umur anak 3 sampai 5-6 tahun pertumbuhannya cepat sehingga jalan pernapasan nasofaring menjadi sempit (Chew,1997; Cho *et al* ,1999). Selanjutnya menurut Jeans tahun 1981 (Chew, 1997) pertumbuhan adenoid relatif konstan, sedang pertumbuhan rongga nasofaring menjadi lebih besar.

Adenoid hipertrofi (AH) dapat menyebabkan sumbatan jalan udara pernapasan. Namun yang penting pada adenoid adalah bukan besarnya, tetapi besar relatif dibanding rongga nasofaring dan jalan udara pernapasan yang tersisa (Albert,1997). Sumbatan jalan udara pernapasan karena adenoid dapat terjadi dari proses hipertrofi adenoid, rongga nasofaring kecil

atau proses keduanya. Adenoid akan mengecil sesuai perkembangan umur. Keterlambatan pertumbuhan rongga nasofaring akan menyebabkan sumbatan jalan udara pernapasan (Kemaloglu *et al*, 1999). Secara klinis pembesaran adenoid tanpa disertai penambahan jumlah sel dapat diamati disebut hipertrofi. Perkiraan pembesaran adenoid dapat dilakukan dengan foto *Rontgen* jaringan lunak nasofaring dari lateral. Rasio Adenoid-Nasofaring (A-N) adalah perbandingan prakiraan pembesaran adenoid terhadap rongga nasofaring secara radiologis. Rasio A-N diperoleh dengan membagi nilai A dengan nilai N. Nilai A merupakan jarak dari titik maksimal kelengkungan tepi bawah bayangan adenoid, ditarik garis tegak lurus pada garis perpanjangan basis oksiput. Nilai N merupakan jarak antara ujung posterior-superior palatum durum dengan ujung anterior-inferior *sphenobasioccipital synchondrosis* (Cho *et al*, 1999). Penelitian oleh Ranidewi tahun 1995, apabila rasio A-N $> 0,52$ $< 0,72$ terdapat hipertrofi non obstruktif (HNO) dan apabila rasio A-N $\geq 0,72$ terdapat hipertrofi obstruktif (HO). HO akan menyebabkan sumbatan saluran pernapasan. Untuk mengukur besar sebenarnya dari adenoid dapat dilakukan dengan mengukur volume jaringan adenoid pasca operasi. Diperoleh data bahwa rerata volume adenoid adalah 3,8 cc pada HO dan 2,2 cc pada HNO (Ranidewi, 1995).

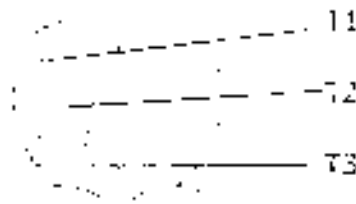
2.3 Tonsilitis Kronis

Tonsilitis merupakan peradangan pada tonsil. Kripta yang kompleks mungkin sebagai penyebab tonsil sering infeksi dibanding jaringan limfold sekitar. Tonsilitis kronis merupakan penyakit yang paling sering dari semua penyakit tenggorok yang berulang (Adams, 1997). Beberapa antigen asing akan merangsang limfosit pada tonsil untuk proliferasi. Infiltrasi ringan limfosit atau inflamasi (kriptitis) ringan dianggap masih fisiologik (Yamanaka *et al*, 1988; Prijanto, 1997).

Penelitian patogenesis infeksi bakteri tonsilitis kronis yang dilakukan Suzuki *et al*, tahun 1988 di Jepang, didapat bahwa bakteri gram positif sebanyak 71,2%, gram negatif 28,5% dan mikroba lainnya 0,3%. Genus *streptococcus* hampir menduduki separo dan khususnya *streptococcus pyogenes* sebanyak 23,4%. Penelitian tentang bakteri sebagai penyebab infeksi telah banyak dilakukan (Stenfors, 1999; Brook and Shah, 1999; Lindroos, 1999). Sprinkle tahun 1974 menyatakan bahwa bakteri *streptococcus pyogenes* merupakan penyebab 40% pasien dengan tonsilitis eksudativa rekuren (Adams, 1997).

Menurut Mac Kenzy hipertrofi tonsil dapat dikualifikasikan sebagai berikut : (Prijanto,1997)

1. Tonsil T1 : pembesaran $\frac{1}{4}$ jarak arkus – uvula.
2. Tonsil T2 : pembesaran $\frac{1}{2}$ jarak arkus – uvula.
3. Tonsil T3 : pembesaran $\frac{3}{4}$ jarak arkus - uvula.



Gambar 2.1 : Derajat Hipertrofi Tonsil

Diagnosis tonsilitis kronis diperoleh apabila permukaan tonsil berbenjol-benjol, muara kripte melebar dan detritus diperoleh saat jaringan tonsil ditekan (Priyanto,1997). Adams (1997) membagi 2 jenis tonsilitis kronis :

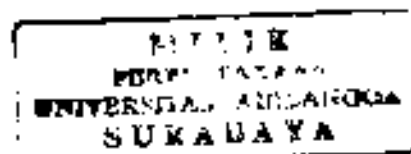
1. Tonsil hipertrofi dengan tanda permukaan berparut, kripte terdapat eksudat.
2. Tonsil kecil berlekuk dengan tepi hiperemis, terdapat sekret purulen pada kripte. Ukuran besar jaringan tonsil tidak mempunyai hubungan dengan infeksi kronis (Adams,1997). Tonsil normal kadang (40%) tidak mudah dilihat dengan spatel lidah, karena tersembunyi diantara arkus anterior dan posterior, sehingga penilaian besarnya tonsil dapat salah (Priyanto, 1997).

Pengobatan tonsilitis kronis adalah tindakan medis atau konservatif. Apabila pengobatan medis atau konservatif gagal, maka pengobatan tonsilitis kronis adalah tindakan tonsilektomi (Adams, 1997). Tindakan tonsilektomi dilakukan apabila tonsil sering terjadi tonsilitis akut dan pasca abses

peritonsiler. Tindakan tonsilektomi mutlak harus dilakukan apabila menyebabkan gejala *sleep apnea* karena terjadi sumbatan jalan napas saat tidur (Moser and Rajagopal, 1987; Zucconi *et al*,1993; Suen *et al*,1995; Adams, 1997; Cowan and Hibbert, 1997; Ischizuka *et al*, 1997). Tonsilitis hipertrofi dapat menimbulkan kor pulmonale karena obstruksi jalan napas yang kronis dan menyebabkan disfagi dengan penurunan berat badan (Adams,1997). Untuk mengetahui besaran tonsil menimbulkan sindroma *sleep apnea* dapat ditegakkan dengan pemeriksaan *polysomnography* (Moser and Rajagopal, 1987; Battistini *et al*, 1998; Wakashima *et al*, 1999).

2.4 Adenotonsilitis kronis obstruktif

Adenotonsilitis kronis adalah peradangan kronis dari adenoid dan tonsil. Adenotonsilitis kronis (ATK) merupakan penyakit infeksi yang banyak diderita pada anak. Penyebab infeksi adalah kebanyakan bakteri. ATK dapat diikuti hiperplasi dan atau hipertrofi dari sel adenoid dan tonsil. Hal ini akan menyebabkan sumbatan. Adenotonsilitis kronis obstruktif (ATKO) adalah adenotonsilitis kronis disertai dengan obstruksi. ATKO merupakan indikasi tindakan ATE (Moser and Rajagopal, 1987; Ishizuka *et al*, 1997). Lebih dari 40 tahun diketahui sumbatan jalan napas dapat disebabkan oleh adenotonsil hipertrofi. Adenotonsil hipertrofi dapat menyebabkan hipoksi, hipercapni dan hambatan vaskularisasi paru. Gejala ini dinamakan *cor pulmonale* atau gagal jantung congestif (Goodman *et al*, 1976). Goodman



et al tahun 1976 melaporkan 3 kasus dengan sesak napas dan retraksi, sianosis dan kadang-kadang berhenti napas dan kesadaran menurun. Diagnosis klinis *cor pulmonale* disebabkan oleh adenotonsil hipertrofi. Pasca adenotonsilektomi semua gejala klinis membaik. Satu kasus menunjukkan perbaikan kadar CO₂ darah dari 62 menjadi 44.

Franz and Mennicken tahun 1977 melaporkan anak laki-laki umur 5 1/2 tahun dengan gejala penyakit yang serius dan gejala klinis yang membingungkan. Gejala pokok adalah *cor pulmonale*, oedem paru, perubahan yang berarti dari sistem kardio-respirasi sampai *hypersomnia*. Harrington tahun 1978 melaporkan 3 kasus hipoksi kronis dan gagal jantung congestif karena tonsil hipertrofi. Skevas *et al* tahun 1978 melaporkan juga 1 kasus *cor pulmonale* disebabkan tonsil dan adenoid hipertrofi. Gejala ini disebabkan oleh adenotonsilitis kronis. Adenotonsilitis kronis hipertrofi mengakibatkan sumbatan sebagian jalan napas. Hipoventilasi alveoler kronis mungkin sebagai penyebab timbulnya gejala pokok (Franz and Mennicken, 1977). Gejala klinis menjadi baik setelah semua penderita dilakukan adenotonsilektomi (Franz and Mennicken, 1977; Harrington, 1978; Skevas *et al*, 1978). Mengukur hipoksi penderita indikasi adenoidektomi dan tonsilektomi, dilakukan penelitian pada 44 anak indikasi adenoidektomi dan tonsilektomi dengan 20 anak indikasi operasi urologi. Saturasi oksigen (SaO₂) diukur dengan *pulse oximeter* saat anak bangun dan saat tidur. Jantung diukur dengan *ECG (electro cardiogram)* dan *chest impedance*.

Pengukuran secara kontinyu dan dicatat. Hasil penelitian menunjukkan beda bermakna ($p < 0,01$) pada saturasi oksigen saat anak bangun, saat tidur dan jumlah kejadian hipoksi antara anak indikasi adenoidektomi dan tonsilektomi dengan anak indikasi operasi urologi. Apabila kriteria hipoksi saturasi oksigen di bawah nilai dasar (90%) saat tidur atau terjadi lonjakan 10 % di bawah nilai dasar paling sedikit sekali dalam 1 jam, dari 44 anak yang diteliti, 15 anak menunjukkan abnormal. Anak ini tidak dapat diketahui berdasar riwayat penyakit atau pemeriksaan klinis (Van Somoren *et al*, 1990). Untuk mengetahui angka kejadian dan derajat sumbatan jalan napas pada anak dengan tonsil hipertrofi, dilakukan penelitian pada 25 anak dengan indikasi tonsilektomi dan 25 anak sebagai kontrol tanpa indikasi tonsilektomi. Penelitian menggunakan premedikasi midazolam 0,5 mg/kg oral dan inhalasi nitrid oksid (N_2O) sampai 50%. Hasil penelitian adalah 14 (56%) anak kelompok tonsilektomi dan 4 (16%) anak kelompok kontrol mengalami sumbatan jalan napas sebagian. Satu anak kelompok tonsilektomi mengalami hipoksi, saturasi oksigen sampai mencapai 72%. Satu anak kelompok tonsilektomi mengalami sumbatan jalan napas total. Anak menerima sedasi oral midazolam dan inhalasi N_2O 50%, menunjukkan sumbatan jalan napas yang signifikan, terutama anak dengan pembesaran tonsil (Litman *et al*, 1998).

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) adalah keadaan sumbatan jalan napas yang menyebabkan hipoksi sampai apnea saat penderita tidur.

Patofisiologi dari *OSAS* masih belum diketahui, namun diperkirakan penyebab utama *OSAS* adalah akibat dari adenotonsil hipertrofi. Sumbatan daerah nasofaring akibat adenotonsil hipertrofi akan menjadi kritis saat penderita tidur. Saat tidur otot-otot pernapasan mengalami relaksasi, secara anatomis keadaan tersebut akan menambah sumbatan daerah nasofaring. Saat inspirasi menimbulkan penurunan tekanan di dalam rongga jalan napas yang akan berakibat lanjut dinding nasofaring tertarik ke tengah. Akhirnya timbul gangguan sumbatan jalan napas (Battistini *et al*, 1998). Adenotonsil hipertrofi tidak selalu mengakibatkan *OSAS*. Menegakkan diagnosis *OSAS* dengan alat *polysomnography*. Alat *polysomnography* dipasang pada tempat tidur. Alat dapat merekam tidur penderita secara kontinyu (Marcus *et al*, 1994).

Adenotonsilis kronis obstruktif (ATKO) adalah keadaan peradangan dari jaringan tonsil dan adenoid yang menimbulkan obstruksi. Pada keadaan peradangan kronis jaringan tonsil dan adenoid akan mengalami hipertrofi dan hiperplasi serta dapat menyebabkan hipoksi. Secara klinis pembesaran tonsil dapat dikualifikasikan sebagai T1, T2 dan T3. (Goodman *et al*, 1976; Franz and Mennicken, 1977; Harrington 1978; Skevas *et al*, 1978; Eike and Jorgensen, 1994; Van Someren *et al*, 1990; Battistini *et al*, 1998; Litman *et al*, 1998).

2.5 Adenotonsilektomi

Indikasi adenoidektomi pada dasarnya apabila hipertrofi menimbulkan sumbatan pada hidung. Sumbatan hidung kronis akan mengakibatkan gangguan tidur, kor pulmonale atau sindrom apnea waktu tidur. Indikasi adenoidektomi juga pada adenoiditis kronis hipertrofi yang berhubungan dengan produksi dan persisten cairan telinga tengah. Misal otitis media supuratif akut rekuren dan otitis media supuratif kronis yang tidak mempunyai respons terhadap penatalaksanaan medik dengan antibiotika profilaktis. Gates tahun 1989 berpendapat bahwa adenoidektomi tetap menguntungkan pada otitis media serosa kronis (Adams, 1997)

Adenoidektomi, tonsilektomi atau kombinasi keduanya adalah tindakan yang paling sering dikerjakan di bidang THT (Cho *et al*, 1999; Kemaloglu *et al*, 1999). Selama tahun 2002 di RSUD dr. Moewardi Surakarta telah dilakukan tindakan ATE atau TE sebanyak 220 dari 501 tindakan operasi di Bag. / SMF. THT. Lebih dari 65% penderita berumur antara 2 sampai 15 tahun (RSUD dr Moewardi, 2002). Dilaporkan oleh Schilder *et al*, tahun 1999 jumlah tindakan ATE tahun 1995 anak usia 0-14 tahun di USA terdapat 53/10.000 jumlah penduduk usia yang sama, Kanada 70/10.000, Australia 57/10.000, Belanda 131/10.000. Tindakan ATE di negara Belanda menduduki tingkat tertinggi. Di negara Inggris tahun 1990 tindakan ATE dilakukan sebanyak 12.652 kali dibanding tahun 1977 sebanyak 12.447 kali.

Ini menunjukkan tidak terjadi penurunan jumlah tindakan ATE yang berarti (Cowan and Hibbert, 1997).

Hasil tindakan ATE dapat diobservasi dari keluhan yang diderita pasien ATKO sebelumnya. Penyembuhan pasca tindakan ATE adalah 2-3 minggu (De Weese and Saunders, 1982). Ranidewi tahun 1995 mengevaluasi keluhan pasca operasi dilakukan setelah 2 minggu.

2.6 Sistem Ketahanan Tubuh Immunologis

Sistem pertahanan tubuh terdiri dari respons imun alamiah (*natural/innate*) atau non spesifik dan respons imun didapat (*adaprive/acquired*) atau spesifik. Respons imun alamiah atau non spesifik dilaksanakan oleh monosit (makrofag), neutrofil, eosinofil, sel *NK (natural killer)*, sel *K (killer)*, basofil, mastosit dan trombosit. Limfosit T dan limfosit B mempunyai peranan penting terhadap respons imun didapat atau spesifik. Limfosit Th2 menghasilkan IL-4 di samping menghasilkan IL-5, IL-6 dan IL-10, akan mengaktifasi limfosit B menghasilkan sel plasma yang memproduksi imunoglobulin G, A, M dan E. Imunoglobulin berperan penting untuk respons imun humoral. Menurut Roitt *et al* tahun 1993 pada hipersensitifitas tipe IV, IgG akan menangkap antigen permukaan sel target, selanjutnya akan dihancurkan oleh sel makrofag, neutrofil, eosinofil dan sel *K (killer)* melalui proses sitotoksik atau lisis komplemen. IgG diperkirakan merupakan 80% dari antibodi serum. IgG mempunyai paruh hidup antara 7

23 hari (Kaiser, 2002). Sel limfosit Th1 menghasilkan IL-2 yang merangsang limfosit sendiri (otokrin) juga merangsang limfosit B dalam menghasilkan imunoglobulin.

Bayi baru lahir peran Th2 lebih dominan dibanding Th1. Imunitas humoral lebih tinggi dari imunitas seluler. Dalam perjalanan menuju anak-anak, banyak terjadi infeksi yang akan menaikkan imunitas seluler. Akan terjadi keseimbangan imunitas baru antara Th1 dengan Th2. Anak dengan riwayat atopi dan Th2 dominan mempunyai risiko lebih besar untuk terjadi hipersensitifitas.

Limfosit Th1 berperan dalam respons imun seluler. Interleukin IL-1 β akan menstimuli Th₁ dalam proliferasi atau diferensiasi. *Tumor necrosing factor α* berikatan secara adhesi dengan neutrofil menyebabkan kerusakan endotel, IL-6 akan menstimuli proliferasi limfosit B untuk menghasilkan Ig G, sedang IL-8 merupakan kemotaktor dan substansi adiktif pada epitel traktus respiratorius atas. Kenaikan IL-8 akan berakibat neutrofil atau sel radang mudah melekat pada epitel mukosa traktus respiratorius atas. Akibat selanjutnya mukosa rusak sehingga mudah infeksi.

Penelitian dengan aktivasi antigen oral memunculkan Th3 dan IL-4. Aktivasi antigen terhadap munculnya dominan Th1, Th2 atau Th3 masih belum jelas. Limfosit Th1 dan Th2 selalu dalam bentuk keseimbangan (Janeway and Travers, 1996; Estaquier and Ameisen, 1997). Kenaikan produksi Th₁ menunjukkan respons imun kearah terjadinya infeksi

intraseluler. Sedang produksi Th2 menunjukkan respons infeksi parasit cacing dan antigen lingkungan. Respons imun Th1 ikut berperan di dalam organ spesifik oto imun (*specific autoimmunity organ*) seperti pada dermatitis kontak, beberapa penyakit kronis yang tidak diketahui sebabnya. Sedang respons imun Th2 mempunyai kecenderungan genetik. Respons imun terhadap lingkungan bertanggung jawab sebagai pemicu kelainan atopik (Rogmanani, 1994).

Interleukin IL-2 terbentuk 4 jam setelah teraktifasi. Interleukin IL-2 di samping menstimulir sel NK juga limfosit B. Penurunan respons imun akibat *injury* atau operasi laparoskopi terjadi setelah hari ke 1 dan 3 pasca operasi (Redmond *et al*, 1994) atau pasca operasi besar hari ke 2 (Berguer *et al*, 1999).

Interleukin IL-4 merupakan sitokin yang berasal dari sel T. Mempunyai fungsi sebagai *growth factor* untuk sel B yang diaktifkan, meningkatkan ekspresi *HLA-DR* pada sel B, *growth factor* untuk sel T, meningkatkan aktifitas sitolitik dan sel Tc, *mast cell growth factor*, bekerja sinergistik dengan *CSF* dalam merangsang hematopoiesis (Baratawidjaja, 1996). Interleukin-4 sebagai hasil aktifitas Th₂ akan menekan produksi makrofag. Antagonis IL-4 sekarang dipakai terutama untuk mengontrol reaksi alergi berat.

Interferon- γ (IFN- γ) dibentuk oleh limfosit T yang diaktifkan. Pada asma atopi produksi IFN- γ sangat sedikit dan produksi IL-4 lebih dari normal,

kecenderungan ratio IFN- γ / IL-4 lebih dari 1/3 (Papadopoulos, 2002; Guntur AH, 2003). Sekresi IFN- γ yang rendah didapatkan pada orang dengan penyakit atopik. Sekresi IFN- γ yang sedikit saat kelahiran menunjukkan bahwa kelainan sekresi IFN- γ terutama adalah akibat penyakit, bukan pengaruh dari penyakit (Tang *et al*, 1994). IFN- γ diproduksi oleh Th1 dapat menekan diferensiasi Th2. Produksi IL-4 akan menurun. Sedangkan IL-4 diperlukan untuk menstimulir sel B yang akan menghasilkan IgE. IFN- γ akan menekan produksi IgE dan menaikkan IgG (Wang *et al*, 2002). IFN- γ mempunyai mekanisme langsung yang dapat memblok inflamasi pada alergi dalam waktu lama. Ini sesuai yang diketemukan Wang *et al* tahun 2002. Pada asma dan inflamasi alergi, karakteristik didominasi oleh sitokin Th2, IL-4 menstimulir produksi IgE dan IL-5 mendorong kemotaksis, aktivasi dan menjaga kehidupan sel eosinofil. Di pihak lain, respons imun terhadap virus didominasi oleh sitokin Th1. Peranan IFN- γ adalah sentral (Papadopoulos, 2002; Guntur, 2003). Dosis rendah IFN- γ akan mengaktifasi sel NK untuk membunuh sel yang terinfeksi virus. Sedang dosis tinggi akan menghambat limfosit T dan limfosit B, sehingga respons imun seluler maupun humoral menurun semua. *Tumor necrosing factor- α* (TNF- α) sebagai hasil aktifitas makrofag, mempunyai efek sitotoksik langsung terhadap tumor.

Stresor akut akan memicu sistem kardiovaskuler dan respons imun terutama akan terjadi kenaikan sel NK. Stresor psikologis akut akan memicu sistem saraf simpatis, diikuti dengan kenaikan jumlah sel NK dalam sirkulasi

darah. Perubahan ini dikendalikan oleh mekanisme *beta-adrenergic* (Benschop *et al*, 1994).

Kegemukan dan status gizi berpengaruh pada modulasi respons imun. Kegemukan dapat memberikan kelemahan sistem pertahanan tubuh imunologis (Stallone, 1994). Pada kegemukan terdapat kecenderungan bahwa hormon estrogen pada wanita dapat mempengaruhi patogenesis infeksi mikroorganisme pada urogenital (Sonnex, 1998)

2.7 Status Imun dan Respons Imun

Sistem ketahanan tubuh imunologis yang sering dikatakan sistem imun dapat dilihat dari dua kondisi yaitu relatif tidak menunjukkan adanya dinamika reaksi (imunitas) dan kondisi adanya dinamika reaksi (modulasi imunitas). Sebagai contoh suatu sel imunokompeten limfosit B yang mengalami sensitisasi antigen dapat mengalami peningkatan aktivitas sekresi imunoglobulin. Kondisi peningkatan sekresi imunoglobulin tersebut dapat diartikan sebagai suatu respons. Sedangkan hasil respons yang sudah stabil yang dilihat sesaat dikenal dengan imunitas (Abbas *et al*, 1994).

2.7.1 Respons imun pada infeksi

Pada sistem pertahanan tubuh non spesifik (alamiah) peranan monosit dan neutrofil sebagai komponen respons imun sangat penting. Keduanya dibentuk di sumsum tulang. Monosit melalui sirkulasi darah akan menjadi makrofag dan tinggal di jaringan. Infeksi bakteri yang mengeluarkan

endotoksin, akan difagositosis atau didegradasi oleh makrofag. Proses ini akan mengeluarkan monokin (*chemokin*) sebagai kemotaktor. Kemotaktor akan menarik monosit dan neutrofil menuju tempat infeksi. Neutrofil merupakan sel sistem pertahanan tubuh yang penting dan paling banyak. Neutrofil berfungsi untuk melokalisasi infeksi (Janeway and Travers, 1996). Keberadaan keduanya penting untuk menggambarkan komponen respons imun alamiah.

Infeksi pada ATK dapat mempengaruhi imunitas (Plagemann *et al*, 1998). Bakteri mengeluarkan endotoksin yang merupakan komponen dinding sel bakteri sebagai lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida bersama *lipopolysacharida binding protein (LBP)* dengan akufasi *CD 14* akan difagositosis monosit atau makrofag. Fragmen bakteri dipresentasikan bersama *MHC II*, dikenal sebagai *antigen presenting cell (APC)* yang dikenal reseptor sel limfosit *T helper* (Abbas *et al*, 1994). Bila ada antigen baru akan diproses oleh makrofag. Makrofag mengeluarkan *IL-1* yang menstimulasi limfosit *T* berproliferasi dan diferensiasi menjadi *Th₁* dan *Th₂* (Bratawidjaja, 1996). Limfosit *Th₁* dan *Th₂* dibagi berdasar atas fungsinya memproduksi sitokin. *Th₁* memproduksi *IL-2* dan *IFN γ* , *Th₂* memproduksi *IL-4*, *IL-5*, *IL-6* dan *IL-10* (Roitt *et al*, 1993) sedang *Th₃* memproduksi *TGF- β* (Abbas *et al*, 1994).

Limfosit *Th₁* akan menghasilkan *IFN γ* yang akan menstimulasi makrofag untuk mengeluarkan *IL-1* dan *TNF α* . Limfosit *Th₁* berhubungan

dengan sitotoksitas dan proses inflamasi lokal sehingga penting terhadap patogen intraseluler termasuk virus, bakteri dan parasit (Roitt *et al*, 1993). Th2 akan menghasilkan IL-4 yang akan menstimulasi limfosit B yang berperan pada respons imun humoral (Roitt *et al*, 1993; Bratawidjaja, 1996).

Infeksi kronis merupakan stresor terus menerus terhadap *immunocompetent cell*, sel akan mengalami *exhausted stage*, akibatnya respons imun dapat menurun. Keadaan infeksi dapat berdampak besar terhadap penurunan ketahanan respons imun terutama pada masa anak (Plagemann *et al*, 1998).

2.7.2 Respons imun pada hipoksia

Dalam keadaan hipoksia jumlah oksigen mengalami penurunan. Kondisi hipoksia akan mengganggu pembentukan *ATP*. Hidrolisa *ATP* menjadi *ADP* akan menghasilkan tenaga yang mengatur transport aktif ion Na^+ dan ion K^+ (Na^+-K^+ *ATPase* = pompa Na^+K^+). Menurut Constantides tahun 1993 keadaan hipoksia ini mengakibatkan pemompaan ion Na^+ , ion K^+ dan air keluar sel akan terganggu dan akan lebih banyak tinggal di dalam sel, maka terjadi pembengkakan (Ganong, 1995). Apabila hal ini terjadi pada sel *immunocompetent* maka aktifitas sel akan menurun, termasuk kemampuan respons imun. Hipoksia dapat mempengaruhi sel saraf otak, limfosit T, makrofag dan sel darah yang akan berpengaruh terhadap respons imun. Makrofag sebagai salah satu sel utama pertahanan non spesifik akan mengalami hambatan dalam bermigrasi dan distribusi menuju masa tumor

atau proses inflamasi (Turner *et al*, 1999). Keadaan hipoksi pada tumor banyak tertimbun adenosine yang akan menghambat limfosit T *cytotoxic* untuk menghancurkan masa tumor (Sitkovsky, 1998). Proliferasi limfosit T juga dihambat oleh *Corticotropin Releasing Factor-norepinephrine (CRF-NE)* (Bai and Du, 1997). Terhadap sumsum tulang hipoksi berpengaruh mengontrol pembentukan *colony-forming unit granulocyte-macrophage (CFU-GMs)* dan *burst-forming unit erythroid (BFU-Es)* yang mungkin dipengaruhi oleh mediator saraf *substance P* (Quinlan *et al*, 1998). Kondisi hipoksia akan mempengaruhi sel makrofag untuk menghasilkan lebih banyak IL-1, TNF α , IL-6 dan IL-8 (Hempel *et al*, 1996; Tamm *et al*, 1998; Kokura *et al*, 2000) yang akan merusak endotel mukosa traktus respiratorius atas dan mempermudah infeksi. Interleukin IL-1 akan menstimulasi Th1 untuk mengeluarkan IFN γ .

Limfosit T merupakan sel yang berperan penting dalam respons imun terhadap sel anti virus dan anti kanker. Pada kondisi hipoksia seperti adanya tumor akan menyebabkan banyak tertimbun *adenosine* di jaringan ekstra selular. Hal ini akan menghambat datangnya anti tumor T *cytotoxic* untuk menghancurkan masa tumor. Pada keadaan berkembang dan fungsi sel imun normal membutuhkan aktifitas *adenosine deaminase (ADA)* (Sitkovsky, 1998).

Penelitian yang dikerjakan pada tikus dengan memberikan *norepinephrine (NE)* pada keadaan hipoksia akut ternyata menimbulkan

hambatan proliferasi limfosit T (Bai and Du, 1997). Makrofag adalah salah satu fagosit yang berasal dari sel hemopoietik. Pada hipoksia, migrasi makrofag akan dihambat, sebagai akibat perubahan metabolisme dalam sel dan bukan karena diatur oleh gen. Kondisi hipoksia sementara (*transient*) mungkin akan mengatur distribusi makrofag pada tumor atau kondisi inflamasi yang lain (Turner *et al*, 1999). Untuk mengetahui pengaruh hipoksia terhadap sumsum tulang, telah dilakukan penelitian pada *bone marrow mononuclear cells (BMMCs)* terhadap kemampuan menggandakan menjadi *granulocyte-macrophage colony forming unit (CFU-GMs)*, *erythroid burst-forming unit (BFU-Es)*, pengaruh neuroimun dan mediator saraf (*substance P*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa hipoksia mengontrol *CFU-GMs* dan *BFU-Es*. Mediator saraf *substance P* mungkin mempunyai pengaruh, tetapi bukan hanya sebagai faktor tunggal (Quinlan *et al*, 1998).

Beberapa hasil penelitian lain menunjukkan bahwa kondisi hipoksia juga dapat menurunkan respons imun adaptif (Lahat *et al*, 2003). Namun sebaliknya hasil penelitian sebelumnya didapatkan bahwa kondisi hipoksia juga memberikan peningkatan jumlah neutrofil (Schimmer *et al*, 2001). Penelitian yang mendukung penurunan respons imun pada hipoksia didapatkan pada hasil penelitian pengaruh pH. Penurunan pH didapatkan penurunan respons imun. Penurunan respons dapat terjadi pada penurunan aktivitas limfosit, daya proliferasi limfosit dan penurunan respons imun humoral atau sekresi imunoglobulin (Lardner, 2001).

Pada kondisi hipoksia didapatkan bahwa neutrofil dan makrofag dimobilisasi jaringan yang mengalami hipoksia atau iskhemia (Schimmer *et al*, 2001). Sedangkan hasil penelitian lain mendapatkan bahwa kondisi hipoksia selain meningkatkan monosit dalam darah, juga meningkatkan sekresi TNF- α (Lahat *et al*, 2003). Dalam kondisi iskhemia didapatkan peningkatan sekresi IL-1 namun tidak signifikan pada perubahan IL-6 dan IFN- γ (Herskowitz *et al*, 1995). Dengan demikian kondisi hipoksia juga memberikan modulasi pada sel yang mensekresi sitokin dalam upaya mengendalikan respons imun.

2.7.3 Respons imun pasca operasi

Trauma dan operasi besar merangsang kejadian berlanjut yang menunjukkan hubungan dengan respons inflamasi. Aktifitas sistem komplemen dan sel neutrofil merupakan respons awal dari trauma dan operasi. Ini mungkin memicu keluarnya mediator inflamasi (Ellstrom *et al*, 1996). Tindakan operasi *cholecystectomy* terbuka dibanding dengan laparoskopi pada hari ke 1 dan ke 3 pasca operasi, terjadi kenaikan yang signifikan dari monosit, TNF, neutrofil, kemotaksis dan sel lekosit. Tingkat perubahan ini tergantung dari dalamnya perlukaan, tingkat rasa sakit dan jenis anestesi (Redmond *et al*, 1994).

2.8 Paradigma Psiconeuroimunologi

Paradigma ilmu adalah pandangan yang mendasar tentang pokok persoalan ilmu yang harus dikaji dengan cermat. Pengajian terhadap pokok persoalan sangat dipengaruhi oleh konsep. Konsep merupakan persepsi terhadap sesuatu yang diamati. Sebelum uraian paradigma psiconeuroimunologi, maka pertama akan disampaikan perjalanan paradigma psiconeuroimunologi. Hubungan antara sistem saraf dengan sistem hormon dikenal dengan paradigma neuroimunologi dan imunoneuroendokrinologi (Martin and Reichlin, 1987; Falaschi *et al*, 1994). Setelah itu, berkembang pula paradigma psikoimunologi, dimana fenomena stres psikis dan perilaku stres seseorang dapat mempengaruhi perubahan sistem imun (Maddox, 1984; Atkinson *et al*, 1987). Atas dasar perkembangan paradigma imunologi yang menjadi tiga paradigma tersebut, maka Ader (1991) memperkenalkan istilah paradigma baru yaitu psiconeuroimunologi. Paradigma tersebut dibangun dari ilmu pengetahuan yang terdiri atas 3 paradigma keilmuan yang telah dikenal sebelumnya, yaitu paradigma psikologi, neurologi dan imunologi. Beberapa komponen ketiga paradigma tersebut melebur membentuk paradigma baru, yaitu paradigma psiconeuroimunologi. Dengan demikian paradigma psiconeuroimunologi bukan merupakan paradigma psikologi, bukan paradigma neurologi serta bukan paradigma imunologi. Namun demikian variabel yang diteliti dapat berupa komponennya saja. Hal ini menunjukkan bahwa pada *discipline*

hybrid yang berintegrasi bukan seluruh komponen tetapi hanya sebagian komponen dari setiap paradigma tersebut (Ader,2000).

Pada kondisi homeostasis merupakan proses integratif yang melibatkan fungsi saraf, endokrin dan imunologi. Putra (1999) menyatakan bahwa paradigma psiconeuroimunologis secara singkat dikatakan suatu modulasi respons imun akibat berbagai bentuk stresor atau stimuli yang menghasilkan kognisi yang mampu memodulasi imunitas. Secara jelas Ader (2000) menunjukkan kepada kita perkembangan psiconeuroimunologi menuju *discipline hybrid*, yang berbasis pada pemikiran bahwa imunoregulasi tidak otonom. Hal ini didasarkan atas penelitian Ader-Cohen tahun 1965. Pada penelitian tersebut ditemukan stimuli (stresor) kimia yang menghasilkan kognisi ketidak nyaman terbukti dapat menurunkan respons imun. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa stresor kimia yang mampu menghasilkan kognisi ketidak nyaman, atau menghasilkan kognisi *distress*, terbukti menurunkan respons imun. Selanjutnya hubungan kinerja otak dan kinerja sistem imun tersebut dikenal dengan konsep *nerve-immune system bidirectional* (Ader et al,2001)

Sekalipun istilah stres sering digunakan namun para pakar belum sepakat mendefinisikan. Menurut Putra tahun 1999, ada tiga pendekatan yang digunakan untuk memahami istilah stres, yaitu *engineering approach (EA)*, *medicophysiological approach (MA)* dan *psychological approach (PA)*. Menurut pendekatan *EA*, stres merupakan lingkungan yang memuakkan atau

mengancam individu yang hidup di lingkungan tersebut. Hal ini sesuai dengan yang dianut Suryohudoyo, tahun 1999 bahwa stres adalah keadaan yang mengancam atau dirasakan (dipercsepsikan) akan mengancam kesejahteraan seseorang atau individu. *EA* menempatkan stres sebagai variabel bebas. Menurut pendekatan *MA*, stres merupakan efek fisiologis terhadap stimuli (stresor) yang mengancam. Stres merupakan variabel tergantung. Stres adalah respons terhadap stresor. Sedangkan menurut pendekatan *PA*, stres merupakan proses kognitif dan emosional yang menggambarkan interaksi antara individu dan lingkungannya (Putra, 1999). Selye menyatakan bahwa stres ada 3 tahap yaitu, aktivasi, adaptasi dan ekshausi. Pendekatan psikoneuroimunologi berbasis pada pemahaman imunoregulasi yang tidak otonom (Ader R, 2000). Stresor hipoksia sebagai pencetus penurunan ketahanan tubuh imunologis melalui perubahan *behavior* otak atau jaringan sistem saraf. Hipoksia mengaktifasi astrosit dan mikroglia, selanjutnya mengaktifasi sel imunokompeten yang memodulasi keseimbangan Th1-Th2. Modulasi imunitas menurun. Pasca ATE terjadi modulasi keseimbangan Th1-Th2 baru, yang memodulasi menjadi naik (Ader R *et al*, 2001). Perubahan *behavior* jaringan sistem saraf dapat memberikan modulasi melalui fluktuasi sekresi sitokin terhadap sistem imunitas (Ader R, 2000). Kondisi stres melahirkan konsep *General Adaptation Syndrome (GAS)*, tingkat *the alarm stage, the stage of resistance or adaptation, dan the stage of exhaustion*.

Dasar psikoneuroimunologi adalah pengamatan pada modulasi sistem imun akibat adanya stresor. Sejak diketemukan protein sebagai hasil sel yang mengalami stres, maka stres dapat diterapkan pada gen, protein dan sel sendiri. Stres tidak hanya berlaku pada individu kompleks yang tinggi. Menurut Fawzy tahun 1995 pengertian stres adalah respons terhadap stresor. Stres adalah perilaku biologis (Putra, 1999).

Psikoneuroimunologi dapat digunakan sebagai konsep untuk menerangkan modulasi sistem imun yang berbasis baik oleh karena stres pada individu, sistem, *immunocompetent cell* dan gen. Hal ini dimaksudkan agar menemukan jalur baru yang menghubungkan otak dengan sistem imun. Psikoneuroimunologi berkembang menjadi model berpikir berdasar semua perubahan modulasi respons imun akibat stres terhadap sistem imun pada semua tingkatan. Menurut Riley tahun 1981, dasar psikoneuroimunologi adalah modulasi respons imun akibat stres (Putra, 1999). Penelitian telah membuktikan terjadi modulasi respons imun akibat stres, antara lain : kegiatan fisik memodulasi respons imun (Putra *et al*, 1992; Setyawan; 1996; Kabat, 1997). Modulasi respons imun seluler terjadi akibat waktu kerja malam (Martiana, 1999). Modulasi respons imun terjadi pada *stress immunocompetent cell* (Nugrohowati, 1999; Wahyuni, 1999).

Paradigma psikoneuroimunologi dibangun permulaan atas fenomena respons imun yang menurun pada binatang percobaan yang mengalami stres. Paradigma psikoneuroimunologi dapat digunakan dalam bidang yang

luas, untuk menerangkan perubahan sistem imun yang disebabkan faktor stres pada manusia, binatang atau stres dari kemampuan imunitas sel atau gen (Putra, 1999).

2.9 Apoptosis dan Paradigma Psikoneuroimunologi

Proses kematian sel dapat terjadi dengan cara yang meliputi; pertama, nekrosis, yaitu akibat suatu stressor berat yang merusak integritas membran sel yang tidak dapat dikontrol oleh mekanisme fisiobiologis sel dan sering diikuti proses inflamasi. Kerusakan membran sel pada proses nekrosis menyebabkan gangguan keseimbangan osmotik sel yang pada akhirnya menimbulkan sel *swelling*, penurunan produksi ATP, pecahnya lisosom atau keluarnya enzim proteolisis dan degradasi DNA. Kedua, kematian sel dapat terjadi dengan cara apoptosis. Proses apoptosis adalah rangkaian mekanisme kematian sel yang telah ada secara fisiobiologis yang terkontrol. Dengan kata lain apoptosis merupakan *programmed cell death*. Istilah apoptosis dalam bahasa Latin disebut "dropping off" yang dapat digambarkan pada gugurnya daun yang sudah tua. Namun demikian gambaran keseluruhan menunjukkan bahwa untuk satu jenis gen apoptosis didapatkan suatu keseimbangan yang dikendalikan oleh gen promotor dan gen inhibitor oleh masing-masing jenis gen apoptosis. Secara fisiobiologis apoptosis diperlukan untuk proses perkembangan dalam proses seleksi, eliminasi dan maturasi suatu sel imunokompeten. Namun disregulasi

apoptosis dapat mengakibatkan kondisi patobiologis. Perubahan kearah fisiobiologis dan patobiologis tersebut dapat terjadi pada sel imunokompeten secara apoptosis. Salah satu contoh adalah dengan disregulasi apoptosis yang berlebihan, misalnya pada sel saraf pada penyakit Alzheimer dan apoptosis CD4+ T cells pada infeksi HIV, sedangkan disregulasi apoptosis yang kurang dapat menimbulkan neoplasma (Mann and Cidlowski, 1999; Winker, 1999; Reed, 2000). Apoptosis dapat mengenai suatu sistem imun maupun terjadi khusus pada sel imunokompeten sebagai perilaku biologis (Putra, 1999). Dengan demikian proses apoptosis dapat mendasari paradigma psikoneuroimunologis.

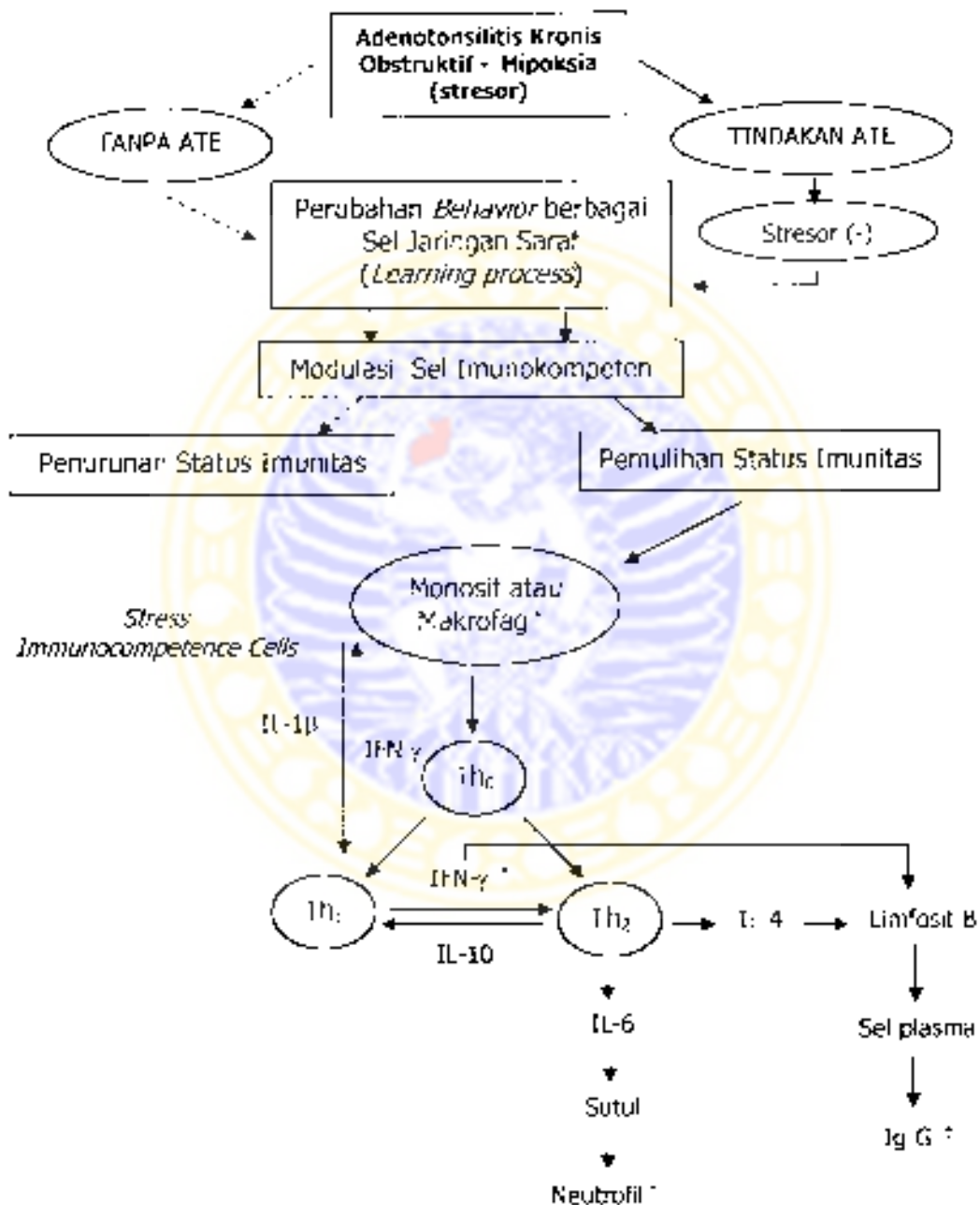
2.10 Hipoksia dan Paradigma Psikoneuroimunologi

ATKO adalah adenotonsilitis kronis disertai obstruksi. Obstruksi menyebabkan hipoksia. Hipoksia dapat mempengaruhi sel saraf otak, limfosit T, makrofag dan sel darah yang akan berpengaruh terhadap respons imun. Kondisi hipoksia sebagai stresor, dalam otak mengalami proses kognisi, terjadi *learning process* pada otak. Sel astrosit dan mikroglia akan mengeluarkan IL-1 β lebih banyak (Ader *et al*, 2001). Hal ini terjadi modulasi imunitas akibat perubahan *behavior* pada sel jaringan otak/saraf. Pada kondisi hilangnya hipoksia, maka stresor akan berkurang atau hilang. Sel jaringan otak akan mengalami proses kognisi lain yang berbeda karena stresor yang berbeda, terjadi *learning process* pada otak yang berbeda pula.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 . Kerangka Konseptual

Keterangan :

-----▶	: hipoksia tanpa tindakan ATE
————▶	: hipoksia dilakukan tindakan ATE
ATKO	: Adenotonsilitis Kronis Obstruktif
ATE	: Adenotonsilektomi
IL	: Interleukin
Th	: Sel limfosit T- <i>helper</i>
IFN	: Interferon
Ig	: Immunoglobulin
Sutul	: Sumsu tulang

Kerangka konseptual ini merupakan arahan atau pegangan untuk menjelaskan alur yang digunakan dalam memecahkan masalah penelitian yang dirumuskan dalam bentuk rumusan masalah. Kerangka konsep ini disusun berdasarkan atas tiga teori yaitu :

1. ATKO menyebabkan proses hipoksia terus menerus yang dapat bertindak sebagai stresor. Stresor hipoksia dapat mempengaruhi behavior berbagai sel penyusun jaringan saraf.
2. Perubahan behavior berbagai sel penyusun jaringan saraf dapat memodulasi sel imunokompeten. Berdasar paradigma psikoneuroimunologi, maka modulasi akibat stresor hipoksia akan mengalami penurunan modulasi imunitas (*exhausted stage*).
3. Tindakan ATE akan menghilangkan hipoksia sehingga terjadi reperfusi yang menyebabkan pemulihan status imunitas.

Adapun rincian kondisi hipoksia pada ATKO terhadap penurunan status imunitas adalah pada uraian berikut ini. Hipoksia memodulasi sel monosit atau makrofag sehingga aktivitasnya akan menurun. Menurunnya aktivitas monosit atau makrofag akan berakibat menurunnya juga aktivitas sel limfosit (Th0, Th1 dan Th2). Kondisi hipoksia memodulasi sel monosit atau makrofag menghasilkan IL-1 β lebih banyak. Pasca ATF hipoksia akan hilang. Monosit atau makrofag aktivitasnya akan meningkat. Monosit atau makrofag mengeluarkan IL-1 β yang menstimulasi limfosit Th0 menjadi Th1 dan Th2. Interleukin IL-1 β memodulasi Th1 mengeluarkan IFN- γ . Selanjutnya IFN- γ akan memodulasi makrofag menjadi lebih aktif.

Limfosit Th1 memproduksi IFN- γ dan IL-1 β . Limfosit Th2 memproduksi IL-4, IL-6 dan IL-10. Interleukin IL-4 memodulasi proliferasi limfosit B menjadi sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin G. IL-6 akan memodulasi sumsum tulang untuk menghasilkan neutrofil lebih banyak. IL-10 bekerja mengimbangi IFN- γ hasil dari Th1.

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian adalah:

Ada heterogenitas (*cluster*) imunitas pasca ATF pada anak dengan ATKO.

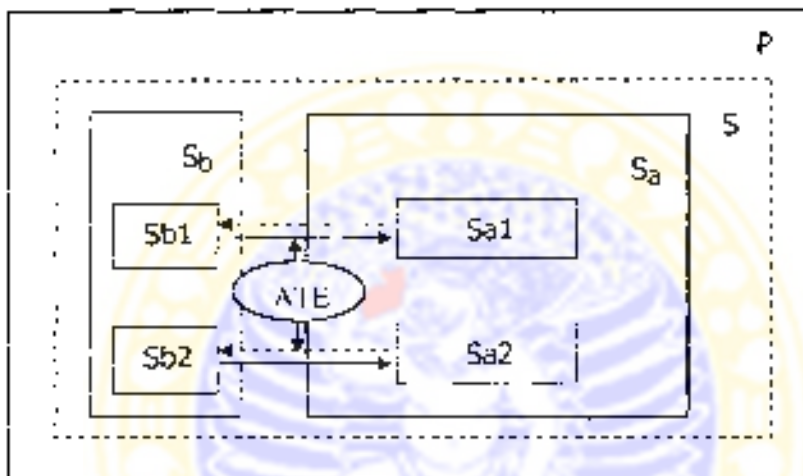
BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan pendekatan *Retrospective Cohort* dengan rancangan *nested case-control*.

Adapun skema rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



Keterangan :

←----- = penelusuran data

————→ = pengaruh ATE

P : Populasi penderita

ATE : Perlakuan / tindakan adenotonsilektomi

S : Sampel penelitian

S_b : Sampel sebelum / pra paparan

S_a : Sampel sesudah /pasca paparan

S_{b1} : Sampel sebelum/pra paparan kelompok 1

S_{b2} : Sampel sebelum/pra paparan kelompok 2

S_{a1} : Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 1

S_{a2} : Sampel sesudah/pasca paparan kelompok 2

4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi adalah anak dengan ATKO.

4.2.2 Sampel

Adalah penderita anak dengan ATKO yang berobat di poliklinik Bagian / SMF Ilmu Penyakit THI Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD dr. Moewardi Surakarta periode Pebruari 2002 sampai September 2002 .

Kriteria inklusi meliputi :

1. Adenoid membesar (rasio A-N \geq 0,72).
2. Tonsil membesar (T2,T3) berbenjol-benjol, muara kripte melebar dengan detritus positif
3. Penderita laki-laki .
4. Umur 5 – 15 tahun.
5. Berat badan dalam batas normal (tinggi badan dalam cm - 110) \pm 10% dalam Kg.
6. Status kesehatan berdasarkan hasil laboratorium dalam batas normal yang meliputi eritrosit, hemoglobin, Hct, jumlah lekosit, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, fungsi hati (SGOT/SGTP), fungsi ginjal (kreatinin) dan total protein.

7. Orang tua / keluarga menyetujui ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan (*informed consent*).

Kriteria eksklusimeliputi:

1. Terdapat kelainan lain yang menyebabkan sumbatan hidung, misal polip, septum deviasi, tumor.
2. Hal yang menyebabkan modulasi imunitas, misal rinitis alergika, asma, dermatitis atopik, diabetes melitus.
3. Kontra indikasi ATE, misal kelainan pembekuan darah.

4.2.3 Besar sampel

Penentuan besar sampel berdasarkan penghitungan besar sampel menurut tabel Hulley *et al*, (1988) dengan menggunakan α (*one tailed*) sebesar 0,05 dan β sebesar 0,20 dengan ekspektasi 0,90 jumlah minimal adalah 15.

4.2.4 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel adalah semua penderita anak dengan ATKO yang memenuhi kriteria sampel (*purposive sampling*).

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel paparan (bebas)

Variabel paparan (bebas) dalam penelitian ini adalah tindakan ATE.

4.3.2 Variabel *outcome* (terikat)

Variabel penelitian ini adalah komponen modulasi imunitas. Komponen modulasi imunitas yang diperiksa menggambarkan konsep modulasi imunitas Th1 dan Th2 seperti berikut ini:

1. Monosit, neutrofil untuk imunitas alami atau non spesifik.
2. $IFN\gamma$, $IL-1\beta$ untuk imunitas spesifik seluler (mewakili Th1).
3. $IL-10$, IgG untuk imunitas spesifik humoral (mewakili Th2).

4.3.3 Variabel kendali (inklusi dan eksklusi)

Variabel kendali (inklusi dan eksklusi) meliputi jenis kelamin, pemberian terapi antibiotika analgetika.

4.3.4 Variabel moderator (inklusi dan eksklusi)

Variabel moderator (inklusi dan eksklusi) meliputi umur, berat badan, rasio A-N, leukosit, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, eritrosit, hemoglobin, Hct, fungsi hati (SGOI/SGPT), fungsi ginjal (kreatinin), total protein plasma.

4.4 Definisi Operasional Variabel

1. Status kesehatan

Status kesehatan adalah kondisi kesehatan penderita yang dinilai dari hasil pemeriksaan darah yaitu kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, jumlah leukosit, Hct, waktu pembekuan dan waktu

perdarahan, fungsi hati, fungsi ginjal dan total protein dalam batas normal (lihat Lampiran 4).

2. Tindakan ATE

Tindakan ATE adalah operasi pengambilan adenoid dan tonsil. Tindakan adenoidektomi dilakukan dengan menggunakan kuret adenoid, kateter dan cermin laring dalam keadaan pembiusan total. Sedangkan tindakan tonsilektomi dilakukan dengan menggunakan *Sluder-Ballenger*. Tindakan adenoidektomi dan tonsilektomi dilakukan bersama secara bergantian. Pasca operasi diberikan sirup antibiotika dan analgetika dari jenis obat yang sama pada setiap penderita (lihat Lampiran 5).

3. Modulasi imunitas (Th1-Th2)

Modulasi imunitas adalah reaksi komponen kekebalan atau ketahanan tubuh terhadap jejas, baik imunogenik maupun non imunogenik. Dalam keadaan homeostasis (normal) terdapat keseimbangan aktivitas sel Th1 dan Th2. Perubahan aktivitas salah satu sel akan menyebabkan perubahan keseimbangan Th1 / Th2. Modulasi Th1 adalah imunitas yang timbul karena meningkatnya aktivitas komponen seluler. Sedangkan modulasi Th2 adalah imunitas yang timbul karena meningkatnya aktivitas komponen humoral.

4. Paradigma Psikoneuroimulogis

Yang dimaksud dengan paradigma Psikoneuroimulogis secara umum adalah pendekatan modulasi sistem imunitas atau respons biologis sel imunokompeten akibat stresor non imunogenik atau perubahan *behavior*, misalnya oleh berbagai jenis mediator kimia (hormon, neurohormonal/ polipeptida, neurotransmitter dan mediator kimia lain).

4.5 Bahan Penelitian

Bahan penelitian adalah darah yang diambil dari vena kubiti penderita ATKO.

4.6 Instrumen Penelitian

Penelitian ini membutuhkan beberapa bahan, reagen dan peralatan sebagai berikut:

1. Bahan untuk pembersihan kulit (desinfektan) ditempat pengambilan darah yaitu kapas, larutan alkohol 70% dan plester.
2. Bahan / alat untuk pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan imunologi darah (monosit, neutrofil, IL-1 β , IFN- γ , IL-10 dan IgG) yaitu *torniquet*, jarum suntik sekali pakai ukuran 5 cc dengan jarum, tabung gelas, lemari pendingin.
3. Bahan / alat untuk keperluan anestesi, yaitu unit anestesi, cap muka, *tube* nasotrakea, halothan dan oksigen, pentotal, sulfas atropin, infus Ringer laktat, plester.

4. Bahan / alat untuk keperluan operasi, yaitu desinfektan pencuci tangan, sarung tangan, duk steril, pembuka mulut, spatel lidah, *Sluder Ballenger* dengan penjepit 3 ukuran, klem arteri panjang, hak tonsil, karet adenotom, kasa penekan, benang *cat gut*, albothyl, lampu kepala, pompa sap.

4.7 Teknik Pengukuran

Komponen modulasi imunitas yang diteliti adalah:

1. Jumlah monosit (mononuklear) : diperiksa dari darah tepi dengan alat *Cell dyn 3500*.
2. Jumlah neutrofil (polimorfonuklear) : diperiksa dari darah tepi dengan alat *Cell dyn 3500*.
3. Interferon γ (IFN- γ) diperiksa dari serum darah dengan cara *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*.
4. Interleukin-1 (IL-1) diperiksa dari serum darah dengan cara *ELISA*.
5. Interleukin-10 (IL 10) diperiksa dari serum darah dengan cara *ELISA*.
6. ImmunoglobulinG (IgG) diperiksa dari serum darah dengan cara *ELISA*. (Baratawidjaja,1996). Cara pemeriksaan *ELISA* terdapat pada lampiran 6 dan lampiran 7.

4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.8.1 Lokasi penelitian

Pelaksanaan penelitian dilakukan di beberapa lokasi sebagai berikut:

1. Bagian / Instalasi Radiologi FK UNS / RSUD dr. Moewardi Surakarta, untuk pemeriksaan rasio A-N.
2. Ruang Rawat Inap Bagian / SMF Ilmu Penyakit THT FK UNS / RSUD dr. Moewardi Surakarta, untuk pengambilan darah.
3. Poliklinik Rawat Jalan Bagian/ SMF Ilmu Penyakit THT FK UNS / RSUD dr. Moewardi Surakarta, untuk pengambilan darah.
4. Bagian / Instalasi Patologi Klinik FK UNS / RSUD dr. Moewardi Surakarta untuk pemeriksaan darah rutin, monosit dan neutrofil. Laboratorium Klinik Prodia Cabang Sukarta untuk pemeriksaan IgG dan Laboratorium Prodia Pusat Jakarta untuk pemeriksaan IL-1 β , IFN- γ dan IL-10.
5. Instalasi Bedah Sentral RSUD dr. Moewardi Surakarta, untuk melakukan tindakan ATE.

4.8.2 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan dalam kurun waktu Pebruari 2002 sampai September 2002.

4.9 Prosedur Penelitian

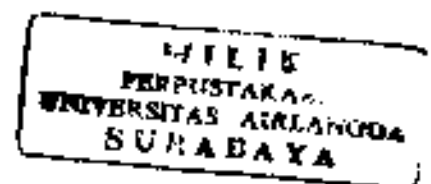
Sebelum penelitian dilakukan, peneliti mendapatkan persetujuan dari Panitia Kelaikan Etika Penelitian RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Peneliti menerangkan kepada keluarga penderita maksud penelitian, risiko dan kewajiban untuk kontrol. Apabila setuju, keluarga penderita diminta menandatangani surat persetujuan. Keluarga dapat membatalkan

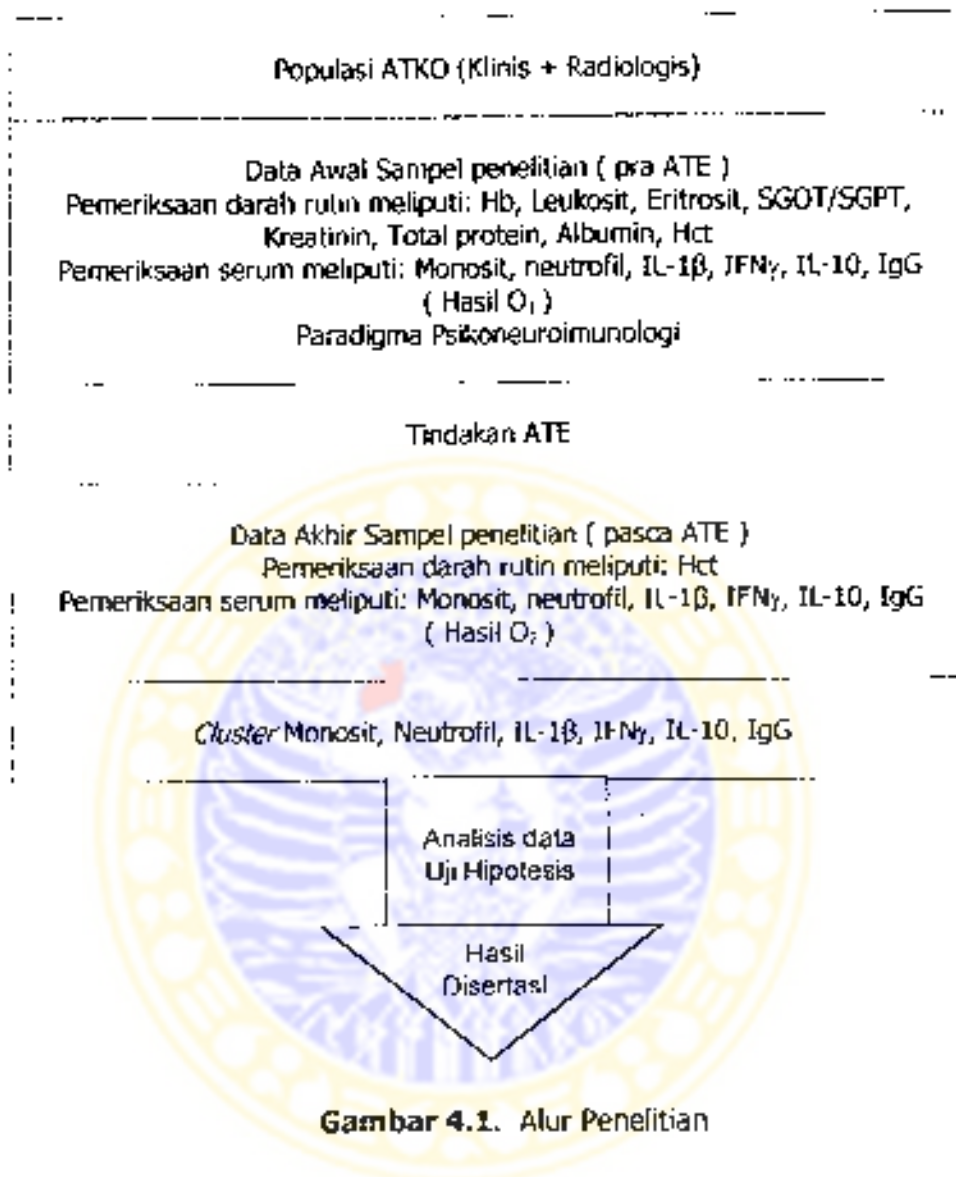
persetujuan setiap saat, apabila terdapat hal yang merugikan penderita atau keluarganya.

Setiap penderita ATKO yang diikuti sebagai sampel (subjek penelitian) akan menjalani pemeriksaan dan tindakan sebagai berikut :

1. Pemeriksaan rutin THT untuk menegakkan diagnosis adenotonsilitis kronis.
2. Dilakukan pemeriksaan foto lateral kepala *soft tissue* di laboratorium Radiologi RSUD dr. Moewardi Surakarta untuk menentukan rasio A-N. Penderita ATKO rasio A-N $\geq 0,72$.
3. Penderita mondok di bangsal RSU dr. Moewardi Surakarta. Malam sebelumnya puasa, pagi hari berikutnya diambil darahnya 5 cc lewat vena kubiti untuk pemeriksaan komponen modulasi imunitas sebagai data awal.
4. Dilakukan tindakan ATE .
5. Dua minggu pasca ATE dilakukan pengambilan darah ulang di vena kubiti sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan komponen modulasi imunitas sebagai data akhir.
6. Pemeriksaan monosit dan neutrofil dilakukan segera setelah pengambilan darah dengan alat laboratorium *Cell Dyn 3500*. Serum darah dikumpulkan dan disimpan pada temperatur -20° C sampai mencapai jumlah cukup.



Adapun alur penelitian adalah pada skema sebagai berikut ini:



Gambar 4.1. Alur Penelitian

4.10 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan uji statistik pada taraf kemaknaan 0,05.

4.10.1 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan pada data variabel moderator. Uji tersebut ditujukan untuk melihat apakah kondisi fisik dan kesehatan sampel dalam kondisi sama, supaya pengaruh tindakan ATE terhadap modulasi imunitas dapat ditafsirkan atau dianalisis.

Untuk data variabel tergantung sebelum dilakukan analisis, maka perlu dilakukan uji *IIDN (Identically Independence and Normality)*. Uji identik untuk melihat variasi data setiap kelompok. Uji independen untuk melihat keahlian peneliti mengambil sampel atau dalam pengamatan data. Sedang uji normalitas untuk melihat data tersebut mengumpul pada titik *mean* (rerata) atau tidak.

4.10.2 Uji Cluster

Uji *cluster* ini ditujukan untuk menunjukkan adanya pengelompokan dan mengetahui homogenitas imunitas seluruh sampel penelitian atas dasar multivariabel yang telah ditetapkan. Uji tersebut dilakukan pada kondisi pasca ATE

4.10.3 Uji Manova

Uji beda Manova dilakukan atas dasar pengamatan variabel tergantung yang berkonsep multivariat (multivariabel yang komplementer). Uji beda Manova dilakukan pada beda imunitas antara kondisi pra ATE dan pasca ATE.

4.10.4 Analisis diskriminan

Analisis diskriminan digunakan untuk membantu dalam mendapatkan variabel pembeda respons sebagai variabel yang mempunyai kontribusi kuat terhadap proses biologis modulasi imunitas. Selanjutnya atas dasar variabel hasil analisis diskriminan, maka akan digambarkan dalam bentuk pola modulasi imunitas (gambaran kontribusi antar variabel pembeda) yang akan digunakan untuk menganalisis mekanisme modulasi imunitas akibat pengaruh ATE atau pengaruh hipoksia yang dihilangkan.



BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Data Variabel Moderator

Data variabel moderator pada penelitian terdapat pada tabel 5.1 di bawah ini.

Tabel 5.1 Analisis Data Variabel Moderator

No	Variabel	N	Rerata	Simpang Baku	KV
1.	Hb	15	12,253	0,555	4,529
2.	Eritrosit	15	4,6527	0,3489	7,498
3.	Lekosit	15	7,4600	1,7678	23,697
4.	SGOT	15	31,33	19,40	61,921
5.	SGPT	15	15,73	10,19	64,780
6.	Kreatinin	15	0,627	0,0961	15,311
7.	Total Protein	15	7,100	0,458	6,450
8.	Albumin	15	4,193	0,294	7,011
9.	Hct-pra	15	36,960	1,741	4,710
10.	Hct-pasca	15	37,240	1,5056	4,042
11.	Rasio A-N	15	0,8047	0,0935	11,557
12.	Berat badan	15	19,07	7,16	37,545

Keterangan satuan Tabel 5.1:

- 1.Hb (gr/dL)
- 2.Eritrosit ($10^6 \mu\text{L}$)
- 3.SGOT (μL)
- 4.SGPT (μL)
- 5.Kreatinin (mg/dL)
- 6.Total protein (g/dL)
- 7.Albumin (g/dL)
- 8.Hct (%)
- 9.Berat badan (kg)

$$\text{KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi)} = \frac{\text{SD}}{\bar{X}} \times 100\%$$

Untuk mengetahui apakah kondisi pra ATE merupakan keadaan homogen, dilakukan uji IIDN (SPSS-10). Seluruh hasil uji IIDN tersebut didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits* (dalam batas normal) (lihat lampiran 13). Dengan demikian kondisi awal pra ATE dalam kondisi sama (homogen).

5.2 Data Variabel Tergantung

Data variabel tergantung pada penelitian terdapat pada tabel 5.2 di bawah ini.

Tabel 5.2 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) pra ATE (dalam ribuan)

No	Variabel	N	Pra ATE		
			Rerata	Simpang Baku	KV
1.	Neutrofil	15	3,49057	1,24368	35,629
2.	Monosit	15	519,652	142,3402	27,391
3.	IFN- γ	15	4,14368	4,07259	98,283
4.	IL-1 β	15	1,06125	0,78812	74,266
5.	IL-10	15	4,57778	2,13361	46,607
6.	IgG	15	1234,813	263,4341	21,334

Data telah dikoreksi hematokrit (Hct)

Keterangan tabel 5.2

Satuan untuk:

1. Neutrofil (ul)
2. Monosit (μ L)
3. IFN- γ (pg/dL)
4. IL-1 β (pg/dL)
5. IL-10 (pg/dL)
6. IgG (mg/dL)

KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi) = $\frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$

Tabel 5.3 Data Variabel Tergantung (Komponen Modulasi Imunitas) Pasca ATE (dalam ribuan)

No	Variabel	N	Rerata	Pasca ATE	
				Simpangan Baku	KV
1.	Neutrofil	15	3,32172	0,98567	29,673
2.	Monosit	15	354,8816	203,4122	57,318
3.	IFN- γ	15	4,19812	3,06640	73,042
4.	IL-1 β	15	1,45498	2,12837	146,281
5.	IL 10	15	4,15106	1,74764	42,101
6.	IgG	15	1196,453	208,5431	17,430

Data telah dikoreksi hematokrit (Hct)

Keterangan tabel 5.3

Satuan untuk:

1. Neutrofil (μ L)
2. Monosit (μ L)
3. IFN- γ (pg/dL)
4. IL-1 β (pg/dL)
5. IL-10 (pg/dL)
6. IgG (mg/dL)

KV (Koefisien Variasi / Koefisien Relatif Standard Deviasi) = $\frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$

5.3 Hasil Analisis *Cluster* Modulasi Imunitas Pasca ATE

Hasil analisis *Cluster* terhadap imunitas pasca ATE didapatkan dua kelompok imunitas (data pada tabel 5.4). Adapun jumlah hasil pengelompokan pada kondisi imunitas pasca ATE meliputi kelompok-1 sebanyak 5 sampel dan kelompok-2 sebanyak 10 sampel yang dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 5.4 Hasil *Cluster* Pasca ATE

Jumlah sampel	Kelompok	
	1	2
	5 (33 %)	10 (67%)

Hasil uji Manova antar kelompok tersebut didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,199 p = 0,017, lihat lampiran 15). Dengan demikian kondisi imunitas antara kedua kelompok pasca ATE adalah tidak sama.

5.4 Hasil Uji Beda Modulasi Imunitas Antar Kelompok Hasil *Cluster* Pasca ATE

Adanya dua kelompok imunitas hasil analisis *Cluster* pada kondisi pasca ATE, maka langkah selanjutnya adalah identifikasi perubahan imunitas antara imunitas pra dan pasca ATE. Hasil perubahan imunitas yang diberi istilah modulasi imunitas didapatkan atas dasar selisih antara data pra dengan pasca ATE tiap sampel. Data modulasi imunitas kedua kelompok hasil analisis *Cluster* pada data pasca ATE dilakukan uji beda Manova. Hasil uji beda Manova modulasi imunitas antar kelompok-1 dan kelompok-2 didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,266, p = 0,026, lihat lampiran 16). Dengan demikian tindakan ATE dalam penelitian ini mendapatkan dua kelompok modulasi imunitas yang berbeda. Sedangkan hasil uji beda Manova antar imunitas pra dan pasca pada kelompok-1 (5

sampel) tidak didapatkan perbedaan (Wilks' Lambda, F hitung = 0,216, p = 0,334 lihat lampiran 17). Hasil uji beda Manova antar imunitas pra dan pasca pada kelompok-2 (10 sampel) tidak didapatkan perbedaan (Wilks' Lambda, F hitung = 0,594, p = 0,259 lihat lampiran 17).

5.5 Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas Pada Kedua Kelompok Hasil *Cluster*

Atas dasar adanya perbedaan modulasi imunitas pada kondisi pasca ATE, maka dilakukan analisis untuk mendapatkan variabel yang mempunyai kontribusi utama sebagai pembeda antara kedua kelompok modulasi imunitas. Hasil analisis diskriminan antara kelompok-1 dan kelompok-2 didapatkan neutrofil, IFN- γ dan IgG sebagai pembeda dengan kekuatan 100% (lihat lampiran 18). Dengan demikian dinamika modulasi imunitas biologis terhadap tindakan ATE atau hilangnya kondisi hipoksia terutama diperankan oleh neutrofil, IFN- γ dan IgG. Hasil analisis diskriminan dapat dilihat pada tabel 5.5a di bawah ini.

Tabel 5.5a Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas pada Kedua Kelompok

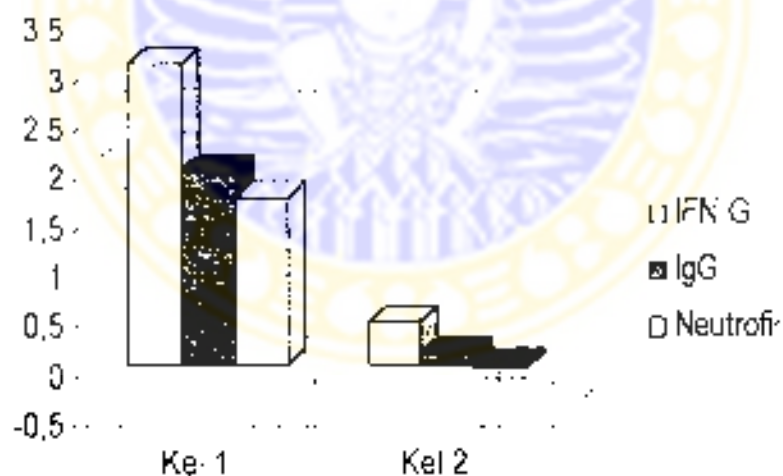
No	Variabel	Wilks' Lambda	
		F	Sig.
1.	IFN- γ	6,919	0,021
2.	IgG	6,840	0,010
3.	Neutrofil	10,144	0,002

Sedangkan besaran kontribusi antar variabel diskriminator dapat dilihat pada tabel 5.5b.

Tabel 5.5b Besaran Kontribusi Antar Variabel Diskriminator

No	Variabel	Kelompok	
		1	2
1.	IFN- γ	3,0463	0,4331
2.	IgG	1,9563	0,1138
3.	Neutrophil	1,7036	-0,021

Adapun pola diskriminan merupakan gambaran kontribusi peran ketiga variabel (diskriminator) dalam modulasi imunitas akibat tindakan ATE. Pola ini diperlukan untuk membantu menjelaskan mekanisme modulasi imunitas pasca ATE.



Gambar 5.1. Grafik Pola Diskriminan Imunitas Akibat Pengaruh ATE

Keterangan gambar:

Kelompok 1 (5 sampel) 2 minggu pasca ATE kontribusi variabel diskriminator berturut-turut diperankan oleh IFN- γ , gG dan netrofil yang menonjol.

Kelompok 2 (10 sampel) 2 minggu pasca ATE mempunyai pola yang mirip (identik) dengan kelompok 1. Namun kontribusi peranan masing-masing variabel diskriminator belum menonjol. Kedua kelompok 2 minggu pasca ATE kontribusi variabel diskriminator diperankan berturut-turut oleh IFN- γ , IgG dan netrofil.

Atas dasar pola diskriminan imunitas akibat ATE dan analisis uji beda Manova pada imunitas pra dan pasca masing-masing kelompok, maka perubahan imunitas akibat hilangnya hipoksia dapat memberikan modulasi imunitas terutama pada kelompok-1 (5 sampel). Pada hasil pola modulasi imunitas kelompok-1 (5 sampel) menggambarkan adanya pemulihan aktivitas sel imunokompeten pasca ATE. Pemulihan aktivitas sel imunokompeten terjadi baik pada Th1 maupun Th2. Pemulihan aktivitas tersebut dapat dilihat dari predominan sekresi IFN γ dan kontribusi neutrofil (modulasi imunitas *innate*). Sedangkan besarnya sekresi IgG mungkin juga disebabkan pemulihan aktivitas Th2, sehingga aktivitas limfosit B, khususnya sel plasma akan meningkat (modulasi imunitas adaptif). Namun demikian, fluktuasi IFN- γ juga dapat memodulasi limfosit B yang dapat meningkatkan sekresi IgG.

Pola modulasi imunitas pada kelompok-2 (10 sampel) adalah mirip dengan pola modulasi imunitas kelompok-1, namun kontribusi ketiga variabel ($\text{IFN}\gamma$, IgG dan neutrofil) belum sebesar modulasi imunitas kelompok-1. Dengan demikian dapat diasumsikan bahwa pola modulasi imunitas pada kelompok-2 adalah identik dengan imunitas sebelum tindakan ATE. Pola modulasi imunitas kelompok-2 tersebut juga dapat diasumsikan bahwa tindakan ATE dalam kurun waktu 2 minggu belum sepenuhnya memulihkan modulasi imunitas penderita ATKO. Modulasi neutrofil pada kelompok-1 yang cukup tinggi dapat disebabkan peningkatan modulasi dari monosit atau makrofag melalui peningkatan sekresi imunomodulator IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF α . Modulasi respons neutrofil yang bernilai negatif pada kelompok-2 dapat disebabkan oleh predominan Th1 yang mensekresi $\text{IFN}\gamma$, sehingga menekan Th2 yang berlanjut penurunan modulasi neutrofil atau penurunan imunomodulator IL-6.

BAB 6

PEMBAHASAN

Pertama. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan pengaruh tindakan ATE terhadap modulasi imunitas pada anak dengan ATKO. Pada penelitian ini kondisi hipoksia (ATKO) pada sampel peserta dalam penelitian tidak dilakukan. Hal tersebut mengingat secara teknis pengambilan gas darah pada usia sampel penelitian sukar dilaksanakan. Beberapa peneliti telah banyak melakukan pengukuran kondisi hipoksia pada ATKO, bahkan obstruksi jalan napas terberat dapat terjadi secara berulang pada saat tidur (Onal *et al*, 1986; Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Salah satu peneliti sebelumnya mendapatkan bahwa pada orang normal yang sedang tidur dapat terjadi hambatan udara pernapasan akibat relaksasi otot daerah laring dan faring (Onal *et al*, 1986). Atas dasar beberapa fakta penelitian hipoksia pada ATKO tersebut, maka asumsi hipoksia didasarkan pada penelitian terdahulu (Spabis, 1994; Lamberg, 2001; Salah *et al*, 2001; Paradise *et al*, 2002). Hasil pengamatan dan analisis *grade* ATKO sampel didapatkan rasio $A-N \geq 0,72$ dan derajat tonsil T2-T3. Fakta tersebut dapat membantu asumsi kondisi obstruksi sebagai stresor pada penderita anak ATKO.

Dalam memenuhi tujuan penelitian juga diperlukan pengendalian variabel yang terkait atau yang dapat mempengaruhi modulasi imunitas yang disebut sebagai variabel moderator (Pudjirahardjo, 1993; Zainuddin,

2000). Adapun hasil analisis variabel moderator adalah seperti berikut ini; (1) status gizi yang diwakili variabel jumlah eritrosit, hemoglobin, total protein menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal, (2) fungsi hati yang atas dasar SGOT dan SGPT serta albumin serum menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal, (3) fungsi ginjal yang diwakili keratinin serum juga menunjukkan masih dalam batas garis *confidence limits* dan dalam batas normal. Sedangkan pengukuran hemotokrit (Hct) diperlukan untuk mengakurasi kadar bahan dalam serum, khususnya untuk besaran variabel tergantung. Hasil uji beda Hct pada kondisi pra dan pasca ATE didapatkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Dengan demikian kadar variabel tergantung dalam darah perlu dikoreksi dengan faktor Hct untuk langkah analisis data selanjutnya.

Sehubungan dengan kondisi hipoksia pra ATE dan hilangnya hipoksia akibat tindakan ATE dapat diuraikan berikut ini. Telah diketahui bahwa ATKO dapat menyebabkan kondisi hipoksia (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001). Gambaran morfologis yang dapat mendukung kondisi ATKO didasarkan pada rasio A-N. Derajat ATKO yang didasarkan atas rasio A-N juga dilakukan pengukuran dan pengujian. Hasil uji homogenitas rasio A-N didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits*. Dengan demikian sampel penderita ATKO didapatkan kesamaan derajat obstruksi, sehingga kondisi tersebut dapat diasumsikan bahwa kondisi hipoksia penderita ATKO

tidak didapatkan perbedaan. Atas dasar hasil analisis tersebut diatas, maka ATKO yang dapat menyebabkan kondisi hipoksia terutama pada malam hari pra ATE dapat diasumsikan sama. Dengan demikian modulasi imunitas pasca ATE juga dapat diasumsikan akibat kondisi hipoksia yang dihilangkan.

Kedua. Sebelum dilakukan pengolahan data, maka seluruh data penelitian variabel tergantung dilakukan koreksi data. Koreksi terhadap data variabel tergantung tersebut dilakukan atas dasar hasil pemeriksaan hematokrit unit analisis darah tidak sama. Semua kadar variabel tergantung dalam pengukuran unit analisis darah tergantung kondisi jumlah pelarut yaitu plasma darah saat itu, apalagi kadar variabel tergantung bersatuan sangat rendah. Atas dasar kondisi tersebut, maka kadar atau data variabel tergantung perlu dilakukan koreksi (Setyawan, 1996). Koreksi dilakukan terhadap kadar hematokrit yang paling tinggi yaitu 39,2%. Dengan demikian data yang dianalisis telah terkoreksi hematokrit untuk data analisis selanjutnya.

Hasil analisis selanjutnya adalah analisis untuk memenuhi prasyarat analisis. Data awal seluruh variabel tergantung penelitian dilakukan uji homogenitas. Hasil analisis IIDN didapatkan masih dalam batas garis *confidence limits*. Hasil analisis uji tersebut menunjukkan bahwa data penelitian variabel tergantung pada kondisi awal dalam keadaan distribusi normal dan homogen. Atas dasar hasil analisis seluruh variabel status imun,

maka sampel peserta dalam penelitian dalam kondisi homogen yang mempunyai distribusi data normal. Dengan demikian data tersebut memenuhi syarat untuk digunakan perhitungan statistik multivariat.

Dalam melihat perubahan imunitas akibat tindakan ATE, maka imunitas pasca ATE dilakukan analisis *cluster*. Hasil analisis *cluster* menunjukkan bahwa imunitas pasca ATE didapatkan dua kelompok (Wilks' Lambda, F hitung = 0,199, $p = 0,017$). Kelompok 1 terhimpun 5 sampel (post 1), sedangkan kelompok 2 terhimpun 10 sampel (post 2). Selanjutnya untuk menguji perbedaan imunitas pada kedua kelompok pasca ATE (post 1 dan post 2) dilakukan uji Manova. Uji Manova pada tahapan analisis penelitian ini didasarkan atas (1) penerapan konsep yang multivariat. Konsep analisis multivariat tersebut digunakan untuk asumsi imunitas dengan respons imunobiologis, (2) perbedaan imunitas antar kelompok terdiri atas pengukuran multivariabel yang meliputi; neutrofil, monosit, IFN- γ , IL-1 β , IL-10 dan IgG (Sharma, 1996). Hasil uji beda Manova pada kedua kelompok tersebut didapatkan perbedaan bermakna (Wilks' Lambda, F hitung = 0,266, $p = 0,026$). Hasil uji tersebut telah menguatkan, bahwa tindakan ATE dapat menimbulkan perubahan pada sistem imunitas (Paradise *et al*, 2003). Hasil uji tersebut juga memperkuat bahwa pada ATKO yang dapat menimbulkan kondisi hipoksia (Onal *et al*, 1986), terutama pada saat tidur (Jensen *et al*, 1991; Salah *et al*, 2001) yang dapat menurunkan respons imun (Ohga, 2003). Selanjutnya Paradise *et al* (2003) menyatakan bahwa pasca ATE

dapat membangkitkan kembali respons imun. Dengan demikian tindakan ATE dalam penelitian yang menghasilkan dua kelompok imunitas telah mendukung hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa tindakan ATE dapat memperbaiki respons imun. Secara mekanistik dapat diuraikan sebagai berikut:

- (1) Tindakan ATE akan menghilangkan hipoksia, sebab pada kondisi hipoksia didapatkan penurunan baik jumlah maupun fungsional dari neutrofil, monosit, limfosit T, limfosit B (Klokker *et al*, 1993; Lahat *et al*, 2003). Sel imunokompeten tersebut sangat peka terhadap kondisi hipoksia (Migone *et al*, 2001; Keel *et al*, 1997).
- (2) Tindakan ATE yang menghilangkan hipoksia dapat meningkatkan atau memulihkan respons imun yang dicerminkan pada konsep Th1 dan Th2, sebaliknya pada kondisi hipoksia pada penelitian sebelumnya didapatkan penurunan sekresi imunoglobulin (Lardner, 2001).

Telah diketahui bahwa dalam sistem ketahanan tubuh imunologis seluler dan humoral selalu dijaga keseimbangan secara dinamis (Banz *et al*, 2002). Pada konsep Th, keseimbangan dilakukan oleh sel Th1 (seluler) dan Th2 (humoral) (Estaquier and Ameisen, 1997). Limfosit Th1 dan Th2 akan mengalami modulasi keseimbangan melalui mekanisme *signaling transduction* sitokin, hormonal dan polipeptida (Elenkov *et al*, 2000; Banz *et al*, 2002). Pada kondisi hipoksia dapat menurunkan fungsi dan aktivitas sel imunokompeten terutama limfosit, monosit dan neutrofil (Lahat *et al*, 2003).

Hasil penelitian lain didapatkan bahwa keadaan hipoksia didapatkan penurunan sekresi IFN γ dan IL-8 (Carta *et al*, 2001; Ohga *et al*, 2003). Pada gambar pola respons imun kelompok-1 dapat dianalisis bahwa tindakan ATE memulihkan aktifitas Th1. Pemulihan aktifitas Th1 tersebut dapat tercermin pada kontribusi IFN- γ yang sangat predominan dalam pola respons imun. Selain itu kontribusi neutrofil juga cukup besar dalam pola respons imun kelompok-1. Atas dasar kedua fenomena variabel tersebut dalam respons biologis sistem imun dapat diasumsikan bahwa hilangnya kondisi hipoksia dapat memulihkan aktifitas respons imun *innate*. Respons imun *innate* juga didasarkan atas peran IFN γ yang dapat mendorong peningkatan aktifitas makrofag atau monosit (Sigel and Ron, 1994; Estaquier and Ameisen, 1997; Goldsby *et al*, 2000). Namun demikian gambaran pola respons imun pada kelompok 1 juga terjadi pemulihan aktifitas Th2. Pemulihan tersebut dapat dilihat pada hasil sekresi IgG oleh sel plasma yang juga cukup menonjol. Dengan demikian pola respons imun pada kelompok-1 menunjukkan modulasi imunitas baik *innate* maupun adaptif (humoral). Fenomena predominan respons imun *innate* dan respons imun seluler (Th1) mungkin diperlihatkan adanya peran IFN γ yang cukup dominan. Predominan kontribusi respons imun Th1 tersebut juga dapat menyebabkan lebih rendahnya respons imun Th2 akibat efek penekanan IFN γ . Peran Th1 dan Th2 lebih rendah pada kelompok-2 tersebut mungkin disebabkan karena respons imun pada monosit sudah mengalami apoptosis yang kronis pada

kondisi ATKO atau hipoksia (Klokker *et al*, 1993; Shi *et al*, 1997; Lahat *et al*, 2003). Dalam menjaga keseimbangan antara Th2 dengan Th1, maka juga dapat berlangsung akibat peran predominan Th2 yang dicerminkan sekresi IgG dapat menekan Th1 dan monosit atau makrofag (Yeatman *et al*, 2000).

Pola respons imun pada kelompok 2 (10 sampel) terdapat kemiripan dengan pola respons imun kelompok-1, namun kontribusi ketiga variabel (IFN γ , IgG dan neutrofil) belum sebesar respons imun kelompok-1. Atas dasar data respons imun yang diperoleh, maka pola respons imun pada kelompok-2 dapat diasumsikan identik dengan imunitas pre ATE. Asumsi lain dapat dikatakan bahwa tindakan ATE pada respons imun kelompok-2 dalam kurun waktu 2 minggu belum sepenuhnya memulihkan respons imun penderita ATKO. Penurunan aktifitas Th1 yang tercermin pada kontribusi sekresi IFN- γ dapat menurunkan aktifitas peran makrofag, monosit dan neutrofil akibat mengalami apoptosis yang kronis pada kondisi ATKO atau hipoksia (Klokker *et al*, 1993; Lahat *et al*, 2003).

Hasil beberapa penelitian pada sekali pemaparan hipoksia justru memberikan peningkatan neutrofil, monosit dan TNF (Klokker *et al*, 1993; Schimmer *et al*, 2001; Lahat *et al*, 2003). Penurunan aktifitas Th1 juga dapat ditelusuri melalui penurunan IFN- γ , sehingga menurunkan peran monosit (Klokker *et al*, 1993; Schimmer *et al*, 2001; Lahat *et al*, 2003), terutama pada kondisi hipoksia, sebaliknya peran predominan Th2 yang dicerminkan sekresi IgG dapat menekan monosit (Yeatman *et al*, 2000).

Modulasi keseimbangan Th1 dengan Th2 dapat terjadi melalui mekanisme perubahan perfusi yang mendadak dari kondisi hipoksia. Kondisi yang mendadak tersebut menyebabkan peningkatan aktifitas Th1 dan Th2 dilakukan melalui *signaling transduction* sitokin yang diberi istilah efek *withdrawl* (Lee *et al*, 1999; Migone *et al*, 2001). Akibat dari efek *withdrawl* tersebut, maka Th2 dapat mensekresi IL-10 dan IL-4. Peningkatan sekresi IL-4 dapat memodulasi sekresi IgG, sedangkan sekresi IL-10 dapat digunakan untuk regulasi aktivitas Th1 dan monosit. Mekanisme regulasi penurunan pada Th1 dan monosit dapat melalui proses apoptosis (Lee *et al*, 1999; Goldsby *et al*, 2000; Yeatman *et al*, 2000). Dengan demikian dominasi Th2 tersebut menyebabkan kecenderungan penekanan pada Th1 melalui peningkatan sekresi IL-10 (Keel *et al*, 1997; Wurster *et al*, 2002; Doseff *et al*, 2003). Peran predomnan IL-4 yang dapat memodulasi apoptosis Th1 telah diketahui dapat berantagonistik dengan IL-1 β yang disekresi Th1 (Poe *et al*, 1997; Doseff *et al*, 2003).

Konsep neuroimunologis berkembang atas dasar adanya keterkaitan antara mediator neurohormonal dengan sistem imunitas. Sejak sepuluh tahun terakhir konsep neuroimunologi berkembang menjadi konsep baru psikoneuroimunologi melalui alur neuroimunomodulasi. Jadi alur neuroimunomodulasi tersebut pada awalnya telah mendasari konsep psikoneuroimmunologis (Reichlin, 1993). Neuroimunomodulasi dapat dilakukan melalui *signaling transduction* baik hormonal maupun sitokin yang

dapat disekresi oleh sel saraf maupun berbagai sel penunjang, misalnya mikroglia, astrosit, oligodendrosit dan ependeim (Stenberg, 1997; Vitkovic, 2000). Ader (1993) telah menyatakan bahwa antara sistem saraf dengan sistem imunitas terdapat keterkaitan dua arah. Beberapa sel yang meliputi mikroglia, astrosit, oligodendrosit telah mempunyai reseptor maupun dapat mensekresi beberapa jenis sitokin (Stenberg, 1997; Vitkovic, 2000). Peningkatan kontribusi IFN- γ pada respons biologis imunitas pada pasca ATE pada ATKO mungkin merupakan indikator modulasi antara sistem saraf dengan sistem imunitas. Namun penetapan variabel IL-1 dan IL-10 belum berperan dalam kontribusi modulasi imunitas dalam penelitian ini, walaupun kedua sitokin tersebut dapat disekresi oleh astrosit dan mikroglia. Sedangkan peningkatan kontribusi IgG dan neutrofil juga merupakan bukti adanya modulasi imunitas. Jadi kebangkitan sistem imunitas tidak sepenuhnya tergantung epitop antigen (Putra, 2003). Pada penelitian ini modulasi imunitas adalah akibat dari perubahan *behavior* (Ader, 2000) pada sebelum dan sesudah dilakukan ATE. Dengan demikian tindakan ATE yang memperbaiki status imunitas dapat dijelaskan atas dasar paradigma psikoneuroimunologis.

Ketiga. Kendala penelitian. Dalam penelitian ini masih banyak didapatkan kendala penelitian selain pada dukungan rancangan penelitian.

Kendala rancangan penelitian disebabkan faktor utama yang menyangkut sampel penelitian. Beberapa kendala selanjutnya meliputi:

- (1) Dalam penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *Retrospective Cohort*. Penggunaan rancangan tersebut pada kasus ATE dengan ATKO penderita anak banyak kendala. Beberapa kendala tersebut antara lain meliputi: pertama, kesukaran cara untuk mendapatkan sampel penelitian yang memenuhi kriteria. Pencermatan kriteria sampel ditujukan pada konsep psikoneuroimunologis yang digunakan dalam penelitian ini, sebab konsep penelitian tersebut sangat peka terhadap perbedaan kondisi tubuh manusia. Kedua, pada kasus ATKO tidak semua orang tua menyetujui untuk dilakukan ATE, sehingga dapat terjadi *drop out* atau dengan menunda operasi dalam kurun waktu yang tidak dapat ditentukan. Ketiga, kontrol sukar didapatkan, hal tersebut mengingat tidak etis bahwa secara medis harus dioperasi, tetapi penderita ditelantarkan. Tingkat kesukaran operasional tersebut diatas dapat disiasati dengan rancangan penelitian *Retrospective cohort*, yang tanpa menggunakan kelompok kontrol.
- (2) Perlakuan dalam penelitian ini tidak dilakukan pengukuran dengan tepat kondisi hipoksia pra ATE dan pasca ATE. Hal ini karena kendala etis untuk melakukan sampling unit analisis gas darah pada kondisi penderita anak, oleh karena tidak semua penderita ATKO bersedia dilakukan pemeriksaan analisis gas darah.

- (3) Sehubungan dengan modulasi imunitas yang diharapkan, pada penelitian ini dilakukan dalam waktu yang cukup pendek (dua minggu). Begitu juga waktu observasi yang dilakukan hanya dilakukan sekali yaitu 2 minggu pasca operasi (De Weese, 1982; Ranidewi, 1995), sedangkan perkembangan kondisi status imunitas selanjutnya tidak dilakukan pengamatan.
- (4) Sehubungan penetapan variabel tergantung, maka penetapan variabel tersebut juga masih belum dipertimbangkan semua yang dapat menggambarkan modulasi baik Th1 maupun Th2.
- (5) Selain kendala penelitian tersebut diatas, maka kekurangan dalam penelitian ini adalah yang menyangkut pengamatan kondisi fisik umum penderita pasca ATE. Kondisi fisik penderita ATKO pasca ATE hanya didasarkan pada kesan umum. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kondisi fisik secara laboratoris pada saat pasca ATE, misalnya kadar hemoglobin, eritrosit, faal hati dan faal ginjal. Atas dasar berbagai kendala dalam penelitian ini, maka pengaruh tindakan ATE pada penderita ATKO masih perlu dilakukan kajian lebih lanjut. Kajian serupa perlu dilakukan sebagai dasar pengelolaan penderita ATKO di masa mendatang.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

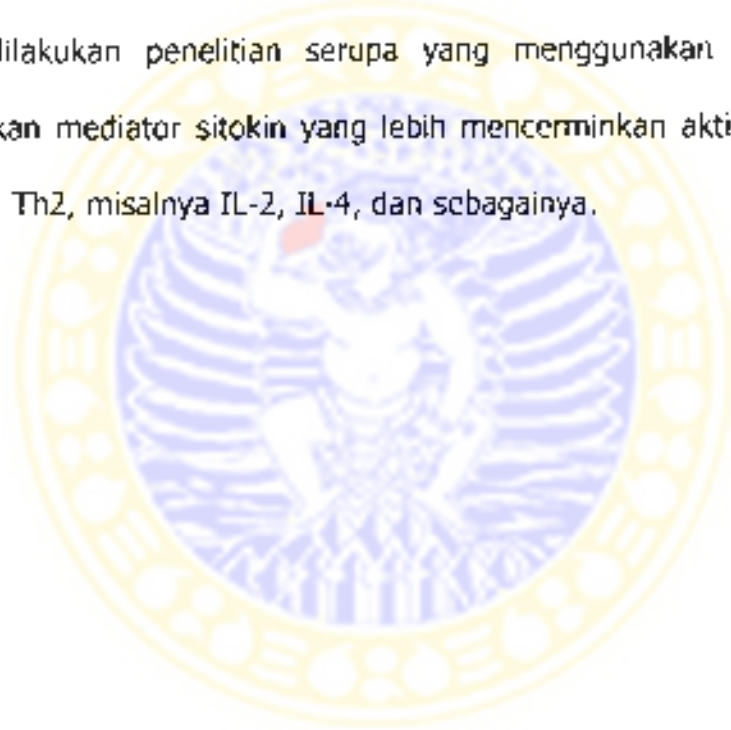
Tindakan ATE pada anak dengan ATKO dapat dihasilkan beberapa simpulan berikut ini:

1. Imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO didapatkan dua kelompok imunitas yang berbeda.
2. Tindakan ATE mendapatkan tiga variabel pembeda (IFN- γ , IgG dan Neutrofil) dalam modulasi imunitas imunobiologik antar kelompok imunitas pasca ATE pada anak dengan ATKO.
3. Tindakan ATE dapat memulihkan modulasi imunitas seluler (Th1) dan humoral (Th2) akibat kondisi hipoksia yang kronis, namun sebagian sampel belum mengalami perbaikan modulasi imunitas dalam kurun waktu 2 minggu setelah ATE.
4. Peningkatan kontribusi IFN- γ pada modulasi imunitas (sel neutrofil dan limfosit B) pasca ATE pada ATKO merupakan dasar pendekatan psikoneuroimunologis

7.2 Saran

Sebagai saran dalam penelitian ini adalah berikut ini:

1. Perlu dilakukan penelitian serupa yang dilakukan pengukuran derajat hipoksia secara kuantitatif.
2. Perlu dilakukan penelitian serupa yang dilakukan observasi secara seri lebih dari 2 minggu pada kondisi imunitas pasca ATE.
3. Perlu dicermati penetapan variabel yang dapat menunjukkan mekanistik yang lebih rinci untuk mengungkap modulasi imunitas karena hipoksia.
4. Perlu dilakukan penelitian serupa yang menggunakan kelompok kontrol.
5. Perlu dilakukan penelitian serupa yang menggunakan lebih banyak melibatkan mediator sitokin yang lebih mencerminkan aktifitas baik Th1 maupun Th2, misalnya IL-2, IL-4, dan sebagainya.



Daftar Pustaka

- Abbas KA, Lichtman LA, Pober JS, 1994. *Immunity To Microbes in Cellular and Molecular Immunology* 2nd edition. WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, pp 320-7.
- Adachi Y, Kindzelskii AL, Ohno N, Yadomae T, Petty HR, 1999. Amplitude and Frequency Modulation of Metabolic Signals in Leukocytes: Synergistic Role of IFN- γ in IL-6 and IL-2-Mediated Cell Activation. *The Journal of Immunology* 163: 4367-74 (abstract).
- Adams GL, 1997. *Boeis : Buku Ajar Penyakit THT (Boeis fundamental of Otolaryngology)*. Alih bahasa : Caroline Wijaya. Editor: Harjanto Efendi. Ed-6, Jakarta: EGC, hal : 320-55.
- Ader R, 2000. On The Development of Psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology* 405; 167-76.
- Ader R, Cohen N, 1991. The Influence of Conditioning on Immune Response. In (Ader R, *et al.* Eds). *Psychoneuroimmunology*, 2nd edition. San Diego: Academic Press Inc., pp 611.
- Ader R, Felten DL, Cohen N, 2001. *Psychoneuroimmunology* 3rd Ed, Vol 2, San Diego San Francisco New York Boston Sydney Tokyo Academic Press Inc p 365.
- Albert D, 1997. Nasal Obstruction and Rhinorrhoea in infants and children. *Paediatric Otolaryngology in Scott-Brown's Otolaryngology : Kerr,AG (Edit) 6th edition*. Butterworth Heinemann. Oxford, Boston, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, Singapore, pp 171-86.
- Atkinson RL and Atkinson RC, Smith EE and Hilgard ER, 1987. 9th edition. *Psychology*, pp 483-6.
- Bai HB, Du JZ, 1997. Norepinephrine regulation of T-lymphocyte proliferation of rat during acute hypoxia. *Sheng Li Hsueh Pao*. Jun;49(3): 261-6.
- Ballantyne J, 1976. *Desection Tonsillectomy*. Rob C dan Smith R (Edits); Ballantyne (Consultant Edit). *Operative Surgery of Nose and Throat, Fundamental International Techniques*. Butterwrth London, Boston, pp 153-7.
- Saratawidjaja KG, 1996. *Imunologi Dasar*. Edisi 3. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, hal : 3, 20-3, 65-7, 249.

- Battistini A, Srepe F, Marvasi R, 1998. The tonsils and adenoids as a site of infection and the cause of obstruction. *Pediatr Med Chir Jul-Aug 20(4)*, pp 237-47.
- Banz A, Pontoux C, Papiernik M, 2002. Modulation of Fas-Dependent Apoptosis: A Dynamic Process Controlling Both the Persistence and Death of CD4 Regulatory T Cells and Effector T Cells. *Journal of Immunology (169)*: 750-7 (abstract).
- Bao B, Prasad AS, Beck FWJ, Godmere M, 2003. Zinc modulates mRNA levels of IL-2 and IFN- γ positively in HUT-78 and D1.1 cells and negatively mRNA levels of TNF- α , IL-1 β and IL-8 in HL-60 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (abstract).
- Benschop RJ; Nieuwenhuis EE; Tromp EA; Godaert GL; Ballieux RF; van Doornen LJ, 1994. Effect of beta-adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induce by mental stress. *Circulation*. Vol:89 Iss:2, pp 762-9.
- Berguer R, Bravo N, Bowyer M, Egan C, Knolmayer T, Ferrick D, 1999. Major Surgery Suppresses Maximal Production of Helper T-Cell Type 1 Cytokines Without Potentiating the Release of Helper T-Cell Type 2 Cytokines. *Arch. Surgery* Vol. 134. May. pp 540 -4.
- Bernstein JM, Reddy MS, Scannapieco FA, Faden HS, Ballow M, 1997. The microbial ecology and immunology of the adenoid : implication for otitis media. *Ann N Y Acad Sci.* 830(6), pp 19-31.
- Bernstein JM, Ballow M, Xiang S, O'Neil K, 1998. Th1/Th2 cytokin profiles in the nasopharyngeal lymphoid tissues of children with recurrent otitis media. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. Vol: 107. Iss:1. pp 22-7.
- Sicknell PG, 1994. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* Ja; 13 (1 Suppl 1): S 75-8; discussion S78-9.
- Boyoka PN, Wright PF, Marinaro M, Kiyono H, Johnson JE, Gonzales RA, Kizler MR *et al*, 2000. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *Am J Pathol.* 157(6), pp 2023-35.

- Brook I, Shah K, Jackson W, 1999. Microbiology of healthy and disease adenoids. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 15.
- Brook I, Shah K, 1999. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adeno-tonsillitis. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 14.
- Carta L, Pastorino S, McIlillo G, Bosco MC, Massazza S, Varesio I, 2001. Engineering of Macrophages to Produce IFN in Response to Hypoxia. *The Journal of Immunology* (166): 5374-80 (abstract).
- Chew, 1997. Nasopharynx (the pasca nasal space) in Laryngology and Head and Neck Surgery Kerr A G Edit. Scott Brown's Otolaryngology 6th edition Butterworth-Heinemann.
- Cho JH, Lee DH, Lee NS, Won YS, Yoon HR, Suh BD. 1999. Size assessment of adenoid and nasopharyngeal airway by acoustic rhinometry in children. *Journal of Laryngology and Otolology*. Vol : 113.Iss: 10. pp 899-905.
- Cowan DL, Hibbert J, 1997. Tonsil and adenoid. Paediatric Otofaryngology Adams DA, Cinnamon M), (Edit). Scott-Brown's Otolaryngology, 6th edition. Butterworth Heinemann. pp 6/18/1-6/18/15.
- De Weese DD, Saunders WH, 1982. The Tonsils and Adenoids. *Texbook Of Otolaryngology* 6th edition. The CV Mosby Company. St Louis Toronto, London, pp 65-76.
- Doseff A, Baker JH, Bourgeois TA, Wewers MD, 2003. IL-4-induced apoptosis entails caspase activation and suppression of ERK phosphorylation. *Am J of Respir Cell Mol Biol*. (abstract).
- Eike AM, Jorgensen BG, 1994. Hypertrophic tonsil as a cause of hypoxia and growth stagnation. *Ugeske- Laeger* 156 (22), pp 3328-9.
- Elenkov IJ, Chousos GP and Wilder RL, 2000. Neuroendocrine Regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 Balance: Clinical Implications. *Sciences* 917: 94-105.

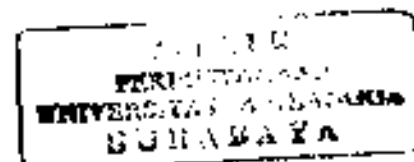
- Ellstrom M, Bengtsson A, Tylman M, Haeger M, Olsson JH, Hahlin M, 1996. Evaluation of tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy measurements of neutrophil activation and release of interleukin-6, cortisol, and C-creative protein. *Journal of American College of Surgeons*. Vol:182, pp 423-30.
- Erisen L, Basut O, Coskun H, Tezel I, HizalanI, Onart S, 1999. Evaluation of the Adenotonsillectomy Cases and the Indications. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 26.
- Estaquier J, Ameisen JC, 1997. A Role for T-Helper Type-1 and Type-2 Cytokines in the Regulation of Human Monocyte Apoptosis. *Blood* 90 (4), pp 1618-25 (abstract).
- Falaschi P, Martochia A, Proiehi A, Pastore R, O'ursonrand BV, et al.,1994. Neuroendocrinology. *Ann Tal Med Int* 9: 96-9.
- Franz C, Mennicken U. 1977. Chronic tonsillar hipertrophi as a cause of cor pulmonale, pulmonale oedema and hypersomnia in children. *Dtsch Med Wochenschr* 102 (31), pp 1120-3.
- Friday GA, Paradise JL, Rabin BS, Colborn DK, Taylor FH, 1992. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann allergy* 69(3), pp 225-30.
- Fujikawa S, Hanawa Y, Ito H, Ohkuni M, Todome Y, Ohkuni H,1988. Streptococcal Antibody : As an Indicator of Tonsillectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 454, pp 286-91.
- Ganong WF, 1995. *The General and Cellular Basis of Medical Physiology dalam Review of Medical Physiology*. 17th Edition. A Lange Medical Book, hal : 1-41.
- Ganong WF, 1995. *Energy Balance, Metabolism and Nutrition dalam: Review of Medical Physiology*. 17th Edition. A Lange Medical Book, pp 255-86.
- Gatehouse S, Robinson K, Browning G, 1996. Measuring patient benefit from Otorhinolaryngological surgery and therapy. *Anna Otol Rhinol Laryngol* 105, pp 415 – 22.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, 2000. *Immunology*. New York: WH Freeman and Company, pp 307-11.

- Goodman RS, Goodman M, Gootman N, Cohen H, 1976. Cardiac and pulmonary failure secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Laryngoscope* 86 (9), pp 1367 – 74.
- Guntur AH, 2003. Virus infection and atopic asthma immunological mechanism. *Respirologi dalam paradigma baru, Temu ilmiah respirologi 2003*, Surakarta, hal : 133-140.
- Harrington R, 1978. Tonsillar hypertrophy and chronic hypoxia. *Med J Aust* 2 (5), pp 175-7.
- Hempel S, Monick MM, Hunninghake GW, 1996. Effect of hypoxia on release of IL-1 and TNF by human alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*. 14, pp 170-6.
- Herskowitz A, Chol S, Ansari AA, Wesselligh S, 1995. Cytokine mRNA Expression in Postischemic/Reperfused Myocardium. *Am J of Pathology* 146: 419-28.
- Hughes RG, 1976. Guillotine Tonsillectomy. Rob C dan Smith R (Edits); Ballantyne (Consultant Edit). *Operative Surgery of Nose and Throat, Fundamental International Techniques*. Butterwrth London, Boston. pp 150-2.
- Hulley SB, Feigal D, Martin M, Cumming SR, 1988. *Designing New Study :IV. Experiments in Designing Clinical Research An Epidemiologic Approach* by Hulley SB, Cumming SR. Williams & Wilkins, pp 110-127.
- Ishizuka Y, Terashima K, Imamura Y, 1997. Effect of tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck surgery. Sydney Australia. 2-7 March.
- Janeway, Travers, 1996. *Immunobiology. The immune system in health and disease*. 2nd edition. Churchill Livingstone, Current biology, Garland Publishing Inc. New York and London, pp 7.1-26, 8.1-10, 9.1-25.
- Jensen PF, Kristensen S, Juul A, Johannessen NW, 1991. Episodic Nocturnal Hypoxia and Nasal Packs. *Clin. Otolaryngol*, 16(5): 433-5 (abstract).
- Kabat, 1997. *Pola Ketahanan Tubuh merupakan Tolok Ukur Ambang Kerentanan Kesakitan. Studi Psikoimunologi Jamaah Haji Indonesia*. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.

- Kaiser GE, 2002. The Adaptive Immune System. <http://www.gaf.cc.md.us>
- Kelcstimur H, Leach RM, Ward JPT, Forsling ML, 1997. Vasopressin and oxytocin release during prolonged environmental hypoxia in the rat. *Thorax*. 52: 84-8.
- Keel M, Ungethum U, Steckholzer U, Niederer, Hartung T, Trentz O, Ertel W, 1997. IL-10 counterregulates Proinflammatory Cytokine-Induced inhibition of Neutrophil Apoptosis During Severe Sepsis. *Blood* 90 (9): 3356 (abstract).
- Kemaloglu YK, Goksu N, Inai E, Akyildiz N, 1999. Radiographic evaluation of children with nasopharyngeal obstruction due to the adenoid. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. Vol:108.Iss:1, pp 67-72.
- Kimura M, Yamashita M, Kubo M, Iwashima M, Shimizu C, Tokoyoda K, Chiba J, Taniguchi M, Katsumata M, Nakayama T, 2000. Impaired Ca/calcieneurin pathway in vivo anergized CD4 T cells. *International Immunology*. Vol: 12. Iss: 6, pp 817-24.
- Klokke M, Kharazmi A, Galbo H, Bygbjerg I, Pedersen BK, 1993. Influence of in vivo hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells and cytokines. *J Appl Physiol* 74: 1100-6 (abstract).
- Knoferl MW, Schawacha MG, Jarrar D, Angele MK, Fragoza K, Bland KI, Chaudry IH, 2002. Estrogen pretreatment protects males against hypoxia-induced immune depression. *Am J Physiol Cell Physiol* 282: C1087-92 (abstract).
- Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, Aw TY, 2000. T-lymphocyte-derived tumor necrosis factor exacerbates anoxia-reoxygenation-induced neutrophil-endothelial cell adhesion. *Circulation Research*. Vol 86, pp 205-13.
- Lahat N, Rahat MA, Ballan M, Cerem LW, Engelmayer M, Brittenman H, 2003. Hypoxia reduces CD80 expression on monocytes but enhances their LPS-stimulated TNF secretion. *Journal of Leukocyte Biology* (abstract).
- Lamberg L, 2001. Role of Sleep Disorders In ADHD Explored. *Psychiatric News*. Vol: 36, pp 71-2.

- Lardner A, 2001. The effects of extracellular pH on immune function. *Journal of Leukocyte Biology* (69): 522-30.
- Li H, Uera A, Malciodi EL, Mariuzza RA, 1999. The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annual Review of Immunology*. Vol: 17. Iss0, pp 435-66.
- Lianne M, Derkay C, Astley S, Deyo R A Rosenfeld R M, Gates G A. 2000. Measuring Quality of Life Children with Obstructive Sleep Disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126, pp 1423 – 29.
- Liben P, 1999. Neurotransmitter dan Hormon dalam Psikoneuroimunologi. *Workshop Psikoneuroimunologi Fak. Kedokteran Unair*, hal : 1-25.
- Lee SF, Huang HM, Chao JR, Lin S, Yen HFY, 1999. Growth Factors and Cytokines Play an Important Role in Supporting Cellular viability of Various Tissues during Development due to Their ability to Suppress. *Molecular and Cellular Biology* 19 (11), pp 73399-409 (abstract).
- Lindroos R, 1999. Bacteriology of the tonsils core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 54.
- Litman RS, Kottra JA, Berkowitz RJ Ward DS. 1998. Upper airway obstruction during midazolam/nitrous oxide sedation in children with enlarged tonsils. *Pediatr Dent* 20 (5), pp 318-20.
- Mackinnon LT, 1992. Exercise and Immunology: present and Future Directions In : Exercise and Immunology. Human Kinetics Publishers. pp 85-90.
- Maddox J, 1984. Psychoimmunology Before Its Time. *Nature* 309: 4000.
- Mann CL and Cidlowski JA, 1999. Signaling Cascades of Apoptosis. In *Apoptosis and Inflammation* (ed. James D Winkler). Basel: Birkhauser Verlag.
- Marcus CL, Gozal D, Arens R, Basinski DJ, Omlin KJ, Keens TG, Ward SL, 1994. Ventilatory responses during wakefulness in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 149 (3 Pt 1), pp 715 -21.

- Martin JB and Reichlin S, 1987. *Clinical Neuroendocrinology*. Philadelphia: FA Davis Company, pp 639-90.
- Martiana T, 1999. Pengaruh Perubahan *Circadian Rhythm* terhadap Respons Imun Seluler pada Pekerja *Shift* Malam. Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologis. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.
- Melillo G, Taylor LS, Brooks A, Cox GW, Varesio L, 1996. Regulation of Inducible nitric oxide synthase expression in IFN-gamma-related murine macrophages cultured under hypoxic conditions. *Journal of Immunology* (157): 2638-44 (abstract).
- Migone TS, Humbert M, Rascle A, sanden D, Andrea AD, Johnston JA, 2001. The deubiquitinating enzyme DUB-2 prolongs cytokine-induced signal transducers and activators of transcription activation and suppresses apoptosis following cytokine withdrawal. *Blood* 15, pp 1935-41.
- Meulenbroek A J, 2000. Human IgG subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence. 2nd edition. Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands, pp 37-9.
- Moser RJ, Rajagopal KR, 1987. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med* Jul : 147, pp 1265-67.
- Murti B, 1997. Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi. Gadjah Mada Univ. Press hal : 132-41; 190-218.
- Namyslowski G, Scierski W, Nowinska E, Mrowka-Kata K, Kawecka I, 1999. Screening evaluation of OSA syndrome in children by Polymesam. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 11.
- Nugrohowati PB, 1999. Pengaruh Biomodulasi Laser Gallium Aluminium Arsenicum terhadap Perubahan Respons Imun Pulpititis. Suatu Pendekatan Patobiologis yang berkonsep pada *Stress immunocompetent Cell*. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.
- Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y, 2003. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1. *J Appl Physiol* 94: 179-84 (abstract).
- Onal E, Burrows L, Hart RH, Lopata M, 1986. Induction of Periodic Breathing During Sleep Causes Upper Airway Obstruction in Humans. *J Appl Physiol* 61: 1438-43 (abstract).



- Papadopoulos N, 2002. Virus infection and atopic asthma. Immunological mechanism Proceeding of the world congress on Immunopathology. *International Journal on Immunorehabilitation* (4)3, p 362.
- Paradise JL, Bernard, Colborn DK, Janosky JE, 1998. Assessment of Adenoidal Obstruction in Children : Clinical Sign Versus Roentgenographic Findings. *Pediatrics*. 101, pp 979-86.
- Paradise J, Bluestone CD, Colborn KD, Bernard BS, Rockette HE, Lasky MK, 2002. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children. *Pediatrics*. 110 (1) pp 7-15 (abstract).
- Paradise J, Bluestone CD, Colborn KD, Bernard BS, Rockette HE, Lasky MK, 2003. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy Showed Modest Benefits in Children Moderately affected with Recurrent Throat Infection. *Evidence-Based Medicine* 8:25.
- Paulussen C, Claes J, Claes G, Jerissen M, 2000. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 54 (3), pp 403-8.
- Petruson B, Bjuro T, 1990. The importance of Nose breathing for the Systolic Bloodpresure Rise during Exercise. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 109, pp 461-6.
- Plagemann A, Staudt A, Gotz F, Malz U, Rohde W, Rake A, Dömer G, 1998. Long term Effects of Early Postnatally Administered Interleukin-1 beta on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis In Rats. *Endocr Regul* 32(2), pp 77-85.
- Poe JC, Wagner DH, Miller RW, Stout RD, Suttles J, 1997. IL-4 and IL-10 modulation of CD40-mediated signaling of monocyte IL-1beta synthesis and rescue from apoptosis. *Journal of immunology* (159): 846-52 (abstract).
- Potsic WP, Wetmore RF, 1990. Sleep Disorders and Airway Obstruction in Children. *The Otolaryngologic Clinics of North America*. 23 (4), pp 651-65.

- Prijanto S, 1997. Perubahan isi kripta yang mencerminkan pola imunopatobiologik tonsillitis kronik non spesifik sebagai dasar indikasi tonsilektomi Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Prusek W, Mohgoub MK, Podwysocka M, Wiczorek E, 1991. Circulating immune complexes in Waldeyer's ring hypertrophy. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 39(1-2), pp 61-6.
- Pudjirahardjo WJ, 1993. Penentuan Sampel. Dalam: Poerwadi T, Joesoef AA, Widjaja L (Eds). Metode Penelitian dan Statistik Terapan. Edisi I, Surabaya: Airlangga University Press, hal : 49-58.
- Putra ST, Setyawan S, Soekarno R, Putra ET, 1992. Perubahan Respons Imun pada Latihan Fisik Erobik. Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologi. FK Unair, Depdikbud RI.
- Putra ST, 1999. Perkembangan Paradigma dan Konsep Psikoneuroimunologi. Workshop Psikoneuroimunologi 25 – 26 September 1999. Gramik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Quinlan DP Jr, Rameshwar P, Qian J, Maloof PB, Mohr AM, Hauser CJ, Livingston DH, 1998. Effect of hypoxia on the hematopoietic and immune modulator preprotachykinin-1. Archives of surgery. Vol 133 Iss:12, pp 1328-34.
- Ranidewi AAAM, 1995. Rasio Adenoid-Nasofaring sebagai sarana penunjang diagnosis adenoiditis kronis obstruktif. Karya akhir untuk ijazah keahlian. Lab/UPF THT Fak. Kedokteran Unair/RSUD Dr. Sutomo Surabaya.
- R & D system, Inc. Quantikine. Human IFN γ Immunoassay. For the quantitative determination of human interferon gamma (IFN γ) concentrations in cell culture supernate, serum and plasma.
- Redmond HP, Watson RWG, Houghton T, Condon C, Watson RGK, Hayes DB, 1994. Immune Function In Patients Undergoing Open vs Laparoscopic Cholecystectomy. Arch Surgical 129. Dec. pp 1240 –6.
- Reed JC, 2000. Mechanisms of Apoptosis. Am. J of Pathology 157 (5) pp 1415-30.
- Reichlin S, 1993. Neuroendocrine-Immune Interactions. New England Journal of Medicine 329:1246-53.

- Roitt I, Brostoff J, Male D, 1993. *Immunology* 3rd edition. Mosby, pp 15.1-15.22.
- Romagnani S, 1994. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annual Review of Immunology*. 12, pp 227-57.
- Rosenmann E, Rabinowitz R, Schlesinger M, 1998. Lymphocyte subsets in human tonsils: the effect of the age and infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 9(3), pp 161-7.
- RSUD dr Moewardi-Surakarta, 2002. *Data Primer Penderita yang dilakukan tindakan ATE di RSUD dr Moewardi-Surakarta selama tahun 2002*.
- Rynnel-Dagoo, 1999. Antimicrobial activity in adenoid tissue. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 73.
- Salah EB, Taylor A, Ford R, Siddiqi S, Badr S, 2001. Long-term Facilitation in Obstructive Sleep Apnea Patients During NREM Sleep. *J Appl Physiol* 91: 2751-7.
- Schilder AGM, Akker EH, Hordijk GJ, Hoes AW, 1999. Tonsillectomy and adenoidectomy in children : surgical rates over the world. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 74.
- Schimmer BB, Schimmer RC, Madjdpour C, Bonvini JM, Pasch T, Ward PA, 2001. Hypoxia Mediates Increased Neutrophil and Macrophage Adhesiveness to Alveolar Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* (25): 780-7 (abstract).
- Setyawan S, 1996. Pengaruh Latihan Fisik Aerobik dan Aerobik terhadap Respons Ketahanan Tubuh. Suatu pendekatan Psikoneuroimunologik. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.
- Sharma S, 1996. *Applied Multivariate Techniques*. New York: John Wiley and Sons, Inc., pp 1-12, 185-235, 271-342.
- Shen X, Konig R, 1998. Regulation of T cell immunity and tolerance in vivo by CD4. *International Immunology*. Vol 10, Iss:3, pp 247-57.
- Shi Y, Wang R, Sharma A, Gao C, Collins M, Penn, Mills GB, 1997. Dissociation of Cytokine Signals For Proliferation and Apoptosis. *Journal of Immunology* 159: 5318-28 (abstract).

- Sigeti LH and Ron Y, 1994. *Immunology and Inflammation Basic Mechanisms and Clinical Consequences*, New York: McGraw-Hill Inc, pp 142-3, 188-99.
- Sitkovsky MV, 1998. Extracellular purine and their receptors in immunoregulation. Review of recent advances. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, Oct; 65(5), pp 351-7.
- Skevas A, Karamberis S, Barlamis G, Sklavounou-Tsoyrouktsoglou S, 1978. Cor pulmonale due to upper airway obstruction by hypertrophied tonsil and adenoids. *Laryngol Rhinol Otol* 57 (9), pp 804-7.
- Sonnex, 1998. Influence of Ovarian hormones on Urogenital Infection. *Sexually Transmitted Infection* 74, pp 11-9.
- Spabis J, 1994. Sleepless Nights: Obstructive Sleep Apnea in The Pediatric Patient. *Pediatr Nurs* 20(5): 469-72 (abstract).
- Sriwahyuni E, 1999. Pengaruh Alkil benzen Sulfonat dalam deterjen terhadap Respons Imun Mukosa Usus Mencit Mus Musculus Balb/c (paradigma Patobiologis yang berkonsep pada *stress cell*). Disertasi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Stallone DD, 1994. The Influence of Obesity and Its Treatment on The Immune System. *Nutr. Rev.* 52: 37-50 (abstract).
- Stenfors LE, 1999. Acute streptococcal tonsillitis : interaction between epithelium and bacteria. IV International Symposium on Tonsils and Adenoids. Ghent, Belgium, 2-5 November 1999. Final Programme and Abstracts, p 81.
- Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ, 1995. Adenotonsillectomy for Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 121. May, pp 525-30.
- Suryabrata S, 1992. *Metodologi Penelitian*. Jakarta: Rajawali Pers, hal : 40-1.
- Suryohudoyo P, 1999. Hantaran sinyal antar sel. Workshop Psikoneuroimunologi, 25-26 September 1999. Kelompok Studi Psikoneuroimunologi, Gramik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, hal: 1-7.

- Suzuki K, Baba S, Soyano K, Kinoshita H, 1988. Experimental and Clinical Studies of Causative Bacteria in Tonsillitis. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 454*, pp 185-91.
- Tamm M, Bihl M, Eickelberg O, Stulz P, Perruchoud ARM, 1998. Hypoxia-induced interleukin-6 and interleukin-8 productions mediated by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor in primary human lung cells. *Am J of Respiratory cell & Molecular Biology*.19, pp 653-61.
- Tang ML, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ, 1994. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet*. 344 Iss: 8928, pp 983-5.
- Turner L, Scotton C, Negus R, Balkwill F, 1999. Hypoxia inhibits macrophage migration. *Eur J Immunol*. (7): 2280-7.
- Van Someren VH, Hibbert, Stothers JK, Kyme MC, Morrison GA, 1990. Identification of hypoxaemia in children having tonsillectomy and adenoidectomy. *Clin Otolaryngol* 15 (3), pp 263-71.
- Wahyuni SE, 1999. Pengaruh Alkil Benzen Sulfonat dalam Deterjen terhadap Respons Imun Mukosa Usus Mencit Mus Musculus BALB/c. Disertasi. Paradigma Patobiologi yang berkonsep pada Stress Cell. Disertasi. Pascasarjana Unair Surabaya.
- Wakashima J, Harabuchi Y, Shirasaki H, 1999. A study of cytokine in palatine Tonsil-cytokine m-RNA expression determined by RT-PCR. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho Feb*; 102 (2), pp 254-64.
- Wang LF, Wu JT, Sun CC, 2002. Local but not systemic administration of IFN-gamma during the sensitization phase of protein antigen immunization suppress Th2 development in a murine model of atopic dermatitis. *Cytokine* 19 (3): 147-52.
- Winkler JD, 1999. Signaling Cascades of Apoptosis. In *Apoptosis and Inflammation* (ed. James D Winkler). Basel; Birkhauser Verlag.
- Wuster AL, Rodgers VL, White MF, Rothstein TL, Grusby M, 2002. IL-4-mediated Protection of Primary B Cells from Apoptosis through Stat6-dependent Up-regulation of Bcl-xL. *J Biol Chem* (277): 27169-75.
- Yamanaka N, Matsuda F, Tsubota H, Kataura A, 1988. Immune response of Tonsillar B Lymphocytes. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.454*:148-52.

- Yeatman CF, Jacobs-Helberb SM, Mirmonsefa P, Gillesplea SR, Boutona LA, Collinsa HA, Sawyerb ST, Shelburnea CP, Ryana JJ, 2000. Combined Stimulation with the T Helper Cell Type 2 Cytokines Interleukin (IL)-4 and IL-10 Induces Mouse Mast Cell Apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine* 192 (8): 1093-104 (abstract).
- Yuan CC, Jun TS, Quan CR, 1988. Clinical Observation on Guillotine Tonsillectomy without Anesthesia. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 454, pp 273-8.
- Zainuddin M, 2000. *Metodologi Penelitian*. Surabaya, hal : 48-51.
- Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, Bowen G, Rook G, Walker C, 2002. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 8 (6): 625-9.
- Zucconi M, Strambi LF, Pesta Iozza G, Tessitore E, Smirne S, 1993. Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children : effects of early tonsil surgery. *Int J Pediatr Otolaryngol Apr* ; 26 (3), pp 235-43.

Lampiran 1

Penghitungan Besar Sampel Menurut Hulley (1988)

APPENDIX 13.A

Sample size required per group when using the t test to compare means of continuous variables

Table 13.A.
Sample size per group for comparing two means

	One-tailed $\alpha =$			0.025			0.05					
	Two-tailed $\alpha =$			0.05			0.10					
	$\beta =$			0.05			0.10			0.20		
	0.05	0.10	0.20	0.05	0.10	0.20	0.05	0.10	0.20			
E/S*												
.10	3563	2977	2337	2599	2102	1570	2165	1713	1237			
.15	1584	1323	1038	1155	934	698	962	762	550			
.20	891	744	584	650	526	393	541	428	309			
.25	570	476	374	416	336	251	346	274	198			
.30	396	331	260	289	234	174	241	190	137			
.40	223	186	146	162	131	98	135	107	77			
.50	143	119	93	104	84	63	87	69	49			
.60	99	83	65	72	58	44	60	48	34			
.70	73	61	48	53	43	32	44	35	25			
.80	56	47	36	41	33	25	34	27	19			
.90	44	37	29	32	26	19	27	21	15			
1.00	36	30	23	26	21	16	22	17	12			

*E/S is the standardized effect size, computed as E (Expected effect size) divided by S (Standard deviation of the outcome variable). To estimate the sample size, read across from the standardized effect size, and down the specified values of α and β for the required sample size in each group. (diambil dari Hulley et al, 1988 ; *Designing New Study (V) Experiments at Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach* ,Hal : 215.

Penghitungan Besar Sampel

Penelitian menggunakan analisis statistik *one tailed* α sebesar 0,05, β sebesar 0,20 dan ekspektasi 0,90, maka hasil penghitungan didapatkan jumlah sampel minimal adalah 15 (Hulley et al, 1988)

Lampiran 2

Persetujuan Ikut Serta Dalam Penelitian

SURAT PERSETUJUAN PERAN SERTA DALAM PENELITIAN.

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Alamat :

sebagai orang tua/wali anak dari :

Nama :

Umur : tahun.

Jenis kelamin : Laki-laki

Alamat :

Keluarga / famili /teman dekat (bila diperlukan) yang dapat dihubungi :

Nama :

Alamat : Jln No Rt Rw

Kel Kec

Kota / Kab Telp : (.....)

setelah mendapat penjelasan dan memahami manfaat dan resiko penelitian untuk yang berjudul :

Lanjutan Lampiran 2

**PENINGKATAN RESPONS IMUN
PASCA ADENOTONSILEKTOMI PADA ANAK
DENGAN ADENOTONSELITIS KRONIS OPSTRUKTIF**

Suatu pendekatan Psiconeuroimunologi

maka kami dengan sukarela menyetujui berperan serta aktif dalam penelitian tersebut.

Kami dapat membatalkan persetujuan ini setiap saat, apabila terdapat hal yang dapat merugikan penderita atau keluarga kami.



Surakarta,

Penanda tangan Surat Pernyataan
Orang Tua / Wali

(
Nama Terang

Saksi : 1.

(
Nama Terang

2.

(
Nama Terang

Lampiran 3

Surat Keterangan Kelaikan Etik Penelitian

Ethical Review Committee
Panitia Kelaikan Etik

School of Medicine Sebelas Maret University, Moewardi Hospital of Surakarta
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, R.S. Moewardi Surakarta

ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

No. EC.05/KU01

The Ethical Review Committee, School of Medicine Sebelas Maret University,
Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,

Moewardi Hospital
R.S. Moewardi

of Surakarta, after reviewing the proposed research design,
Surakarta, setelah meneliti rancangan penelitian yang diusulkan,

is willing to certify that the research proposal
dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian

is: : Peningkatan Respon Imun Pasca Adenotonsilektomi Pada Anak
judul : Dengan Adenotonsilitis Kronis Obstruktif

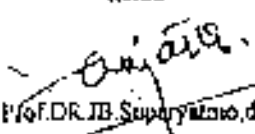
principal investigator : Muhardjo, dr, DHA, Sp. THT
peneliti utama

location of research : RSUD dr. Moewardi Surakarta dan Rumah Sakit Sekeloa
tempat tempat penelitian

is ethically approved
dinyatakan laik etik.

Date / tgl : 6 Nov 2001

Chairman
Ketua


 Prof. DR. JB. Suparyatno, dr, SpK

Lampiran 4**Nilai Normal Pemeriksaan Darah Rutin**

No	Nama	Harga Satuan	Kelamin	Nilai Normal
1.	Hemoglobin (Hb)	g/dl	Laki-laki	13,5-18,0
2.	Angka Eritrosit (AE)	/uL		4,6juta - 6,2juta
3.	Hematokrit (Hct)	%		38 - 47
4.	Angka Lekosit (AL)	/uL		4.500 - 11.000
5.	Angka Trombosit (AT)	/uL		150.000 - 440.00
6.	Waktu Perdarahan	menit		1 - 3
7.	Waktu Pembekuan	menit		9 - 15
8.	SGOT	u/L		0 - 25
9.	SGPT	u/L		0 - 29
10.	Kreatinin	mg/dl		0,7 - 1,3
11.	Ureum	mg/dl		10 - 50
12.	Total Protein	g/dl		6,6 - 8,7
13.	Albumin	g/dl		3,5 - 5,0

Lampiran 5

Prosedur Tindakan ATE pada Penderita ATKO Dengan Anestesi Umum

Persiapan Anestesi.

Penderita ATKO Dapat dipersiapkan anestesi apabila :

1. Pemeriksaan fisik meliputi fungsi jantung, paru dan saraf dalam batas normal.
2. Pemeriksaan darah rutin meliputi eritrosit, hemoglobin, Hct, jumlah lekosit, waktu pembekuan dan waktu perdarahan, fungsi hati (SGOT/SGPT), fungsi ginjal (kreatinin) dan total protein dalam batas normal.
3. Puasa 6 jam sebelum dilakukan operasi.

Teknik Anestesi

1. Pasang infus, ringer laktat.
2. Premedikasi, pendekatan psikologis dengan penderita. Obat yang diberikan : *Sulfas atropin* 0,01 mg/kg BB, *Diazepam* 0,025 mg/kg BB, *Pethidine* 1 mg/kg BB.
3. Induksi, untuk pelumpuhan otot (ultrashort acting). Obat yang diberikan secara intravena *Pentthothal* (5-7 mg/kg BB) / *Provopof* (2,5 mg/kg BB), *Succinylcholine* (1 mg/kg BB). Intubasi *oro-tracheal*, ukuran yang sesuai. Cek letak *endotracheal tube*, harus diatas percabangan trachea.
4. Dihubungkan dengan mesin anestesi.
5. Pemeliharaan, N₂O / O₂ 50 %, *Halothane* 1-1,5 vol % (napas spontan), *Ketorolac* 1 mg/kg BB.

Lanjutan Lampiran 5

6. Operasi selesai, N₂O dan *Halothane* dimatikan, O₂ dinaikkan 6 L/menit. Sampai timbul napas spontan kuat. Kemudian dilakukan ekstubasi. Penderita dipindahkan ke Ruang Pemulihan.
7. Perawatan di Ruang Pemulihan, Oksigenasi 3 L/menit lewat nasal, *Metoclopramide* 4-8 mg, sampai penderita sadar dan stabil tanda vital.

Persiapan Operasi ATE

Penderita sudah siap pada kondisi anestesi umum di meja operasi, terpasang *oro-tracheal tube*.

Perawat mencuci tangan dengan sabun pencuci (*savlon*), kemudian memakai pakaian operasi dan sarung tangan steril. Perawat melakukan pembersihan daerah operasi (mulut) dengan desinfektan sol. *betadin*, kemudian diulang dengan alkohol 70%. Dipasang kain steril sebagai penutup badan kecuali daerah mulut. Operator memakai lampu kepala, mencuci tangan dengan *savlon*, kemudian memakai pakaian operasi dan sarung tangan steril.

Teknik Operasi ATE

Dipasang alat pembuka mulut (*mouth gag*) sesuai ukuran. Mulut dibuka secukupnya sampai pandangan daerah operasi cukup. Lendir atau kotoran yang ada didalam rongga mulut dibersihkan dengan alat pompa isap (*suction*), sampai kelihatan dengan jelas jaringan tonsil kanan dan kiri.

Pengambilan tonsil kanan :

Alat operasi *Sluder Ballenger* dipegang tangan kanan operator, kemudian masa jaringan tonsil kanan dimasukkan kedalam ring pisau alat *Sluder*



Lanjutan Lampiran 5

Ballenger: Jari telunjuk tangan kiri membantu memasukkan masa tonsil dan menahan agar supaya masa tonsil masih tetap berada dalam ring penjepit. Pegangan alat *Studer Ballenger* ditarik dengan kekuatan jari tangan kanan, maka tonsil akan terkunci. Dalam posisi tetap dipertahankan terkunci, dibantu jari telunjuk tangan kiri, masa tonsil dilepas dari fosa tonsilaris. Perdarahan yang terjadi ditekan kasa. Sumber perdarahan dicari dan diklem lalu dijahit dengan *cut gut*.

Pengambilan masa tonsil kiri dilakukan dengan cara yang sama, dengan pasangan tangan sebaliknya.

Pengambilan adenoid :

Kateter karet dimasukkan dari nares anterior sampai faring, ujungnya ditarik keluar. Kedua ujung kateter ditarik kearah atas-depan, maka akan nampak adenoid dengan jelas. Pada posisi kateter tetap ditarik dengan tangan kiri, tangan kanan operator melakukan *curretase* masa adenoid sampai bersih. Perdarahan yang terjadi ditekan dengan kain kasa dan *albothyl* sampai berhenti.

Lampiran 6

Tabel Hasil Pemeriksaan Variabel kendali

DAFTAR PASIEN KELOMPOK OPERASI

Variable Kendali														
No. Riwayat	Tipe	Waktu	BSP	Laktu	HT	HT	HCT1	HCT2	SGOT	SGPT	Cep	Total	APU	Ko
Usia	Operasi	Operasi	kg	10 ³ ml	10 ³ ml	g/dl	%	%	ml	ml	mg/dl	g/dl	mg/dl	Foto
36.52.21 (13)	T ₁	0.85	13	8.63	4.57	12.8	36.7	37.3	17	8	0.6	6.1	4.2	Tidak ada
36.59.41 (14)	T ₁	3.0	14	8.1	4.3	12.5	39	38.0	19	21	0.6	6.8	4.0	Ada
36.68.51 (15)	T ₁	6.37	13	10.0	3.48	12.8	39.0	38.0	18	12	0.8	8.0	4.7	Ada
36.72.36 (16)	T ₁	8.75	16.8	9.9	4.53	11.3	34.8	33.3	24	7	0.3	3.0	3.8	Ada
36.73.07 (17)	T ₁	0.81	14.7	4.85	4.62	13.0	36.1	36.0	18	8.7	0.4	7.1	4.7	Ada
36.80.07 (18)	T ₁	0.71	13	3.31	2.38	12.1	36.2	36.1	12	18	0.6	7.7	4.1	Ada
36.90.01 (19)	T ₁	0.75	13	4.36	4.99	12.7	34.7	37.7	13	13	0.7	7.3	4.5	Ada
36.95.65 (20)	T ₁	0.92	18	8.7	8.8	12.9	34.7	38.3	16	11	0.5	7.3	4.4	Tidak ada
36.98.63 (21)	T ₁	0.42	16	6.36	4.97	12.7	36.3	36.3	17	10	0.6	7.1	4.2	Tidak ada
36.99.04 (22)	T ₁	0.78	36	3.76	4.11	11.9	33.3	33.3	17	8	0.5	6.8	10	Ada
36.99.51 (23)	T ₁	0.71	9	3.37	4.32	12.2	36.6	36.6	14	23	0.5	6.3	4.4	Ada
36.99.58 (24)	T ₁	0.92	16	6.81	4.42	11.4	36.0	36.3	30	4	0.4	6.7	4.3	Ada
36.99.53 (25)	T ₁	0.72	16	3.49	3.23	12.8	38.8	38.3	16	7	0.3	6.7	4.0	Tidak ada
36.99.51 (26)	T ₁	0.36	18	6.47	4.8	12.00	38.3	38.0	18	18	0.8	7.2	4.8	Tidak ada
36.99.51 (27)	T ₁	0.88	20	6.88	4.18	11.3	33.8	33.3	18	14	0.3	7.3	4.0	Ada

Lampiran 7

Tabel Hasil Pemeriksaan Terikat

DAFTAR PASIEN KELOMPOK OPERASI

Jenis No.25 Urut	Variabel Terikat												
	Masa Sakit s.d.	Pre operasi						Post operasi					
		Neutro F&C %	D&T CU	R-15 U	R-10 U	SpO 2 sptd	Alveo R-10 ml	Neutro F&C %	R-15 U	R-10 U	R-15 U	R-10 U	SpO 2 sptd
R-21 16.21.17 (7)	390	4.397	3.014	3.386	3.492	1.811	316	4.334	3.430	3.449	4.13	90	
R-22 16.14.47 (3.57)	405	3.441	3.511	1.875	1.894	1.613	407	3.336	3.379	3.733	3.2	1.181	
R-23 18.18.01 (2)	391	3.312	3.333	0.351	4.562	1.136	407	3.711	1.586	1.379	3.01	1.446	
R-24 17.17.16 (18)	390	4.530	4.148	1.413	4.701	1.491	0.02	4.160	3.666	0.334	3.59	1.481	
R-25 17.23.02 (6.7)	411	3.281	3.126	1.308	6.306	401	331	3.061	7.531	1.415	4.2	1.3.4	
R-26 16.14.81 (4)	478	1.123	3.622	0.436	4.461	1.409	304	3.373	1.313	1.570	4.43	1.241	
R-27 16.09.07 (3)	310	1.363	6.999	0.436	4.797	1.051	393	3.112	4.181	0.347	4.62	1.339	
R-28 16.09.06 (10)	364	4.432	4.887	0.436	4.421	1.064	449	3.727	3.633	0.328	4.36	1.312	
R-29 15.18.62 (1.1)	494	3.367	11.159	6.706	3.118	1.131	113	3.932	11.462	8.751	3.461	1.111	
R-30 17.23.00 (11)	453	3.604	3.727	3.183	3.213	1.448	417	3.340	1.833	4.443	3.31	1.463	
R-31 17.11.87 (1.182)	373	3.019	1.036	4.973	4.163	360	386	2.097	4.847	0.1	3.04	1.177	
R-32 16.17.01 (2)	479	3.017	4.14	3.178	4.37	4.433	318	3.404	4.191	3.433	3.49	1.62	
R-33 17.08.97 (2)	424	3.701	0.917	0.4	3.885	4.431	334	2.435	3.339	0.4	4.14	1.940	
R-34 16.20.08 (3)	376	4.111	3.041	6.448	4.143	401	810	4.790	3.162	0.4	4.36	1.328	
R-35 17.12.17 (17)	308	4.087	6.977	0.0	3.713	1.618	341	3.384	3.798	0.0	4.24	1.227	

1. **Prinsip** : *Quantitative* (cara mengukur) *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) merupakan metode yang digunakan untuk mengukur konsentrasi suatu protein, enzim, antibodi, dan sebagainya. Cara kerjanya dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen. Dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen, maka akan terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim.

2. **Prinsip** : *Quantitative* (cara mengukur) *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) merupakan metode yang digunakan untuk mengukur konsentrasi suatu protein, enzim, antibodi, dan sebagainya. Cara kerjanya dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen. Dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen, maka akan terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim.

PRINCIPLE OF THE ASSAY

This assay is used to *quantitate* (cara mengukur) *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) merupakan metode yang digunakan untuk mengukur konsentrasi suatu protein, enzim, antibodi, dan sebagainya. Cara kerjanya dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen. Dengan menggunakan antibodi yang berikatan dengan antigen, maka akan terbentuk kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim. Enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan substrat yang mengandung enzim.

REAGENTS FOR THE ELISA ASSAY

- 1. **Coated plate** (Pelat) : *Microplate* (Pelat) yang sudah dilapisi dengan antibodi yang akan diukur.
- 2. **Substrate** (Substrat) : *Chromogen* (Kromogen) yang akan bereaksi dengan enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi.
- 3. **Stop solution** (Solusi penghenti) : *Acid* (Asam) yang akan menghentikan reaksi enzimatis.
- 4. **Wash buffer** (Bahan pencuci) : *Buffer* (Bahan pencuci) yang akan digunakan untuk mencuci pelat.
- 5. **Calibrator** (Kalibrator) : *Standard* (Standar) yang akan digunakan untuk membandingkan hasil.
- 6. **Blank** (Blanko) : *Control* (Kontrol) yang akan digunakan untuk memastikan hasil.

REAGENTS

- 1. **Coated plate** (Pelat) : *Microplate* (Pelat) yang sudah dilapisi dengan antibodi yang akan diukur.
- 2. **Substrate** (Substrat) : *Chromogen* (Kromogen) yang akan bereaksi dengan enzim yang berikatan dengan kompleks antigen-antibodi.
- 3. **Stop solution** (Solusi penghenti) : *Acid* (Asam) yang akan menghentikan reaksi enzimatis.
- 4. **Wash buffer** (Bahan pencuci) : *Buffer* (Bahan pencuci) yang akan digunakan untuk mencuci pelat.
- 5. **Calibrator** (Kalibrator) : *Standard* (Standar) yang akan digunakan untuk membandingkan hasil.
- 6. **Blank** (Blanko) : *Control* (Kontrol) yang akan digunakan untuk memastikan hasil.

STORAGE

Reagent Kit	Store at 2-8°C. Do not refreeze. Ship at 2-8°C.
Pipette Eppendorf Reagents	Quick Wash Buffer
	Cell Lysis
	Cellular Protein Lysis
	Acidic Detergent Lysant
	Centrifuge
	Centrifuge and Storage Buffer (Cellular Protein Lysis)
Reagent	Always use in 15 min. at 4°C. Do not refreeze. Ship at 2-8°C.
Storage Buffer	Return unused reagent to the manufacturer. Do not refreeze. Ship at 2-8°C.

The reagent kit is stable for up to 12 months.

OTHER SUPPLIES REQUIRED

- Multiple reader capable of measuring fluorescence at 520 nm with excitation at 485 nm (e.g. 540 nm or 510 nm)
- Pipettes and pipette tips
- Decanted distilled water
- Multi-channel pipette, 8-channel, manual (e.g. pipette tip, 8-channel, 100 µl)
- 12 mm x 75 mm polypropylene tubes
- 500 µl graduated pipette

PRECAUTIONS

The Dioxin Enzyme provides with the minimum risk of infection. Always follow the manufacturer's instructions.

SAMPLE COLLECTION AND STORAGE

Cell Culture Supernatant: Harvested cultures by centrifugation and decantation of the media. Store and store samples at 2-8°C. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

Urine: Use a clean, capped tube (15 ml) and keep sample cooler than 10 minutes before the addition of 10 ml of lysis buffer. Immediately flicking, transfer serum and assay immediately at 2-8°C. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

Plasma: Collect plasma using EDTA or an anticoagulant. Centrifuge at 1000 g for 10 minutes at 4°C. Assay of the plasma supernatant should be performed at 2-8°C. Avoid repeated freeze-thaw cycles. Plasma and EDTA plasma samples cannot be used in this assay.

NOTE: Polypropylene samples are not suitable for the assay, with the exception of 15 ml tubes. Plastic samples with high levels of the chemical factor may interfere with the measurement of chemical activity in the assay.

REAGENT PREPARATION

Using pH reagent to ensure temperature before use

Working reagent: Bring the reagent to the room temperature, with the cover and cap, and mix gently in the vial. Use the reagent as soon as possible. Use 100 µl of 500 µl of 100 µl of reagent kit. Use 100 µl of reagent kit. Use 100 µl of reagent kit. Use 100 µl of reagent kit.

Standard Solution: Cell Lysis, only 1 ml. Be sure to use the pipette to pipette volume. Use 100 µl of reagent kit. Use 100 µl of reagent kit. Use 100 µl of reagent kit.

RNA Standard: Refer to the label for reconstitution volume. Calculate the RNA standard with Calculator Dioxin RDC 2. This reagent kit produces a stock solution of 1000 pg/ml. Pipette the standard to be a minimum of 15 results with 96-well plates per 100 µl of reagent kit.

Use polypropylene tubes: Pipette 100 µl of Cell Culture Supernatant (CDS) into each tube. Use the stock solution to pipette into each tube (below). Mix each tube thoroughly before the next transfer. The final concentration (see the high standard) (1000 pg/ml): Cell Culture Supernatant (CDS) is pipetted into the reagent kit (100 µl).



ASSAY PROCEDURE

Bring all reagents and samples to room temperature before use. It is important enough that all samples and standards be assayed in duplicate.

1. Prepare all reagents and working standards as directed in the previous sections.
2. Remove excess microplate strips from the plate frame, return them to the foil pouch containing the desiccant pack, reseal.
3. Add 100 μ L of Assay Control (FDI-S*) to each well. (2)
4. Add 100 μ L of Standard or sample to each well. Ensure reagent additions are uninterrupted and completed within 15 minutes. Cover with the adhesive strip provided. Incubate for 2 hours at room temperature. A plate layout is provided to record standards and samples assayed. (3)
5. Aspirate each well and wash, repeating the process three times for a total of four washes. Wash by tilting each well over Wash Buffer (400 μ L) using a squirt bottle, multi-channel pipette, manifold dispenser or auto-washer. Complete removal of liquid at each step is essential to good performance. After the last wash, remove any remaining Wash Buffer by aspirating or decanting. Wipe the plate and hold it against clean paper towels. (4)
6. Add 200 μ L of IFN- γ Conjugate to each well. Cover with a non-adhesive strip. Incubate for 2 hours at room temperature. (5)
7. Repeat the aspirate/wash as in step 5. (4)
8. Add 200 μ L of Substrate Solution to each well. Incubate for 30 minutes at room temperature. Protect from light. (7)
9. Add 50 μ L of Stop Solution to each well. If color change does not appear instantly, gently tap the plate to ensure thorough mixing. (5)
10. Determine the optical density of each well within 30 minutes, using a microplate reader set to 450 nm. If wavelength correction is available, set to 540 nm or 570 nm. If wavelength correction is not available, subtract readings at 540 nm or 570 nm from the readings at 450 nm. This subtraction will correct for optical imbalances in the plate. Readings made directly at 450 nm without correction may be higher and less precise. (6)

ASSAY PROCEDURE SUMMARY

1. Prepare all reagents and standards as directed.



2. Add 100 μ L Assay Control (FDI-S*) to each well.



3. Add 100 μ L Standard or sample to each well within 15 minutes. Incubate 2 hrs. RT.



4. Aspirate and wash 4 times.



5. Add 200 μ L Conjugate to each well. Incubate 2 hrs. RT.



6. Aspirate and wash 4 times.



7. Add 200 μ L Substrate Solution to each well. Incubate 30 min. RT. Protect from light.



8. Add 50 μ L Stop Solution to each well. Read at 450 nm within 30 minutes. λ correction 540 or 570 nm.

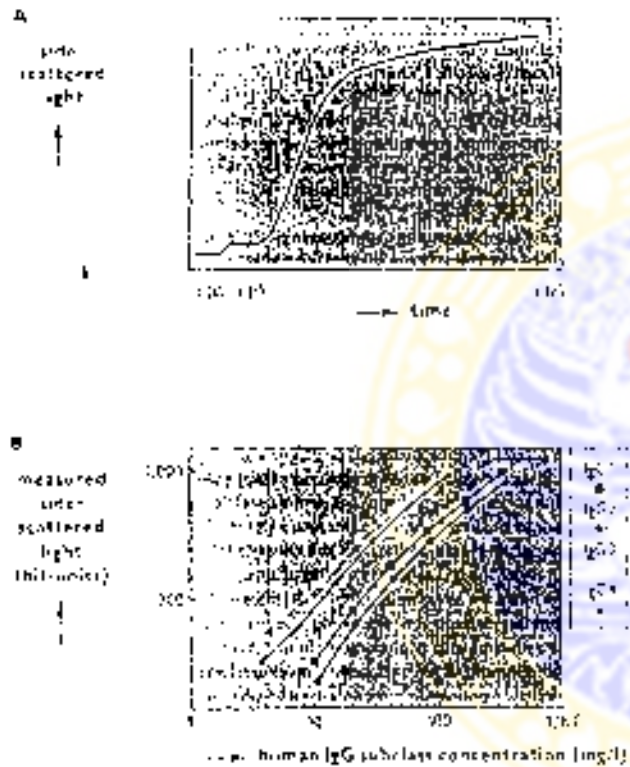


Figure 1. Comparison of direct and indirect immunofluorescence.
 1. The light scattered light (the signal) is proportional to the number of antibody molecules bound to the antigen. Light is measured as a function of time (A) or as a function of antigen concentration (B).
 2. The indirect method (scattered light) is usually measured against the IgG concentration (ng/dl).
 3. The indirect method is more sensitive than the direct method.

1.3. Indirect Immunofluorescence (IIF)

In the IIF, IgG subclasses are present in a mixture sample, even if they are not individually labeled separately, and only a single class of IgG (often IgG1) is specifically labeled. IgG subclass-specific antibody is used. In an indirect technique, an anti-IgG subclass-specific antibody is first added, followed by a subsequently labeled secondary antibody directed against the first antibody. Since working with subsequently labeled reagents requires multiple incubations and is relatively costly, indirect immunofluorescence has been largely replaced by enzyme-linked immunosorbent assays.

1.4. Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)

In the laboratory, many well-labeled antibodies are used for detection, in the form of a specific antigen-antibody complex. The IgG subclass of interest is captured by an immobilized subclass-specific antibody and quantified by a non-labeled anti-IgG antibody. Because of its high sensitivity and specificity, indirect IIF has generally been replaced by enzyme-linked immunosorbent assays (figure 1B) as a general method of measuring IgG subclasses. The enzyme ELISA comprises many incubation and washing steps. Because of the need for high dilutions when measuring IgG subclasses in sera, ELISA assays may be less reproducible in comparison with IIF and nephelometry. For measurements of IgG and its subclasses in large numbers of samples, ELISA is increasingly being replaced by nephelometry. ELISA may be recommended for measuring IgG and class antibody (and) rather than serum albumin, alpha₂-macroglobulin, and beta₂-microglobulin (page 47-51).

Just below the level of the meniscus (figure 100).
 An ELISA is performed in wells of microtitre plates.
 Wells of the plates are coated with unlabeled antigen (antibody or antigen) (figure 100).
 Test samples, standard sera and control sera are introduced in the respective wells and incubated. The IgG antibodies to be determined will bind to the antigen and non-bound IgG is removed by washing (figure 100).
 Enzyme-labelled anti-human IgG antibodies are added on each well and the bound complex is removed by washing (figure 100).
 Plates are visualized with substrate solution.
 After incubation, the colour reaction product is measured photometrically (figure 100).
 The concentration of the IgG substances in the test samples is calculated relative to the values of the calibration curve.

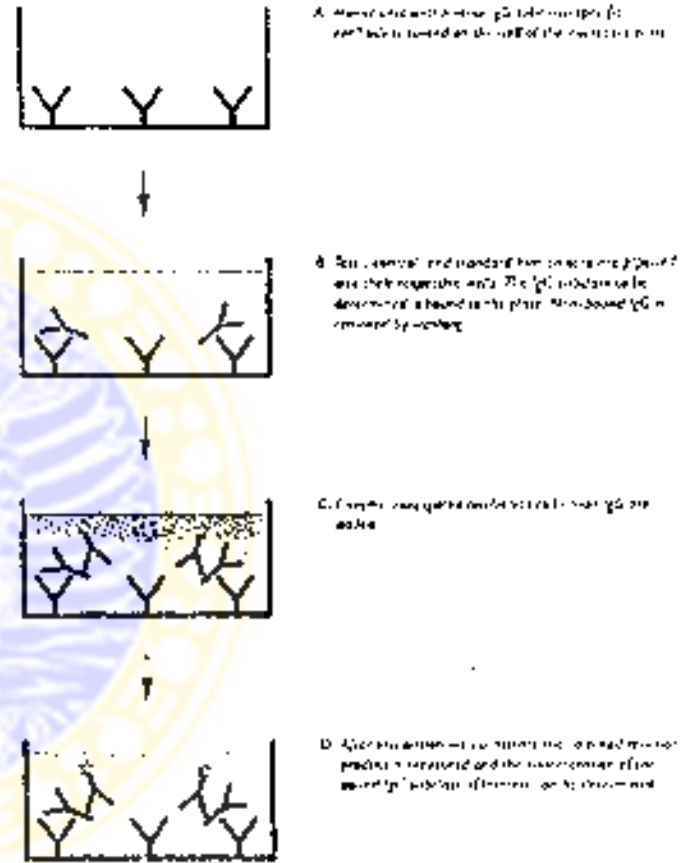


Figure 100: Schematic of IgG substance ELISA. Legend of the symbols:
 Y = The antigen-antibody complex (IgG substance) to be determined
 X = IgG substance to be determined (antigen) to be determined
 Z = Enzyme-labelled anti-human IgG antibody

Lampiran 10

Hasil Pemeriksaan IL-1 β , IFN- γ dan IL-10



Prodia

CLINICAL LABORATORY

Jl. Kramat Raya No. 160, Jakarta 10430, Indonesia, Telp. (021) 2644122, 2624494, 2624418, Fax: (021) 2644121

HASIL PEMERIKSAAN IL-1 β , IFN- γ dan IL-10
 PENELITIAN DR. MUHARDJO (SCLC)

No	No Lab / Tgl	IL-1 β		IFN- γ		IL-10	
		pg/ml	Ekstrap.	pg/ml	Ekstrap.	pg/ml	Ekstrap.
KONTROL PRE							
1	04170128	<3,800	0,557	<15,600	7,215	<7,800	3,225
2	05100187	<3,900	1,185	<15,800	2,070	4,537	6,507
3	05130232	<3,900	0,985	<15,600	3,038	<7,800	6,256
4	06110124	<3,900	0,557	<15,600	6,203	<7,800	3,958
5	07030066	<3,900	0,600	<15,600	1,553	<7,800	4,952
5	07120154	<3,900	1,185	<15,600	3,084	<7,800	3,894
7	09270060	10,476	10,476	21,700	3,127	<7,800	3,023
8	10290548	<3,900	0,000	<15,800	3,623	<7,800	3,358
KONTROL POST							
1	04300134	<3,900	1,975	<15,600	6,595	<7,800	3,492
2	05280173	<3,900	1,975	<15,600	1,036	<7,800	4,163
3	05310144	<3,900	2,482	<15,600	5,701	<7,800	4,620
4	06280101	<3,900	1,489	<15,600	2,044	<7,800	4,147
5	10110107	<3,900	0,390	<15,600	1,530	<7,800	4,630
6	08090097	<3,900	2,178	<15,600	4,141	<7,800	4,570
7	10050130	<3,900	2,297	<15,600	1,553	<7,800	4,707
8	10090156	<3,900	0,174	<15,600	5,178	<7,800	3,492
OPERASI PRE							
1	02080186	<3,900	2,706	<15,600	7,835	<7,800	3,492
2	04210118	<3,900	1,875	<15,600	7,532	11,834	11,834
3	03120130	<3,900	0,395	<15,400	1,653	<7,800	4,048
4	03130196	<3,900	1,415	<15,600	4,941	<7,800	4,707
5	07230124	<3,900	0,854	<15,600	3,623	<7,800	4,434
6	03270120	<3,900	2,466	<15,600	8,709	<7,800	4,351
7	03270121	<3,900	1,368	<15,600	3,108	<7,800	6,368
8	04060142	<3,900	0,459	<15,600	4,847	<7,800	3,625
9	04300123	<3,900	0,706	17,157	17,157	<7,800	5,118
10	05100168	<3,900	1,185	<15,600	6,127	<7,800	3,225
11	05280173	<3,900	1,975	<15,600	1,036	<7,800	4,163
12	05300146	<3,900	0,000	<15,600	0,817	<7,800	3,093
13	08110130	<3,900	0,000	<15,600	0,827	<7,800	5,118
14	06280101	<3,900	1,489	<15,600	2,044	<7,800	4,147
15	08090097	<3,900	2,178	<15,600	4,141	<7,800	4,570



Lanjutan Lampiran 10



Prodia

CLINICAL LABORATORY

Jl. Raya: Raya No. 150, Jabotabek 10430 - Indonesia, Telp. (021) 3144162, 3122666, 3923888 @Unair, Fax: (021) 3144181

HASIL PEMERIKSAAN IL-1 β , IFN- γ dan IL-10
PENELITAN DR. MUHARDJO (8060)

No	No Lab / Tgl	IL-1 β		IFN- γ		IL-10	
		pg/ml	Ektrop.	pg/ml	Ektrop.	pg/ml	Ektrop.
OPERASI, POST							
1	02270233	<3.900	1.489	<15.600	2.070	<7.800	4.570
2	03110149	<3.900	1.773	<15.600	2.278	8.741	8.243
3	03300145	<3.900	1.570	<15.600	1.506	<7.800	1.030
4	03280182	<3.900	0.655	<15.600	3.008	<7.800	3.492
5	04090141	<3.900	1.610	<15.600	1.813	<7.800	4.434
6	04110177	<3.900	0.529	<15.600	4.181	<7.800	4.028
7	04170125	<3.900	1.873	<15.600	7.532	<7.800	6.232
8	04250796	<3.900	0.529	<15.600	3.823	<7.800	4.247
9	05030174	9.272	9.272	<15.600	12.112	<7.800	3.625
10	05300150	<3.900	1.449	<15.600	1.095	<7.800	5.557
11	08110126	<3.900	0.000	<15.600	4.847	<7.800	2.043
12	08200160	<3.900	0.000	<15.600	2.769	<7.800	4.147
13	08270114	<3.900	0.000	<15.600	3.770	<7.800	4.348
14	07110094	<3.900	0.000	<15.600	3.108	<7.800	8.569
15	04280121	<3.900	2.475	<15.600	9.181	<7.800	3.403

Jakarta, 8 Januari 2003
Laboratorium Klinik Prodia

(Tuanmy Mojantha)

(Tuanmy Mojantha)

hal 2 dari 2



Lampiran 11

Pemeriksaan Radiologi Adenoid (Rasio A-N)

Dilakukan foto lateral kepala dengan tehnik *soft tissue*. Pesawat rontgen yang digunakan adalah *skull unit* merk Dualix 825 T.CGR dengan kekuatan 125 KV dan 825mA. Jarak *focus* dengan film (*focus film distance*) 100 cm dan dalam waktu 0,4-0,6 detik. Posisi kepala adalah tegak dengan mulut tertutup.

Dengan cara ini diperoleh hasil foto dengan pembesaran 15 % . Selanjutnya pada film tersebut dilakukan pengukuran rasio A-N dengan menggunakan pengaris 30 cm.

Pengukuran dilakukan oleh seorang dokter ahli Radiologi.

Hasil yang akan diperoleh adalah : $A-N \geq 0,51 \leq 0,71$ (HNO) dan $A-N \geq 0,72$ (HO)

Tehnik pengukuran rasio A-N.

Tehnik pengukuran rasio A-N berdasar foto lateral kepala *soft tissue* berdasar Elwany, 1987 (dikutip dari Ranidewi, 1995) adalah sebagai berikut :



B = garis yang ditarik tegak lurus basis oksiput.

A = garis yang ditarik tegak lurus dari tonjolan tertinggi adenoid ke garis B.

N = menunjukkan jarak antara tepi palatum durum (P) dengan tepi anteroinferior sinkondrosis sfenobasiosipital (S).

Bila sinkondrosis ini tidak tampak dengan jelas maka titik S ditentukan pada tepi anterior basis oksiput yang terdekat dengan perpotongan garis A dan B.

Panah hitam menunjukkan tepi dari adenoid.

Rasio A-N dihitung dengan membandingkan nilai A dan N.

Lanjutan Lampiran 11

Potong disini:

HASIL RASTO : A - N :

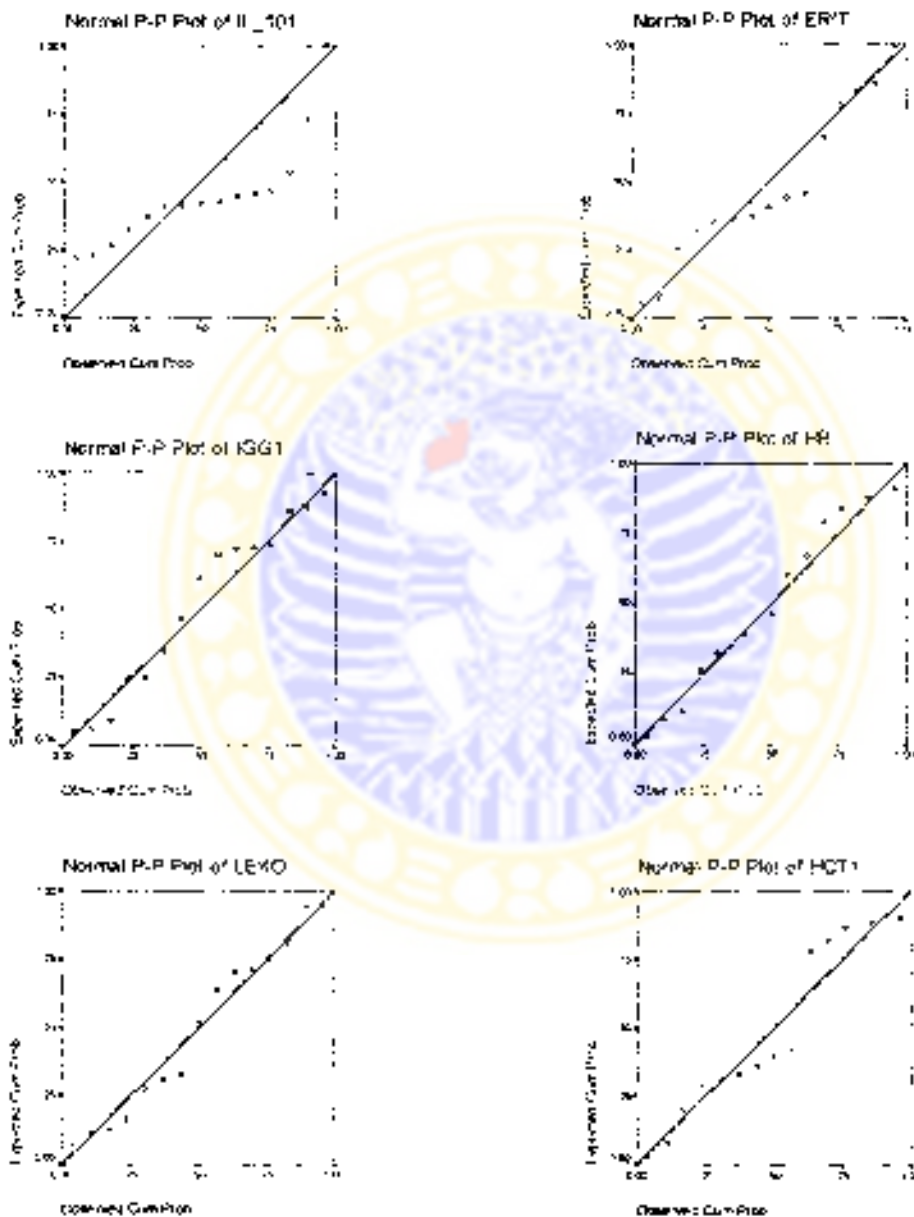
Nama : No.MR :
Pekerjaan : Umur :tha.....bla
Orang tua :
Alamat : Jln..... No : Rt..... Rw....
Kal..... Kec.....
Kota/Kab.....
Telp. : (.....)

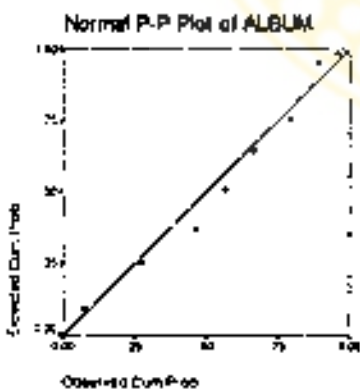
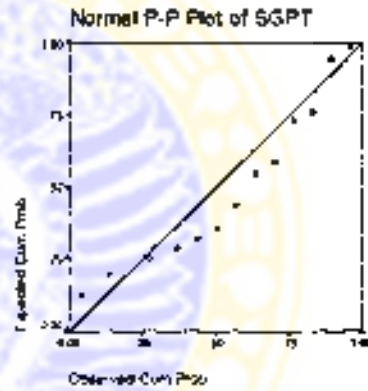
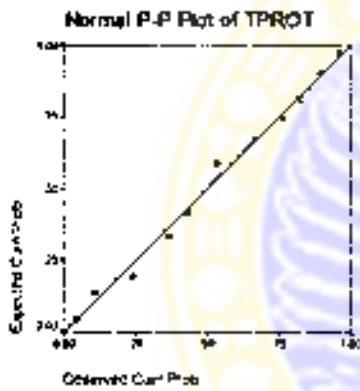
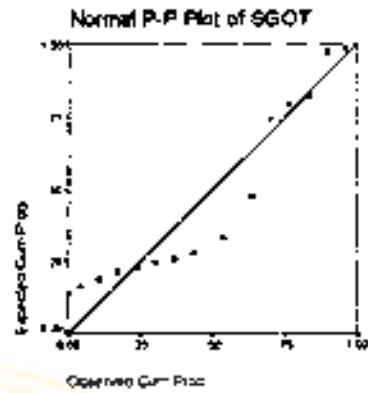
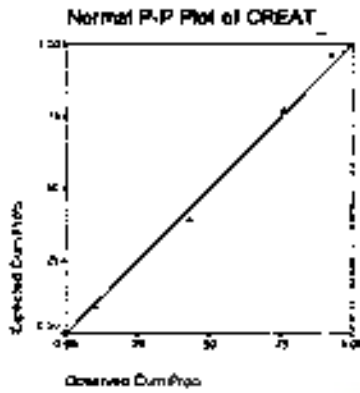
Lampiran 12

**Analisis Diskriptif Data Pemeriksaan Darah Rutin, Berat Badan,
Umur dan Rasio Adenoid-Nasofaring**

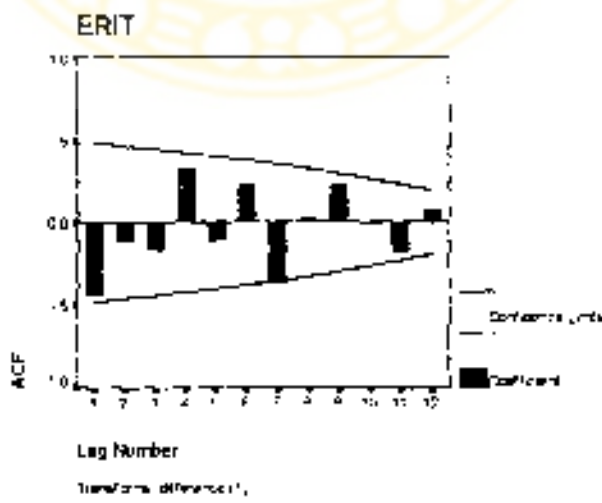
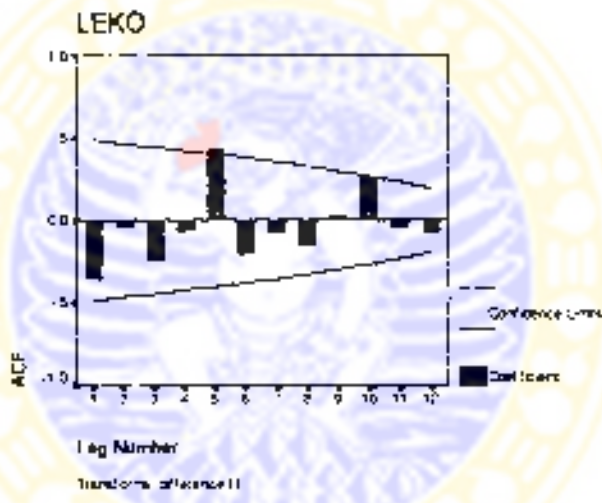
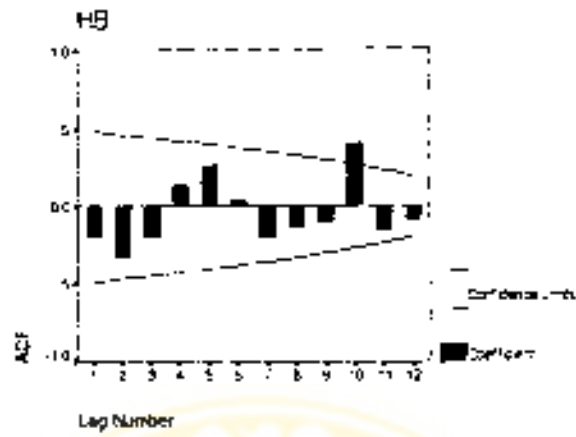
Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
UMUR	15	9	6	14	8.93	2.85	8.102
RASIO	15	.28	.72	1.00	.8047	9.349E-02	8.741E-03
BB	15	22	14	36	19.07	7.16	51.317
LEKO	15	5.54	4.86	10.40	7.4600	1.7678	3.125
ERIT	15	1.37	4.11	5.48	4.6527	.3489	.122
HB	15	1.8	11.2	13.0	12.253	.555	.308
HCT1	15	5.4	33.8	39.2	36.960	1.741	3.033
HCT2	15	4.60	34.60	39.20	37.2400	1.5056	2.267
SGOT	15	58	12	70	31.33	19.40	376.524
SGPT	15	37	4	41	15.73	10.19	103.924
CREAT	15	.3	.5	.8	.627	9.612E-02	9.238E-03
TPROT	15	1.7	6.3	8.0	7.100	4.58	21.0
Valid (listwise)	N	15					

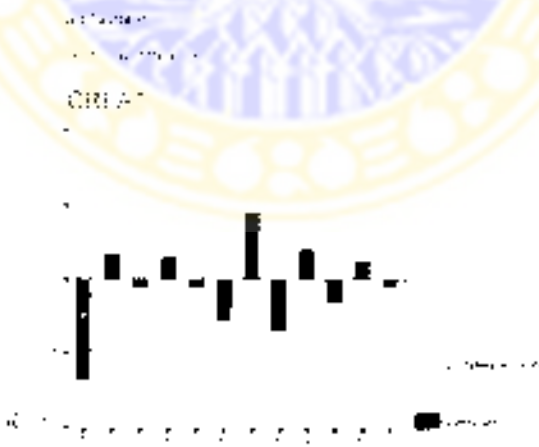
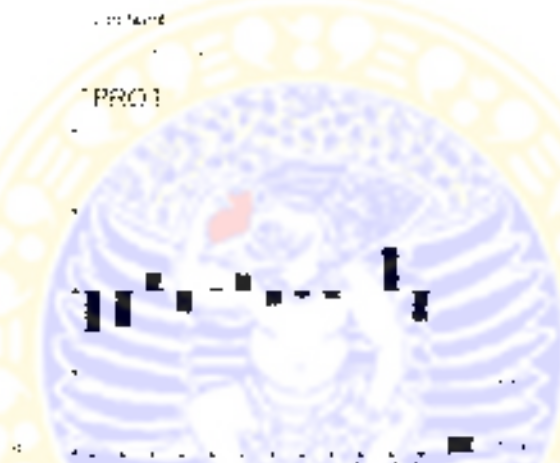
Lampiran 13**Hasil Uji Homogenitas Data Pemeriksaan Darah Rutin, Berat Badan, Umur dan Rasio Adenoid-Nasofaring**

Lanjutan Lampiran 13

Lanjutan Lampiran 13

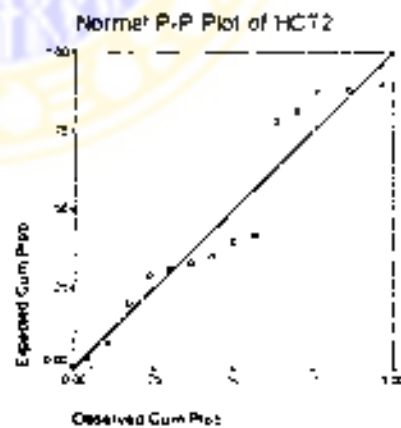
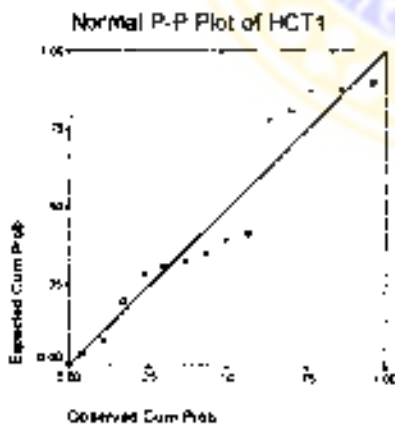
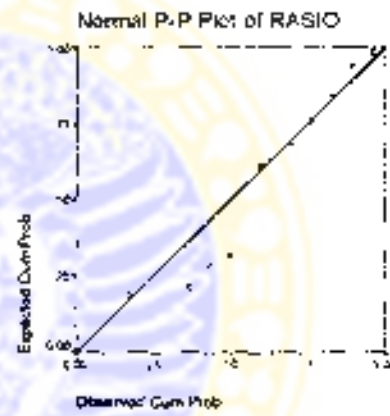
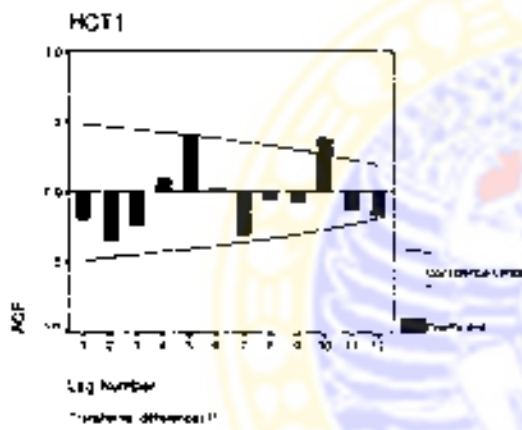
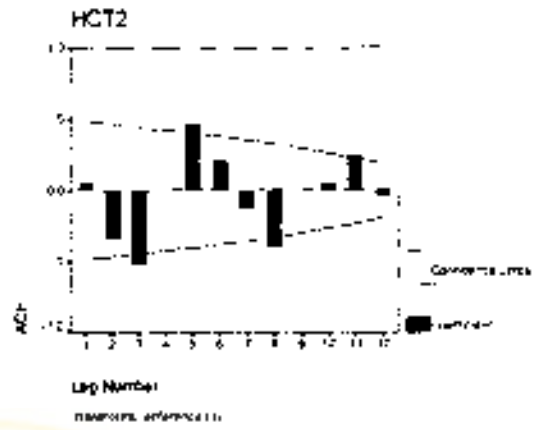
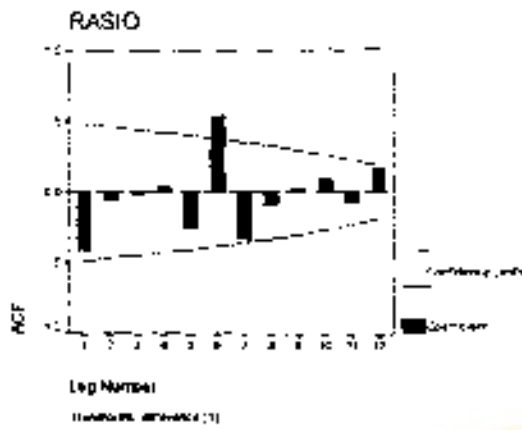


Lanjutan Lampiran 13



Legenda: Kontrol (white bar), Eksperimen (black bar)

Lanjutan Lampiran 13



Lampiran 14

Analisis Deskriptif Komponen Respons Imun Sebelum Dan Sesudah ATE

Sebelum ATE

Descriptive

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
MONO1	15	434.388	312.781	747.168	519.65204	142.34015	20260.719
NEUT1	15	4.458	1.565	6.023	3.49057	1.24368	1.547
IFNG1	15	15.470	.505	15.975	4.14368	4.07259	16.586
IL_1B1	15	2.580	.000	2.580	1.06125	.78812	.621
IL_1D1	15	8.913	2.921	11.833	4.57778	2.13361	4.552
IGG1	15	812.54	802.98	1615.50	1234.8129	263.4341	69397.517
Valid N (listwise)	15						

Sesudah ATE

Descriptive

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
MONO2	15	795.536	.000	795.536	354.88163	203.41219	41376.518
NEUT2	15	3.781	1.902	5.683	3.32172	.98567	.972
IFNG2	15	10.340	.937	11.278	4.19812	3.06640	9.403
IL_1B2	15	8.633	.000	8.633	1.45498	2.12837	4.530
IL_1D2	15	7.193	1.008	8.201	4.15106	1.74764	3.054
IGG2	15	711.17	793.47	1504.64	1196.4532	208.5431	43490.211
Valid N (listwise)	15						

Lampiran 15

Hasil Analisis *Cluster* Pasca ATE

Initial Cluster Centers

	Cluster	
	1	2
MONO	475.714	267.709
NEUT	3.493	2.575
IFNG	8.441	2.696
IL_18	2.273	.000
IL_10	3.207	4.052
IGG	793.47	1504.84

General Linear Model

Between-Subjects Factors		
Cluster	Value Label	N
1	Kel post 1	5
2	Kel post 2	10

Iteration History

Iteration	Change in Cluster Centers	
	1	2
1	159.686	166.845
2	.000	.000

Descriptive Statistics

	Cluster Number of	Mean	Std. Deviation	N
IFNG	Kel post1	4,23686	2,52577	5
	Kel post2	4,17875	3,43366	10
	Total	4,19812	3,06640	15
IGG	Kel post1	952,0551	130,3706	5
	Kel post2	1318,652	101,5976	10
	Total	1196,453	208,5431	15
IL_10	Kel post1	3,90942	1,66539	5
	Kel post2	4,27189	1,86771	10
	Total	4,15106	1,74764	15
IL_18	Kel post1	.72666	1,04603	5
	Kel post2	1,81914	2,47352	10
	Total	1,45498	2,12837	15
MONO	Kel post1	493,8704	186,0367	5
	Kel post2	285,3872	181,3372	10
	Total	354,8816	203,4122	15
NEUT	Kel post1	3,44376	1,09550	5
	Kel post2	3,26070	.98260	10
	Total	3,32172	.98567	15

Final Cluster Centers

	Cluster	
	1	2
MONO	493.870	285.387
NEUT	3.444	3.261
IFNG	4.237	4.179
IL_18	.727	1.819
IL_10	3.909	4.272
IGG	952.06	1318.65

Number of Cases in each Cluster

Cluster	1	2
Valid	5,000	10,000
Missing		0,000

Multivariate Tests

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
Intercept	Pillai's trace	.996	301,4	6,000	8,0	.000
	Wilks' Lambda	.004	301,4	6,000	8,0	.000
	Hotelling's Trace	276.08	301,4	6,000	8,0	.000
	Roy's Largest	226.08	301,4	6,000	8,0	.000
	Root					
QCL_1	Pillai's trace	.801	5,375	6,000	8,0	.017
	Wilks' Lambda	.199	5,375	6,000	8,0	.017
	Hotelling's Trace	4.031	5,375	6,000	8,0	.017
	Roy's Largest	4.031	5,375	6,000	8,0	.017
	Root					

a. Computed using alpha = 0,5

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+QCL_1

Lampiran 16

Uji Beda Imunitas Pra dan Pasca ATE Atas Dasar Hasil Uji *Cluster*

General Linear Model

Between-Subjects Factors

Cluster Number of Case	Value Label	N
1	kel post 1	5
2	kel post 2	10

Descriptive Statistics

	Cluster Number of Case	Mean	Std. Deviation	N
MCHD	kel post 1	493,87041	186,03669	5
	kel post 2	285,38724	181,33718	10
	Total	354,88163	203,41219	15
NEUT	kel post 1	3,44376	1,09550	5
	kel post 2	3,26070	,98260	10
	Total	3,32172	,98567	15
JFNG	kel post 1	4,23686	2,52577	5
	kel post 2	4,17875	3,43366	10
	Total	4,19812	3,06640	15
DL_1B	kel post 1	,72666	1,04603	5
	kel post 2	1,81914	2,47352	10
	Total	1,45498	2,12837	15
DL_1D	kel post 1	3,90947	1,66539	5
	kel post 2	4,27188	1,86271	10
	Total	4,15106	1,74764	15
JGG	kel post 1	952,05511	130,37067	5
	kel post 2	1318,6523	101,5976	10
	Total	1196,45321	208,54311	15

Multivariate Tests

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
Intercept	Pillai's Trace	,996	301,434	6,000	8,000	,000
	Wilks' Lambda	,004	301,434	6,000	8,000	,000
	Hotelling's Trace	226,075	301,434	6,000	8,000	,000
	Roy's Largest Root	226,075	301,434	6,000	8,000	,000
QCL1	Pillai's Trace	,601	5,375	6,000	8,000	,017
	Wilks' Lambda	,199	5,375	6,000	8,000	,017
	Hotelling's Trace	4,031	5,375	6,000	8,000	,017
	Roy's Largest Root	4,031	5,375	6,000	8,000	,017

a. Computed using alpha = 0,5

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+KELOMPOK

Lanjutan Lampiran 16

Tests of Between-Subjects Effects						
Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	MONO	144884.098 ^a	1	144884.098	4.336	.058
	NEUT	.112	1	.112	.008	.748
	IFNG	1.126E-02	1	1.126E-02	.001	.974
	IL_1B	3.978	1	3.978	.870	.368
	IL_1G	.438	1	.438	.135	.720
	IGG	447978.342	1	447978.342	36.198	.000
Intercept	MONO	2024141.633	1	2024141.633	60.577	.000
	NEUT	149.833	1	149.833	144.390	.000
	IFNG	236.075	1	236.075	23.315	.000
	IL_1B	21.604	1	21.604	4.725	.049
	IL_1G	223.112	1	223.112	68.534	.000
	IGG	17187040.29	1	17187040.29	1388.769	.000
QCL 1	MONO	144884.098	1	144884.098	4.336	.058
	NEUT	.112	1	.112	.008	.748
	IFNG	1.126E-02	1	1.126E-02	.001	.974
	IL_1B	3.978	1	3.978	.870	.368
	IL_1G	.438	1	.438	.135	.720
	IGG	447978.342	1	447978.342	36.198	.000
Error	MONO	434387.153	13	33414.396		
	NEUT	13.490	13	1.038		
	IFNG	131.628	13	10.125		
	IL_1B	58.441	13	4.572		
	IL_1G	42.321	13	3.255		
	IGG	160894.610	13	12375.739		
Total	MONO	2468385.849	15			
	NEUT	179.109	15			
	IFNG	396.802	15			
	IL_1B	93.174	15			
	IL_1G	301.228	15			
	IGG	22081367.97	15			
Corrected Total	MONO	579271.251	14			
	NEUT	13.602	14			
	IFNG	131.639	14			
	IL_1B	63.429	14			
	IL_1G	42.759	14			
	IGG	608862.952	14			

^a R Squared = .250 (Adjusted R Squared = .192)
^b R Squared = .008 (Adjusted R Squared = -.068)
^c R Squared = .000 (Adjusted R Squared = -.077)
^d R Squared = .063 (Adjusted R Squared = -.009)
^e R Squared = .010 (Adjusted R Squared = -.068)
^f R Squared = .736 (Adjusted R Squared = .715)
^g R Squared = .162 (Adjusted R Squared = .097)

Lampiran 17

Hasil Uji Beda Manova Antar Imunitas Pra dan Pasca ATE Kelompok 1 dan Kelompok 2

General Linear Model

Between-Subjects Factors

GROUP	1	Value Label	N
	1	Pre	5
	2	Post	5

Descriptive Statistics

GROUP	GROUP	Mean	Std. Deviation	N
MONO	Pre	560.14898	180.26414	5
	Post	493.87041	185.03669	5
	Total	527.00969	176.19477	10
NEUT	Pre	3.89688	1.32478	5
	Post	3.44178	1.09550	5
	Total	3.67033	1.17065	10
IFNG	Pre	1.70672	1.25513	5
	Post	4.23686	2.52577	5
	Total	2.97179	2.36782	10
IL_1B	Pre	15733.7	9696.7	5
	Post	72666	104603	5
	Total	115002	105040	10
IL_10	Pre	3.95058	44316	5
	Post	3.98942	1.66539	5
	Total	3.93905	1.15025	10
iSG	Pre	1163.9439	312.3001	5
	Post	952.0551	130.3706	5
	Total	1057.9995	251.7382	10

Multivariate Tests

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.994	87.053	6.000	3.000	.002
	Wilks'	.006	87.053	6.000	3.000	.002
	Lambda					
	Hotelling's Trace	174.105	87.053	6.000	3.000	.002
	Roy's Largest Root	174.105	87.053	6.000	3.000	.002
GROUP	Pillai's Trace	.784	1.815	6.000	3.000	.334
	Wilks'	.216	1.815	6.000	3.000	.334
	Lambda					
	Hotelling's Trace	3.629	1.815	6.000	3.000	.314
	Roy's Largest Root	3.629	1.815	6.000	3.000	.334

a. Computed using alpha = .05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+GROUP

Lanjutan Lampiran 17

Tests of Between-Subjects Effects						
Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	MONO	10982.123	1	10982.123	.377	.583
	NEUT	.513	1	.513	.347	.572
	IFNG	16.004	1	16.004	4.010	.080
	IL_1B	1.792	1	1.792	1.762	.221
	IL_10	6.570E-03	1	6.570E-03	.004	.949
	IGG	112242.133	1	112242.133	1.960	.199
Intercept	MONO	2777392.174	1	2777392.174	82.778	.000
	NEUT	134.713	1	134.713	93.372	.000
	IFNG	88.315	1	88.315	22.127	.002
	IL_1B	13.225	1	13.225	13.091	.007
	IL_10	154.846	1	154.846	104.089	.000
	IGG	11193629.204	1	11193629.204	195.474	.000
GROUP	MONO	10982.123	1	10982.123	.377	.583
	NEUT	.513	1	.513	.347	.572
	IFNG	16.004	1	16.004	4.010	.080
	IL_1B	1.792	1	1.792	1.762	.221
	IL_10	6.570E-03	1	6.570E-03	.004	.949
	IGG	112242.133	1	112242.133	1.960	.199
Error	MONO	268419.238	8	33552.405		
	NEUT	11.821	8	1.478		
	IFNG	31.933	8	3.991		
	IL_1B	8.136	8	1.017		
	IL_10	11.901	8	1.488		
	IGG	458111.485	8	57263.936		
Total	MONO	3056793.535	10			
	NEUT	147.047	10			
	IFNG	136.250	10			
	IL_1B	29.155	10			
	IL_10	166.754	10			
	IGG	11763982.822	10			
Corrected Total	MONO	279401.361	9			
	NEUT	12.334	9			
	IFNG	47.934	9			
	IL_1B	9.930	9			
	IL_10	11.908	9			
	IGG	570353.618	9			

a. Computed using alpha = .05.

b. R Squared = .039 (Adjusted R Squared = .081)

c. R Squared = .042 (Adjusted R Squared = .078)

d. R Squared = .334 (Adjusted R Squared = .251)

e. R Squared = .180 (Adjusted R Squared = .078)

f. R Squared = .001 (Adjusted R Squared = .124)

g. R Squared = .197 (Adjusted R Squared = .096)

Lanjutan Lampiran 17

General Linear Model

Between-Subjects Factors

GROUP	Value Label	N
1	pre	10
2	post	10

Descriptive Statistics

GROUP		Mean	Std. Deviation	N
MONO	pre	499.40357	125.33041	10
	post	285.38724	181.33718	10
	Total	392.39541	187.27027	20
NEUT	pre	3.28740	1.22001	10
	post	3.26070	.98260	10
	Total	3.27405	1.07823	20
IFNG	pre	5.36216	4.48769	10
	post	4.17875	3.43356	10
	Total	4.77046	3.93609	20
IL_1B	pre	.80516	.57423	10
	post	1.81914	2.47352	10
	Total	1.31215	1.82342	20
IL_10	pre	4.88633	2.58347	10
	post	4.27186	1.86271	10
	Total	4.57911	2.21459	20
IGG	pre	1270.2474	245.8029	10
	post	1318.6523	101.5876	10
	Total	1294.4499	184.7310	20

Multivariate Tests

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.988	171.187	6.000	13.000	.000
	Wilks' Lambda	.012	171.187	6.000	13.000	.000
	Hotelling's Trace	79.009	171.187	6.000	13.000	.000
	Roy's Largest Root	79.009	171.187	8.000	13.000	.000
GROUP	Pillai's Trace	.406	1.482	6.000	13.000	.259
	Wilks' Lambda	.594	1.482	6.000	13.000	.259
	Hotelling's Trace	.634	1.482	6.000	13.000	.259
	Roy's Largest Root	.694	1.482	8.000	13.000	.259

a. Computed using alpha = .05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+GROUP

Lanjutan Lampiran 17

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	MONO	229014.940	1	229014.940	9.428	.007
	NEUT	3.566E-03	1	3.566E-03	.003	.958
	IFNG	7.002	1	7.002	.439	.516
	IL_1B	5.141	1	5.141	1.594	.223
	IL_10	1.888	1	1.888	.372	.549
	IGG	11715.146	1	11715.146	3311	.572
Intercept	MONO	3079483.127	1	3079483.127	126.751	.000
	NEUT	214.388	1	214.388	174.730	.000
	IFNG	455.145	1	455.145	28.510	.000
	IL_1B	34.435	1	34.435	10.691	.004
	IL_10	419.364	1	419.364	82.682	.000
	IGG	33512009.446	1	33512009.446	947.455	.000
GROUP	MONO	229014.940	1	229014.940	9.428	.007
	NEUT	3.566E-03	1	3.566E-03	.003	.958
	IFNG	7.002	1	7.002	.439	.516
	IL_1B	5.141	1	5.141	1.594	.223
	IL_10	1.888	1	1.888	.372	.549
	IGG	11715.146	1	11715.146	331	.572
Error	MONO	437317.971	18	24295.443		
	NEUT	22.085	18	1.227		
	IFNG	287.361	18	15.964		
	IL_1B	58.032	18	3.224		
	IL_10	91.296	18	5.072		
	IGG	636670.186	18	35370.566		
Total	MONO	3745816.038	20			
	NEUT	236.477	20			
	IFNG	749.508	20			
	IL_1B	97.608	20			
	IL_10	512.548	20			
	IGG	34180394.766	20			
Corrected Total	MONO	666332.911	19			
	NEUT	22.089	19			
	IFNG	294.363	19			
	IL_1B	63.173	19			
	IL_10	93.184	19			
	IGG	648385.341	19			

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .344 (Adjusted R Squared = .307)

c. R Squared = .000 (Adjusted R Squared = -.055)

d. R Squared = .024 (Adjusted R Squared = -.030)

e. R Squared = .081 (Adjusted R Squared = .030)

f. R Squared = .020 (Adjusted R Squared = -.034)

g. R Squared = .018 (Adjusted R Squared = -.036)

Lampiran 18

Hasil Analisis Diskriminan Modulasi Imunitas pada Kedua Kelompok Hasil *Cluster*

Discriminant

Analysis Case Processing Summary

Unweighted Cases		N	Percent
Valid		15	100.0
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0	.0
	At least one missing discriminating variable	0	0
	Both missing or out-of-range group codes and at least one missing discriminating variable	0	0
Total		0	0
Total		15	100.0

Group Statistics

KELOMPOK		Mean	Std. Deviation	Valid N (listwise)	
				Unweighted	Weighted
Klas 1	IL_19	-.8467	.9299	5	5.000
	IL_10	-.1263E-02	1.7367	5	5.000
	IFNG	2.5301	1.5963	5	5.000
	IGG	-.2138858	402.9265	5	5.000
	MONO	-.662766	128.0655	5	5.000
	NEUT	-.4631	7860	5	5.000
Klas 2	IL_19	1.0149	2.8031	10	10.000
	IL_10	.6145	1.8068	10	10.000
	IFNG	-.11834	2.9094	10	10.000
	IGG	48.4048	230.4085	10	10.000
	MONO	-.2140163	273.5520	10	10.000
	NEUT	2.6706E-02	.6924	10	10.000
Total	IL_19	.3937	2.2581	15	15.000
	IL_10	-.4267	1.7407	15	15.000
	IFNG	5.443E-02	1.8746	15	15.000
	IGG	-.383697	330.8779	15	15.000
	MONO	-.1647704	240.8073	15	15.000
	NEUT	-.1688	7226	15	15.000

Tests of Equality of Group Means

	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig.
IL_19	.838	2.507	1	13	.137
IL_10	.975	.322	1	13	.574
IFNG	.653	6.919	1	13	.021
IGG	.833	2.805	1	13	.133
MONO	.910	1.280	1	13	.276
NEUT	.916	1.158	1	13	.301

Lanjutan Lampiran 18

Pooled Within-Groups Matrices

	IL_18	IL_19	IFNG	IGG	MONO	NEUT	
Correlation	IL_18	1.000	-.168	-.296	-.431	-.145	.033
	IL_19	-.168	1.000	.058	-.029	.388	.221
	IFNG	-.296	.058	1.000	.376	-.110	-.402
	IGG	-.431	-.029	.376	1.000	.123	-.311
	MONO	-.145	.388	-.110	.123	1.000	-.068
	NEUT	.033	.221	-.402	-.311	-.068	1.000

Analysis 1

Stepwise Statistics

Variables Entered/Removed

Step	Entered	Statistic	df1	df2	Wilks' Lambda		Exact F		
					df3	Statistic	df1	df2	Sig.
1	IFNG	.653	1	13	13.000	6.919	1	13.000	.021
2	IGG	.467	2	11	13.000	6.640	2	12.000	.010
3	NEUT	.266	3	10	13.000	10.144	3	11.000	.002

At each step, the variable that minimizes the overall Wilks' Lambda is entered.

a. Maximum number of steps is 12.

b. Maximum significance of F to enter is .05.

c. Minimum significance of F to remove is .10.

d. F level, tolerance, or VIF insufficient for further computation.

Variables in the Analysis

Step		Tolerance	Sig. of F to Remove	Wilks' Lambda
1	IFNG	1.000	.021	..
2	IFNG	.858	.010	.833
	IGG	.858	.050	.653
3	IFNG	.561	.001	.708
	IGG	.604	.008	.513
	NEUT	.590	.015	.467

Lanjutan Lampiran 18

Variables Not in the Analysis

Step		Tolerance	Min. Tolerance	Sig. of F to Enter	Wilks' Lambda	
0	IL_18	1.000	1.000	.137	.838	
	IL_10	1.000	1.000	.574	.975	
	IFNG	1.000	1.000	.021	.653	
	IGG	1.000	1.000	.131	.833	
	MONO	1.000	1.000	.278	.910	
	NEUT	1.000	1.000	.301	.918	
1	IL_18	.913	.913	.525	.630	
	IL_10	.997	.997	.748	.647	
	IGG	.858	.858	.050	.467	
	MONO	.968	.968	.289	.592	
	NEUT	.839	.839	.096	.513	
	2	IL_18	.794	.746	.736	.409
IL_10		.994	.853	.869	.466	
MONO		.957	.831	.743	.411	
NEUT		.590	.561	.015	.266	
3		IL_18	.793	.541	.358	.243
		IL_10	.945	.558	.563	.256
	MONO	.953	.548	.336	.241	

Wilks' Lambda

Step	Number of Variables	Lambda	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	1	.653	1	1	13	6.919	1	13.000	2.077E-02
2	2	.467	2	1	13	6.840	2	12.000	1.041E-02
3	3	.266	3	1	13	10.144	3	11.000	1.689E-03

Summary of Canonical Discriminant Functions

Eigenvalues

Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	2.766	100.0	100.0	.857

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Wilks' Lambda

Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1	.266	15.250	3	.002

Lanjutan Lampiran 18

Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
IFNG	-.478
IGG	.004
NEUT	2.379
(Constant)	.395

Unstandardized coefficients

Classification Function Coefficients

	KELOMPOK	
	Klas 1	Klas 2
IFNG	1.704	-.366
IGG	-.9280E 03	2.362E 03
NEUT	-3.760	.770
(Constant)	-4.051	-.956

Fisher's linear discriminant functions

Functions at Group Centroids

KELOMPOK	Function
Klas 1	2.190
Klas 2	1.095

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means

Classification Results

Original	Count	KELOMPOK	Predicted Group Membership		Total
			Klas 1	Klas 2	
Klas 1	5	Klas 1	5	0	5
	0	Klas 2	0	10	10
Klas 2	100.0	Klas 1	100.0	.0	100.0
	.0	Klas 2	.0	100.0	100.0
Cross-validated	5	Klas 1	5	0	5
	0	Klas 2	0	10	10
%	100.0	Klas 1	100.0	.0	100.0
	.0	Klas 2	.0	100.0	100.0

a. Cross validation is done only for those cases in the analysis. In cross validation, each case is classified by the functions derived from all cases other than that case.
 b. 100.0% of original grouped cases correctly classified.
 c. 100.0% of cross-validated grouped cases correctly classified.

Classification Statistics

Classification Processing Summary

Processed		15
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0
	At least one missing discriminating variable	0
Used in Output		15

Prior Probabilities for Groups

KELOMPOK	Prior	Cases Used in Analysis	
		Unweighted	Weighted
Klas 1	.500	5	5.000
Klas 2	.500	10	10.000
Total	1.000	15	15.000

Lanjutan Lampiran 18

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value	Label	N
KELOMPOK	1	klas 1	5
	2	klas 2	10

Descriptive Statistics

	KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
P_IFNG	klas 1	3,0463	1,9270	5
	klas 2	,4331	1,0648	10
	Total	1,3042	1,8467	15
P_DGG	klas 1	1,9663	3,7391	5
	klas 2	,1138	,5419	10
	Total	,7313	2,2362	15
P_NEUT	klas 1	1,7038	2,9668	5
	klas 2	-2,0564E-02	,5331	10
	Total	,5542	1,8454	15

Multivariate Tests

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	,922	43,511	3,000	11,000	,000
	Wilks'	,078	43,511	3,000	11,000	,000
	Lambda					
	Hotelling's	11,867	43,511	3,000	11,000	,000
	Trace					
	Roy's Largest Root	11,867	43,511	3,000	11,000	,000
KELOMPOK	Pillai's Trace	,902	33,607	3,000	11,000	,000
	Wilks'	,098	33,607	3,000	11,000	,000
	Lambda					
	Hotelling's	9,166	33,607	3,000	11,000	,000
	Trace					
	Roy's Largest Root	9,166	33,607	3,000	11,000	,000

a. Computed using alpha = ,05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept + KELOMPOK



Lanjutan Lampiran 18

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	P_IFNG	22.762	1	22.762	11.845	.004
	P_IGG	11.439	1	11.439	2.539	.135
	P_NEUT	9.911	1	9.911	3.412	.068
Intercept	P_IFNG	40.354	1	40.354	21.001	.001
	P_IGG	14.424	1	14.424	3.202	.097
	P_NEUT	9.444	1	9.444	3.251	.095
KELOMPOK	P_IFNG	22.762	1	22.762	11.845	.004
	P_IGG	11.439	1	11.439	2.539	.135
	P_NEUT	9.911	1	9.911	3.412	.068
Error	P_IFNG	24.980	13	1.922		
	P_IGG	58.568	13	4.505		
	P_NEUT	37.765	13	2.905		
Total	P_IFNG	73.256	15			
	P_IGG	78.030	15			
	P_NEUT	52.283	15			
Corrected Total	P_IFNG	47.742	14			
	P_IGG	70.007	14			
	P_NEUT	47.676	14			

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .477 (Adjusted R Squared = .437)

c. R Squared = .163 (Adjusted R Squared = .099)

d. R Squared = .208 (Adjusted R Squared = .147)