

Pengaruh Tonsilektomi Terhadap Kadar Interferon- γ dan Tumor Necrosis Factor- α pada Pasien Tonsilitis Kronis

Novialdi, Al Hafiz

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas - RSUP Dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

Latar belakang: Tonsilektomi merupakan operasi yang sering dilakukan di bagian THT dengan indikasi yang terdapat pada penderita tonsilitis kronis. Beberapa sitokin dihasilkan oleh proses inflamasi pada tonsila palatina seperti interferon (INF)- γ serta *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Pada penderita tonsilitis kronis, kadar sitokin-sitokin ini akan mengalami peningkatan dalam serum. **Tujuan:** Menjelaskan pengaruh tonsilektomi terhadap kadar sitokin yang berperan sebagai mediator inflamasi pada pasien tonsilitis kronis. **Tinjauan Pustaka:** Tonsila palatina yang mengalami infeksi merupakan bagian penting sebagai penghasil sitokin-sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan neutrofil. Dilaporkan bahwa produksi sitokin-sitokin ini meningkat pada anak-anak yang mengalami infeksi tonsil yang lama dan berulang (kronis). Dalam beberapa tahun terakhir, telah dilakukan banyak penelitian yang dilakukan secara *in vivo* mengenai respon imunologi dari berbagai jenis patologi tonsila palatina seperti hipertrofi tonsil pada tonsilitis akut, tonsilitis rekuren dan tonsilitis kronis. **Kesimpulan:** Tindakan tonsilektomi pada kasus tonsilitis kronis akan menurunkan kadar sitokin yang berperan sebagai mediator inflamasi.

Kata kunci: interferon- γ , *tumor necrosis factor*- α , tonsilitis kronis, tonsilektomi

ABSTRACT

Background: Tonsillectomy is a surgery which done in the field of otorhinolaryngology with the indication of chronic tonsillitis. Many cytokine like interferon (INF)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α were produced by inflammation process of palatine tonsil. In chronic tonsillitis, concentration of these cytokine in serum were increase. **Purpose:** To explain the effect of tonsillectomy in the cytokine serum level as mediator inflammation. **Review:** Palatine tonsil which infected is a primary site of cytokines produced by macrophages and neutrophils. The production of these cytokines reported has been increased in children with cronical infection. In recent years, many studies in vivo, have attempted to investigate immunological responses in different tonsillar pathologies, including tonsillar hypertrophy in acute tonsillitis, recurrent tonsillitis and chronic tonsillitis. **Conclusion:** The tonsillectomy can make these serum levels will be decrease.

Key words: interferon- γ , *tumor necrosis factor*- α , chronic tonsillitis, tonsillectomy

PENDAHULUAN

Pasien dalam rentang usia anak-anak merupakan penderita tonsilitis yang paling sering datang ke praktek

dokter ahli bagian telinga, hidung dan tenggorok (THT), bagian anak serta bagian penyakit dalam dengan keluhan yang berhubungan dengan tonsila palatina dan adenoid. Ahli THT

merupakan bagian yang tepat dalam memainkan peranan yang penting dalam menegakkan diagnosis dan menatalaksana kelainan di tonsila palatina dan adenoid ini.^{1,2}

Pengetahuan tentang anatomi dasar, fisiologi, presentasi klinis, terapi non-bedah, dan pemilihan pasien merupakan kunci dalam mempertimbangkan untuk dilakukannya intervensi bedah. Pengetahuan teoritis dan praktek dari penatalaksanaan bedah (preoperatif, operatif dan postoperatif) dari infeksi tonsil dan adenoid ini berkembang sangat cepat.¹

Sampai saat ini masih terdapat kontroversi di kalangan ahli penyakit dalam, ahli bagian anak dan ahli THT dalam hal pendekatan diagnostik dan terapi pada kasus adenotonsilitis rekuren atau adenotonsilitis kronis pada anak. Kontroversi mengenai tonsilektomi ini dilaporkan lebih banyak bila dibandingkan dengan prosedur operasi di bidang lain.^{3,4} Hal tersebut dikarenakan tidak adanya rumusan baku indikasi tonsilektomi dan adenoidektomi, sehingga perlu dilakukan penilaian kasus demi kasus untuk tiap keadaan.^{1,3,5}

Tonsilektomi merupakan operasi yang sering dikerjakan di bagian THT, dan 75% dari operasi tersebut dilakukan pada anak yang berumur kurang dari 15 tahun.⁶ Di Amerika Serikat (AS) setiap tahunnya, operasi tonsilektomi ini dilakukan pada 530.000 orang anak berumur dibawah 15 tahun.⁷ Di Inggris, frekuensi tonsilektomi dan adenoidektomi pada rentang tahun 1987-1993 telah dilakukan 70.000-90.000 operasi pertahunnya.²

Sedangkan di Indonesia, belum dilakukan pendataan nasional mengenai jumlah operasi tonsilektomi atau tonsiloadenoidektomi. Namun data yang didapatkan dari RSUPN Cipto

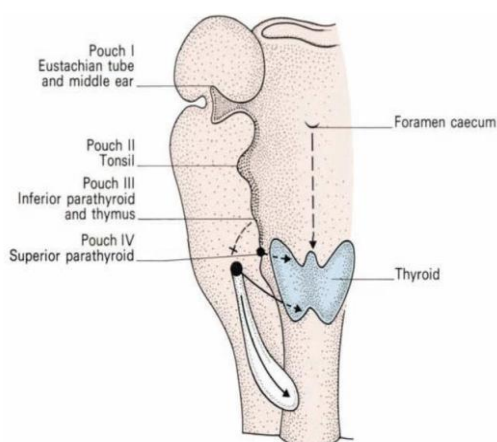
Mangunkusomo Jakarta selama 5 tahun terakhir (1999-2003) menunjukkan kecenderungan penurunan jumlah operasi tonsilektomi dari tahun ke tahun. Fenomena penurunan terlihat pada jumlah operasi tonsiloadenoidektomi, yang hanya mengalami puncak kenaikan pada tahun kedua (275 kasus) kemudian terus menurun sampai tahun 2003 (152 kasus). Sedangkan data dari rumah sakit (RS) Fatmawati dalam 3 tahun terakhir (2002-2004) menunjukkan kecenderungan kenaikan jumlah operasi tonsilektomi dan penurunan pada jumlah operasi tonsiloadenoidektomi.⁸ Di Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher RSUP Dr. M. Djamil Padang sendiri, mencatat pada periode April 2009 sampai Juni 2009 (3 bulan) didapatkan 46 kasus tonsilektomi dan tonsiloadenoidektomi.⁹

Tinjauan pustaka ini bertujuan menjelaskan pengaruh tindakan tonsilektomi terhadap kadar sitokin yang berperan dalam proses inflamasi.

TINJAUAN PUSTAKA

1. Struktur dan Fungsi Tonsila Palatina

Tonsila palatina (selanjutnya disebut tonsil) mulai berkembang pada usia bulan ketiga dari kehamilan. Awal perkembangan tonsil ini bersamaan dengan adenoid. Secara embriologi, tonsil merupakan lanjutan perkembangan dari bagian ventral dari kantong faring cabang kedua (*second pharyngeal pouches*) seperti terlihat pada Gambar 1. 8-10 tunas dari epitel skuamosa kantong faring ini berkembang menjadi dinding faring.^{2,10}



Gambar 1. Embriologi tonsil.¹⁰

Tonsil adalah suatu massa jaringan limfoid yang terletak di dalam fossa tonsil pada kedua sudut orofaring, yang dibatasi oleh pilar anterior (muskulus palatoglossus) dan pilar posterior (muskulus palatofaringeus). Tonsil berbentuk oval dengan panjang 2-5 cm, masing-masingnya mempunyai 10-30 kripta yang meluas ke dalam jaringan tonsil. Tonsil tidak selalu mengisi seluruh fossa tonsilaris. Daerah yang kosong pada bagian atasnya dikenal sebagai fossa supratonsilaris.⁸

Tonsil terletak di lateral orofaring. Selanjutnya cekungan yang terbentuk dibagi menjadi beberapa bagian, yang akan menjadi kripta permanen pada tonsil. Permukaan dalam atau permukaan yang terpapar, termasuk cekungan pada kripta dilapisi oleh mukosa, sedangkan permukaan luar atau permukaan yang tertutup dilapisi oleh selubung fibrosa yang disebut kapsul.⁵

Tonsil terdapat pada daerah permulaan saluran makanan yang memiliki fungsi melawan kuman yang tertelan atau terhisap.¹¹ Tonsil dalam kerjanya bersama dengan tonsil faring (adenoid), tonsil lingual, dan jaringan limfoid tuba Eustachius (*Gerlach's tonsil*) membentuk cincin *Waldeyer*. Cincin *Waldeyer* merupakan jaringan limfoid yang mengelilingi ruang faring.¹²

Adapun batas-batas dari tonsil adalah:⁸

- a. Lateral: m. Konstriktor faring superior.
- b. Anterior: m. Palatoglossus.
- c. Posterior: m. Palatofaringeus.
- d. Superior: palatum molle.
- e. Inferior: tonsil lingual.

Secara makroskopik, tonsil terdiri atas 3 komponen yaitu: jaringan ikat, folikel germinativum (merupakan sel limfoid), dan jaringan interfolikel.⁸

Kutub atas tonsil diperdarahi oleh arteri Faringeal asenden dan arteri Palatina desenden. Kutub bawah tonsil bagian anterior diperdarahi oleh arteri Lingualis dorsalis dan bagian posterior oleh arteri Palatina asenden, yang di antara kedua daerah tersebut diperdarahi oleh arteri Tonsilaris.^{1,8}

Aliran getah bening dari daerah tonsil akan menuju rangkaian getah bening servikal profunda (*deep jugular node*) bagian superior di bawah muskulus Sternokleidomasteideus, selanjutnya ke kelenjar toraks dan akhirnya menuju duktus torasikus. Tonsil hanya mempunyai pembuluh getah bening eferen, dan tidak memiliki pembuluh getah bening aferen.^{1,8}

2. Sistem Imunitas Manusia

Sel-sel imun tidak hanya terdapat dalam sirkulasi tetapi juga terdapat dalam jaringan limfoid seperti timus, limpa, limfonodus, tonsil, *Payer's patches*, dan sumsum tulang. Prekursor dari sel leukosit terdapat pada sumsum tulang.¹³

Apabila tubuh manusia terpajan oleh antigen asing akan terjadi respon imun yang diklasifikasi menjadi dua kategori, yaitu:^{13,14}

- i. Respon imun non spesifik
- ii. Respon imun spesifik

Respon imun non spesifik merupakan imunitas alamiah atau bawaan. Mekanisme yang terjadi adalah proses fagositosis mikroorganisme oleh

leukosit khususnya makrofag, netrofil dan monosit. Proses fagositosis diikuti dengan penghancuran mikroorganisme dengan bantuan enzim lisozim, proses oksidasi reduksi, dan gangguan metabolisme. Selain fagositosis, mekanisme respon imun non spesifik adalah proses inflamasi.^{13,14}

Respon imun spesifik merupakan respon imun didapat atau adaptif (*acquired*), yang timbul terhadap unit-unit kecil dari mikroorganisme (misalnya polisakarida dari kapsul atau toksin) yang disebut sebagai antigen, dan bukan terhadap mikroorganisme secara keseluruhan.^{13,14}

Mekanisme efektor dari respon imun spesifik terdiri dari imunitas humoral dan imunitas seluler. Imunitas humoral ditengahi oleh sekelompok limfosit yang berdiferensiasi pada sumsum tulang yang disebut dengan limfosit B. Limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan memproduksi antibodi.^{13,14}

Imunitas seluler ditengahi oleh sekelompok limfosit yang berdiferensiasi dibawah pengaruh timus, sehingga disebut dengan limfosit T. Populasi limfosit T terdiri dari subpopulasi yaitu sel *T-helper* yang membantu untuk memicu respon imun.^{13,14}

3. Sitokin Dalam Sistem Imun

Sitokin merupakan peptida pengatur (regulator) yang dapat diproduksi oleh hampir semua jenis sel yang berinti dalam tubuh. Sitokin mempunyai sel-sel sasaran yang tidak terlalu jauh letaknya, sehingga sitokin tidak tergantung pada peredaran darah. Jan Vilcek mendefinisikan tentang sitokin ini sebagai protein regulator yang dilepaskan oleh sel-sel darah putih dan berbagai jenis sel lain dalam tubuh, yang mempunyai berbagai efek pada sistem imun dan modulasi respon radang.¹⁴

Sedangkan istilah *interleukin* diperkenalkan pada tahun 1979 ketika diselenggarakan *Second International Lymphokine Workshop*, sebagai pengembangan sistem nomenklatur dari sitokin.¹⁴

Penelitian mengenai sitokin mencapai puncaknya pada tahun 1980 setelah dikenalnya teknologi *gene cloning* untuk rekayasa genetika, sehingga didapatkan bahan sitokin murni dalam jumlah cukup besar untuk penelitian selanjutnya.¹⁴

Berdasarkan jenis sel penghasilnya sitokin dibedakan menjadi empat kelompok yaitu:¹⁴

1. Monokin: IL-1, IL-6, TNF.
2. Limfokin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, GM-CSF.
3. Interferon (IFN): INF- α , INF- β , INF- γ .
4. *Growth Factor*: TGF- β , PDGF.

Pada tabel 1 dibawah ini disebutkan keluarga dari beberapa sitokin dan contoh perwakilan keluarga tersebut.¹⁴

Tabel 1. Kelompok Sitokin dalam Keluarga.¹⁴

Keluarga	Perwakilan Keluarga
Interleukin-1	IL-1 α , IL-1 β , IL1 receptor antagonist
Interleukin-6/ Interleukin-12	IL-6, IL-12
Interferon- α/β	IFN- α , IFN- β , IFN- τ , IFN- γ
<i>Tumor Necrosis Factors</i>	TNF- α , TNF- β , CD50 ligand
Interleukin-2/ Interleukin-4	IL-2, IL-4, IL-5, GM-CSF
<i>Transforming Growth Factor-β</i>	TGF- β , <i>Bone morphogetic proteins</i>
Chemokines	IL-8, MIP-1 α , lymphotactin

4. **Imunopatologi Pada Tonsilitis Kronis**

Tonsil dan cincin *Waldeyer* lain merupakan bagian dari *Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)*. MALT berperan penting sebagai respon imun pada permukaan mukosa setempat. Pada MALT ini, terdapat kumpulan sel-sel yang tersebar merata di lamina propria dinding saluran cerna, saluran nafas. MALT ini juga dikenal sebagai kumpulan sel-sel yang terorganisasi dalam bentuk folikel yang terdiri dari limfosit, plasmasit dan fagosit.^{13,14}

Tonsil selalu terpapar oleh mikroorganisme yang masuk melalui saluran nafas dan saluran cerna. Sebagai bagian dari MALT, tonsil berfungsi mematangkan sel limfosit B serta menyebarkan sel B terstimulasi menuju jaringan mukosa dan kelenjar sekretori di tubuh.⁶

Tonsil merupakan jaringan limfoid yang mengandung sel limfosit 0,1-0,2% dari keseluruhan limfosit tubuh pada orang dewasa. Proporsi limfosit B dan T pada tonsil adalah 50%:50%, sedangkan di darah 55-75%:15-30%.¹⁴

Aktivitas imunologi terbesar dari tonsil ditemukan pada usia 3-10 tahun. Pada usia lebih dari 60 tahun Ig-positif sel B dan sel T berkurang sama sekali pada semua kompartemen tonsil.¹⁵

Pada tonsil terdapat sistem imun kompleks yang terdiri atas sel membran, makrofag, sel dendrit dan APCs (*Antigen Presenting Cells*) yang berperan dalam proses transportasi antigen. Dalam tonsil tersebut juga terdapat sel limfosit B, limfosit T, sel plasma dan sel pembawa IgG.⁸

Tonsil merupakan organ limfatik sekunder yang diperlukan untuk diferensiasi. Tonsil mempunyai 2 fungsi, yaitu:⁸

1. Menangkap dan mengumpulkan bahan asing dengan efektif.

2. Sebagai tempat produksi antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma yang berasal dari diferensiasi limfosit B.

Awal proses respon imun terjadi ketika antigen memasuki ruang orofaring mengenai epitel kripti yang merupakan kompartemen tonsil pertama sebagai barier imunologis. Sel limfoid yang ditemukan dalam ruang epitel kripti tonsil disusun oleh sel limfosit B dan sel T. Sel T intraepitel menghasilkan berbagai sitokin antara lain IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , INF- γ dan TGF- β .¹⁵

Respon imun tonsil tahap kedua terjadi setelah antigen melalui epitel kripti dan mencapai daerah ektrafolikuler atau folikel limfoid. Respon imun berikutnya berupa migrasi limfosit. Migrasi limfosit ini berlangsung terus menerus dari darah ke tonsil dan kembali ke sirkulasi melalui sistem limfe.¹⁵

Tonsil berperan tidak hanya sebagai pintu masuk, tetapi juga sebagai pintu keluar limfosit, beberapa kemokin dan sitokin. Kemokin yang dihasilkan kripti akan menarik sel B untuk berperan di dalam kripti.¹⁵

5. **Tonsilitis Kronis dan Tonsilektomi**

Tonsilektomi dilaporkan pertama kali dilakukan oleh Celsus pada tahun 30 AD. Paul de Aegina kemudian mempublikasikan teknik tonsilektomi lebih detail tahun 625 AD. Sedangkan Wilhelm Meyer dari Denmark tahun 1867 melakukan adenoidektomi pertama kali pada pasien dengan gejala penurunan pendengaran dan sumbatan hidung. Samuel J. Crowe dari Johns Hopkins tahun 1900 pertama kali memakai *mouth gag* dalam operasi tonsilektomi, yang sekarang dikenal *Crowe-Davis gag*.²

Nyeri tenggorok, demam, disfagia dengan tonsil yang eritema, dan

mempunyai detritus merupakan gambaran yang khas untuk suatu tonsilitis akut (Gambar 2).^{1,16}



Gambar 2. Tonsilitis akut dengan gambaran detritus.¹⁶

Tonsil memiliki 15-20 kripti dan membentuk celah yang melebar pada kasus tonsilitis kronis, seperti yang terlihat pada Gambar 3.¹⁷



Gambar 3. Tonsilitis kronis.¹⁷

Dikatakan akut apabila waktu munculnya gejala pertama kali kurang dari 14 hari. Tonsilitis kronis apabila keluhan telah ada lebih dari 3 bulan.² Sedangkan tonsilitis akut rekuren terjadi apabila infeksi dengan gejala akut terjadi paling sedikit 4-7 kali dalam satu tahun terakhir, atau lima kali dalam dua tahun terakhir, atau tiga kali dalam tiga tahun terakhir.^{1,2,7}

Indikasi tonsilektomi pada masa terdahulu dan sekarang tidak berbeda. Perbedaannya hanya terdapat pada prioritas relatif dalam menentukan waktu dilakukannya tonsilektomi. Pada

masa terdahulu, tonsilektomi diindikasikan untuk terapi tonsilitis kronis dan berulang. Sedangkan pada masa sekarang, indikasi yang lebih utama adalah obstruksi saluran nafas dan hipertrofi tonsil.¹⁸

Untuk keadaan *emergency* seperti adanya obstruksi saluran nafas, indikasi tonsilektomi sudah tidak diperdebatkan lagi (indikasi absolut). Namun indikasi relatif tonsilektomi pada keadaan *non emergency* dan perlunya batasan usia pada keadaan tersebut masih menjadi perdebatan. Sebuah kepustakaan menyebutkan bahwa usia tidak menentukan boleh tidaknya dilakukan tonsilektomi.¹⁸

Pada pasien hipertrofi tonsil yang telah menyebabkan sumbatan jalan nafas atau *obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)*, maka tindakan tonsilektomi dilakukan dengan atau tanpa diikuti oleh tindakan *uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)* telah menjadi terapi pilihan. Sebaliknya pasien dengan palatum mole atau uvula yang panjang tapi dengan ukuran tonsil yang normal, tonsilektomi tidak direkomendasikan.¹⁹

Dari studi pengamatan sebelum dan sesudah operasi dibandingkan dengan kontrol, yang dilakukan oleh Goldstein dkk²⁰ tahun 2002, dilaporkan bahwa kelainan perilaku dan emosional yang ditemukan pada anak dengan *sleep disorder breathing* preoperasi mengalami perbaikan kondisi setelah dilakukan operasi. Pengamatan tersebut juga menunjukkan bahwa nilai dari pengukuran standar perilaku mempunyai hubungan yang bermakna dengan nilai survei kualitas hidup.²⁰

Carneiro di Brazil (2008) juga melaporkan bahwa pada anak-anak yang dilakukan tonsilektomi, ditemukan perbaikan kualitas hidup. Hal ini terjadi akibat berkurangnya gangguan tidur yang disebabkan oleh hipertrofi tonsil. Tonsilektomi tersebut juga mengurangi

insidensi infeksi saluran nafas atas dan pemakaian antibiotik.²¹

Terdapat beberapa keadaan yang disebutkan sebagai keadaan kontraindikasi untuk dilakukan tonsilektomi. Namun jika dapat teratasi, operasi dapat dilaksanakan dengan tetap memperhitungkan asas manfaat dan risiko yang mungkin timbul. Keadaan tersebut adalah gangguan perdarahan, risiko anestesi yang besar, anemia, dan infeksi akut yang berat.⁸

DISKUSI

Tonsil sebagai sumber infeksi (*focal infection*) dapat menyebabkan reaksi atau gangguan fungsi pada organ lain. Hal ini dapat terjadi karena kripti tonsil dapat menyimpan bakteri. Tonsil yang terpajan infeksi bakteri dan virus dapat menjadi sumber autoantibodi terhadap sejumlah sistem organ.¹³

Tonsilitis yang disebabkan oleh virus atau bakteri dapat menghasilkan berbagai antigen yang dapat memacu imunitas seluler maupun imunitas humoral. Imunitas seluler dan humoral tersebut dapat membentuk kompleks imun terhadap antigen.¹³

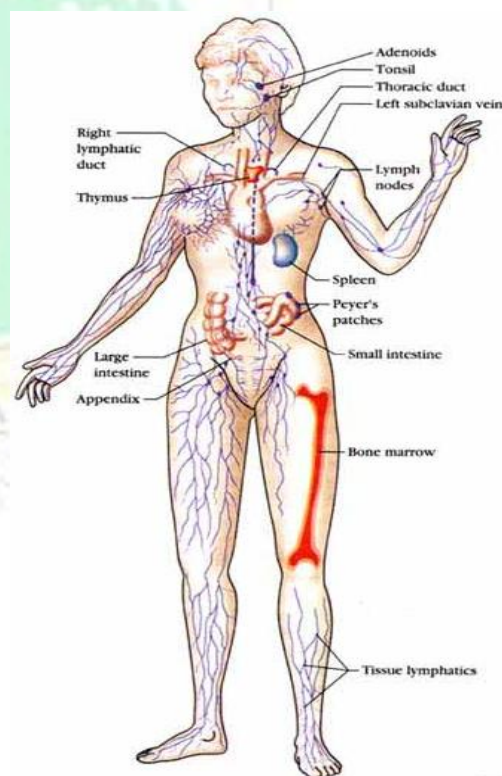
Struktur tonsil yang dibentuk oleh banyak kripti yang bercabang akan memperluas permukaan tonsil menjadi pintu gerbang bagi antigen asing dan merangsang respon imun pada tonsil.¹³

Dikutip dari penelitian Surachman, Koch dan Brodsky menemukan bahwa limfosit tonsil, dengan menggunakan bakteri dan mitogen sebagai aktifator, menunjukkan terdapatnya penurunan tanggapan proliferasi limfosit pada tonsilitis kronis dibanding kontrol. Hal ini disebabkan karena deposit antigen persisten pada jaringan tonsil yang mengalami peradangan kronis, secara terus menerus menstimulasi limfosit. Akibatnya limfosit selalu dalam keadaan aktif, dan akan lebih toleran terhadap

rangsangan antigen lain yang datang kemudian.²²

Operasi tonsilektomi yang dilakukan pada anak-anak masih diperdebatkan, mengenai keuntungan menghilangkan sumber infeksi dan kerugian akibat hilangnya sumber pertahanan mukosa lokal maupun sistemik.²³ Hal ini disebabkan fungsi imun tonsil pada anak lebih besar daripada dewasa, walaupun pada beberapa penelitian didapatkan bahwa pada tonsilitis kronik, fungsi imun ini menjadi berkurang.^{23,24}

Tindakan tonsilektomi dapat menyebabkan perubahan pola kuman yang hidup di tenggorok. Barrak menemukan bahwa terjadinya penurunan jumlah kuman anaerob setelah tonsilektomi dibandingkan dengan jumlah kuman aerob.²⁵



Gambar 4. Diagram Representasi Distribusi Organ Limfoid pada Manusia.²⁶

Distribusi organ-organ limfoid pada tubuh manusia dapat dilihat pada Gambar 4.²⁶ Bersama organ limfoid lain

yang tergabung dalam MALT, tonsil memiliki peranan penting dalam respon imun pada permukaan mukosa setempat. Sel limfoid yang terdapat pada MALT terdiri dari limfosit, sel plasma, dan sel fagositik yang tersusun membentuk agregasi yang difus.¹³

Gambaran respon imun selular pada tonsilitis kronis menunjukkan terjadinya peningkatan deposit antigen pada jaringan tonsil. Hal ini menyebabkan peningkatan regulasi sel-sel imunokompeten yang terjadi secara terus menerus. Fenomena peningkatan tersebut telah dibuktikan oleh Agren dkk, yang mana terjadinya peningkatan insidensi sel yang mengekspresikan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-2, INF- γ , IL-10 dan IL-4 pada tonsilitis kronis.²⁷

Dikutip dari Darwin, terdapat beberapa sitokin yang tergolong kedalam golongan sitokin proinflamasi atau berperan sebagai mediator inflamasi yaitu TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8.¹³

IL-1 terdiri dari 2 bentuk yakni IL-1 α dan IL-1 β , yang mana keduanya memiliki aktifitas biologis sama. IL-1 α dibuat oleh makrofag, sedangkan IL-1 β dibuat oleh sel-sel epitel (endotel) dan fibroblast setelah diaktifkan antigen. IL-1 ini merupakan sitokin kunci pada proses inflamasi yang berperan sentral dalam respon imun. Pengaruh IL-1 terhadap terhadap sel T adalah untuk meningkatkan kemampuan proliferasi sel Th2 setelah distimulasi oleh IL-4 dan bersama IL-6 menginduksi ekspresi reseptor IL-2 pada sel T istirahat. Terhadap sel-sel B, IL-1 bersama IL-4 merupakan aktifator dan khusus IL-1 α berperan membantu sintesis DNA pada perkembangan sel B.²⁸

IL-1 dianggap sebagai mediator yang sangat penting dalam proses radang. Hal ini dapat dilihat dari munculnya gejala yang menyertai radang yang dapat diamati secara *in vitro* maupun *in vivo*. Timbulnya demam

merupakan efek norendokrin IL-1, karena terangsangnya pusat panas pada daerah hipotalamus. Pengaruh IL-1 lainnya yang dapat diamati, yaitu induksi pelepasan sejumlah mediator (mediator sekunder) misalnya: PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-6, TNF, CSF dan bahkan untuk induksi IL-1 sendiri.¹⁴

Di samping dihasilkan oleh sel makrofag, IL-6 juga dihasilkan oleh jenis sel lain, seperti limfosit T, fibroblas dan sel tumor seperti miksuma dan karsinoma sel kandung kemih. Dikarenakan dapat dihasilkan oleh sel limfosit T, IL-6 digolongkan ke dalam limfokin. IL-6 memiliki keterkaitan dengan IL-1 dan TNF, karena ketiga sitokin ini dihasilkan oleh monosit atau sel makrofag secara terkoordinasi.¹⁴

Keterkaitan ketiga sitokin tersebut juga dikarenakan adanya fungsi masing-masing yang dapat saling menginduksi pelepasan monokin yang lain. Misal IL-1 atau TNF dapat menginduksi pelepasan IL-6, TNF menginduksi pelepasan IL-1 dan IL-6, dan IL-6 menginduksi pelepasan IL-1 dan TNF.¹⁴

Hal yang menarik mengenai keterkaitannya, bahwa ketiga sitokin tersebut dapat diangkut oleh peredaran darah untuk membangkitkan reaksi peradangan yang dinamakan '*respon fase akut*'. Respon fase akut ini bermanifestasi sebagai demam dan pergeseran kandungan beberapa jenis protein dalam serum yang diproduksi oleh hepatosit. Respon tersebut berbeda-beda tergantung pada masing-masing rangsangan ketiga sitokin itu.¹⁴

Tumor necrosis factor (TNF)- α pada awalnya ditemukan pada tumor yang mengalami perdarahan. Ternyata perdarahan ini disebabkan oleh adanya nekrosis jaringan. TNF paling utama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lain dengan berbagai aktifitas biologik pada sel-sel sasaran yang termasuk sistem imun ataupun bukan.¹⁴

Kini TNF- α dianggap sebagai mediator utama dalam proses radang. Pada percobaan dapat ditunjukkan bahwa TNF- α yang diperoleh dalam bentuk murni secara biokimiawi ternyata bertanggungjawab kepada proses radang. Pola kerusakan jaringan radang mirip dengan kerusakan oleh IL-1.¹⁴

TNF- α merupakan imunomodulator respon imun yang kuat dalam memperantarai induksi molekul adhesi, produksi sitokin, aktivasi neutrofil dan sinergi dengan sitokin lain bersifat mitogen terhadap endotel.²⁸

TNF- α mempunyai efek yang tidak langsung terhadap sintesis faktor lain, seperti prostaglandin, protease, radikal bebas, dan enzim lisosom. TNF- α dan IL-1 secara sinergis bersifat antrojenik pada hewan coba. Sitokin ini ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi dalam cairan dan jaringan sinovial artritis rematoid.¹³

Dalam keluarga limfokin ini telah dapat diidentifikasi dan diisolasi sitokin dengan nama diantaranya: IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7 dan IFN- γ .¹⁴

IL-6 yang dihasilkan oleh sel makrofag, disebutkan sebagai komponen peradangan. Diketahui juga bahwa IL-6 dan IL-3 menginduksi proliferasi limfosit T dan meningkatkan pembentukan sel-sel efektor sitotoksik.¹⁴

IL-8 diproduksi oleh makrofag dan endotel, yang terlibat dalam inflamasi dan migrasi sel. IL-8 merupakan *inducer* kuat dari kemotaksis neutrofil, sel T memori, monosit, dan basofil. IL-8 juga dikenal sebagai faktor angiogenik yang berperan serta pada peningkatan vaskularisasi beberapa tumor.²⁸

Interferon- γ (INF- γ) merupakan anggota interferon pertama yang dikenal kemampuannya dalam mengganggu replikasi virus dalam fibroblas. INF- γ digolongkan ke dalam

interferon imun. INF- γ merupakan limfokin yang dihasilkan oleh semua limfosit CD $_8^+$, beberapa limfosit TCD $_4^+$ dan sedikit sel NK. INF- γ dilepaskan jika sel-sel tersebut diaktifkan, biasanya sebagai bagian dari respon imun. Hampir semua jenis sel memiliki reseptor untuk INF- γ dan merespon rangsangan INF- γ . INF- γ mempunyai potensi besar untuk mendorong sel NK dalam memerangi tumor. Sebagian peneliti sekarang mengalihkan perhatian pada penggunaan INF- γ yang mempunyai potensi immunosupresi. Beberapa hasil percobaan dalam mengobati artritis memberikan sedikit harapan.¹⁴

Hipertropi adenotonsilar pada adenotonsilitis kronis mengakibatkan perubahan pada sistem imun baik sistem imun seluler ataupun sistem imun humoral. Baradaranfar dkk di Iran melakukan penelitian pada 30 anak yang dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi. Penelitian tersebut mendapatkan persentase kadar limfosit T (CD $_3^+$), sel T helper (CD $_4^+$), sel sitotoksik T (CD $_8^+$), dan limfosit B (CD $_{20}^+$), mengalami peningkatan yang bermakna setelah operasi dibandingkan dengan kadar sebelum operasi. CD $_3^+$, CD $_4^+$, CD $_8^+$ dan CD $_{20}^+$, semuanya berperan dalam pembentukan sistem imun seluler tubuh dalam menghadapi infeksi. Sedangkan kadar IgG (sebagai penanda adanya infeksi yang lama) mengalami penurunan setelah dilakukan operasi.²⁹

Kadar imunoglobulin (IgG, IgA, dan IgM) dan fraksi komplemen (C3, C4) mengalami peningkatan pada pasien tonsilitis kronis sebagai respon terhadap stimulus infeksi bakteri yang lama. Kaygusuz dkk telah membuktikan bahwa tindakan tonsilektomi mengubah parameter ini dengan mengangkat sumber stimulus infeksi bakteri tanpa berakibat terganggunya fungsi imun pada tubuh pasien.³⁰

Dikutip dari Kaygusuz, bahwa hal yang sama juga dilaporkan oleh Sainz dkk, Zielnik-Jurkiewicz dkk serta Lal dkk, dengan metode penelitian yang sama, yaitu mengukur kadar imunoglobulin sebelum dan sesudah tonsilektomi lalu dibandingkan dengan kontrol, semuanya melaporkan bahwa kadar IgG, IgA dan IgM pasien tonsilitis kronis mengalami penurunan setelah dilakukan tonsilektomi.³⁰

Ikinciogullari dkk di Turki (2002) menyimpulkan bahwa tindakan tonsiloadenoidektomi untuk anak ≥ 7 tahun dengan tonsilitis kronis berpengaruh dalam mengurangi aktivasi sistem imun yang distimulus oleh antigen yang kronis. Ikinciogullary melaporkan kadar IgG, IgA dan IgM dalam serum mengalami penurunan setelah dilakukan tindakan tonsilektomi dibandingkan dengan kadar sebelum operasi. Walaupun demikian, menurut Ikinciogullary perubahan ini tidak menyebabkan defisiensi imun yang signifikan.³¹

Hal yang sama didapatkan oleh Sebastia dkk, yang menilai perubahan yang terjadi pada level imunoglobulin setelah dilakukan adenoidektomi dan tonsilektomi. IgG dan IgA menurun kadarnya setelah operasi, sedangkan kadar IgM tidak mengalami perubahan yang bermakna.³²

Hasil yang berbeda didapatkan oleh Faramazi (Iran, 2006), bahwa kadar IgA mengalami peningkatan pada minggu-minggu awal pasca tonsiloadenoidektomi. Sedangkan IgG dan IgM mengalami perubahan yang tidak bermakna. Faramazi juga mendapatkan kadar limfosit T mengalami penurunan yang ringan, dan kembali normal setelah 8 minggu. Sedangkan kadar limfosit B tidak mengalami perubahan yang signifikan.³³

Tonsilitis kronik atau tonsilitis rekuren sering kali dilakukan

tonsilektomi dengan pertimbangan bahwa tonsil tersebut telah mengalami dekomposisi dari segi imunologis. Kerakawauchi menemukan bahwa konsentrasi INF- γ dan IL-4 lebih tinggi pada pasien dengan tonsilitis rekuren.³⁴ Pada pemeriksaan radioautografi elektron pada limfosit tonsil 20 penderita dengan tonsilitis kronis menunjukkan bahwa jaringan limfoid tonsil mengalami proliferasi limfosit T dan B dengan diferensiasi yang jelek. Intinya bahwa limfosit B menunjukkan kondisi menetapnya produksi substansi protein aktif yang memperantarai imunitas humoral pada tonsilitis kronis.³⁵

Peningkatan IL-1 β dan IL-6 bertanggung jawab terhadap efek sistemik tonsilitis kronis, seperti demam rematik ataupun glomerulonefritis akut. Hal ini disimpulkan berdasarkan penelitian Unal dkk, yang menggunakan desain sebelum dan sesudah yang dibandingkan dengan kontrol, mengenai kadar sitokin (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 dan TNF- α) pada penderita tonsilitis kronis yang menjalani tonsilektomi, menunjukkan terjadinya penurunan kadar sitokin IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α setelah dilakukan tonsilektomi.³⁶

KESIMPULAN

Tonsilektomi merupakan tindakan operasi yang sering dilakukan pada bidang THT. Indikasi bagi tonsilektomi yang diterima luas pada saat ini adalah tonsilitis kronis dengan insidensi 7 atau lebih episode sakit tenggorok dikarenakan tonsilitis dalam 1 tahun, atau 5 episode dalam dua tahun dan 3 episode dalam 3 tahun. Indikasi lain yang dijadikan landasan untuk melakukan tonsilektomi adalah riwayat abses peritonsil, pembesaran tonsil yang menimbulkan obstruksi atau gangguan mekanik seperti obstruksi

saluran nafas, disfagia berat, gangguan tidur, dan komplikasi kardiopulmoner. Disamping itu tonsilektomi perlu dilakukan jika adanya riwayat tonsilitis yang menimbulkan kejang demam serta tonsilitis yang membutuhkan biopsi untuk menentukan patologi anatomi.

Tonsilektomi dikerjakan dengan indikasi yang tepat sehingga didapatkan keuntungan yang nyata, mengingat peranan tonsil sebagai bagian sistem pertahanan tubuh. Pada tonsilitis kronis telah terjadi penurunan fungsi imunitas dari tonsil. Penurunan fungsi tonsil ditunjukkan melalui peningkatan deposit antigen persisten pada jaringan tonsil, sehingga terjadi peningkatan regulasi sel-sel imunokompeten yang mengakibatkan meningkatnya insiden sel yang menghasilkan sitokin yang berperan sebagai mediator proses inflamasi atau radang seperti INF- γ dan TNF- α .

Dari hasil beberapa penelitian yang telah dilakukan, sistem imun seluler dan humoral pada pasien yang dilakukan tonsilektomi mengalami penurunan pada awal periode pasca operasi dan kemudian berangsur-angsur menjadi normal kembali. Sitokin yang berperan dalam mediator inflamasi meningkat jumlahnya pada kasus tonsilitis kronis. Tonsilektomi menghentikan stimulus ini tanpa menimbulkan efek negatif yang berarti pada fungsi imun tubuh secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brodsky L, Poje C. *Tonsillitis, Tonsillectomy and Adenoidectomy*. In: Bailey BJ, Johnson JT, et al editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 4th Ed Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: p. 1183-98.
2. Shields G. *The Tonsils and Adenoids in Pediatrics Patients*. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology June 19, 2002: 1-8.
3. Bluestone CD. *Controversies in Tonsillectomy, Adenoidectomy and Tympanostomy Tubes*. In: Bailey BJ, Johnson JT, et al editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 4th Ed Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: p. 1199-208.
4. Passali D, et al. *Structural and Immunological Characteristics of Chronically Inflamed Adenotonsillar Tissue in Childhood*. *Clin Diagn Lab Immunol*, November 2004; 11(6): 1154-7.
5. Tom LWC, Jacobs IN. *Diseases of the Oral Cavity, Oropharynx and Nasopharynx*. In: Snow JB editor. *Ballenger's Manual of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. London: BC Decker, 2002: p. 110-21.
6. Chasanawati NM, dkk. *Pengaruh Tonsilektomi terhadap Kadar Immunoglobulin A (IgA) Air Ludah Anak dengan Tonsilitis Kronik*. *Otorhinolaryngologica Indonesia*, July-Dec 1998; XXVIII(3): 523-7.
7. Baugh RF, et al. *Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children*. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2011; 144(15): 1-30.
8. Health Technology Assessment (HTA) Departemen Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2004. *Tonsilektomi pada Anak dan Dewasa*. Jakarta.
9. Data operasi Tonsilektomi dan Tonsiloadenoidektomi Subbagian Laring Faring THT-KL FK Unand - RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2009.
10. Alsaad TMD. *The Pharyngeal Arches*. International Medical School, Management & Science University, Malaysia.
11. Baradaranfar MH, Dodangeh F, Zahir ST, Atar M. *Humoral and Celular*

- Immunity Parameters in Children Before and After Adenotonsillectomy*. Acta Medica Iranica, 2007; 45(5): 345-50.
12. Alatas N, Baba F. *Proliferating Active Cells, Lymphocyte Subsets and Dendritic Cells in Recurrent Tonsillitis: Their Effect on Hypertrophy*. Arch Oto HNS, May 2008; 134(5): 477-83.
 13. Darwin E. *Imunologi & Infeksi*. Cetakan 1. Padang: Andalas University Press, 2006.
 14. Subowo. *Imunobiologi*. Cetakan 1. Jakarta: Sagung Seto, 2009.
 15. Nave H, Gebert A, Pabst. *Morphology and Immunology of the Human Palatine Tonsil*. Anat Embryol; 204: 367-73.
 16. Bull TR. *Color Atlas of ENT Diagnosis*. 4th Edition. New York: Thieme, 2003.
 17. Andrews BT, Hoffman HT, Trask DK. *Pharyngitis & Tonsillitis*. In: Harris JP, Weisman MH, editors. Head and Neck Manifestations of Systemic Disease. New York: Informa Healthcare, 2007: p. 493-509.
 18. Berkowitz RG, Zalzal GH. *Tonsillectomy in Children Under 3 Years of Age*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 685-6.
 19. Kereiakes TJ. *Indication for UPPP in Snoring and Sleep Apnea*. In: Pensak ML, editor. Controversies in Otolaryngology. New York: Thieme, 2001: p. 57-58.
 20. Goldstein NA, Fatima M, Campbell TF, Rosenfeld RM. *Child Behavior and Quality of Life Before and After Tonsillectomy and Adenoidectomy*. Arch Oto HNS, July 2002; 128(7): 770-5.
 21. Carneiro LEP, Neto GCR, Camera MG. *Adenotonsillectomy Effect on the Life Quality of Children with Adenotonsillar Hyperplasia*. Intl Arch Otorhinolaryngol 2009; 13(3): 270-6.
 22. Surachman A, Losin K, Soewito, Mubarika S. *Hubungan antara Tanda Klinis dengan Tanggapan Proliferasi Limfosit Tonsil pada Tonsilitis Kronis*. Otorhinolaryngologica Indonesia, July-Dec 1998; XXVIII(3): 545-51.
 23. Bernstein JM, Yamanaka N, Nadal D. *Immunology of the Tonsil and Adenoid*. In: Handbook of Mucosal Immunology. Academic Press Inc, 1994.
 24. Brandtzaeg P, Korsrud FR. *Immune System of Human Nasopharyngeal and Palatine Tonsils: Histomorphometry of Lymphoid Components and Quantification of Immunoglobulin-producing Cells in Health and Disease*. Clin Exp Immunol 1980; 39: 361-70.
 25. Barrak H, Nasir Z, Baker. *The Effect of Tonsillectomy on the Throat Microbiota: a Comparative Study of the Pre and Post Operative Throat Swabs*. EJENTAS, June 2010; 11: 26-30.
 26. Virella G. *Cells and Tissues Involved in the Immune Response*. In: Virella G, editor. Medical Immunology. 6th Ed. New York: Informa Healthcare, 2007: p. 9-22.
 27. Agren K, Brauner A, Andersson J. *Haemophilus influenzae and Streptococcus pyogenes Group A Challenge Induce a Th1 Type of Cytokine Response in Cells Obtained from Tonsillar Hypertrophy and Recurrent Tonsillitis*. ORL 1998; 60: 35-41.
 28. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advance Immunology*. 3rd Ed. London: Mosby, 1996.
 29. Baradaranfar MH, Dodangeh F, Zahir T, Atar M. *Humoral and Cellular Immunity Parameters in Children Before and After Adenotonsillectomy*. Acta Medica Iranica 2007; 45(5): 345-50.
 30. Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlidag T, Keles E, Yalcin S, Aral I et al. *Early Stage Impacts of Tonsillectomy on Immune Functions of Children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67: 1311-5.
 31. Ikinciogullari A, Dogu F, Egin Y, Babacan E. *Is Immune System Influenced by Adenotonsillectomy in*

- Children?* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002; 66: 251-7.
32. Sebastia LIA, Ramirez MJF, Molla CL, Llatas C, Mocholi AP, Ruiz MD et al. *Change in Immunoglobulin Levels Following Adenoidectomy and Tonsillectomy.* Acta Otorhinolaringol Esp 2004; 55:404-8.
33. Faramazi A, Shamsdin A, Ghaderi A. *IgM, IgG, IgA Serum Levels and Lymphocytes Count Before and After Adenotonsillectomy.* Iran J Immunol 2006; 3(4): 187-91.
34. Kerakawauchi H, Kurono Y, Mogi G. *Immune Response against Streptococcus pyogenes in Human Palatine Tonsils.* Laryngoscope 1997; 107(5): 634-9.
35. Chikovani NV, Gabuniia UA, Lomaia TG. *Morphology of the Palatine Tonsils Lymphocytes in Chronic Tonsillitis Using Data of Electron Microscopic Radioautography.* Arch Pathol 1989; 51: 55-9.
36. Unal M, Ozturk C, Gorur K. *Effect of Tonsillectomy on Serum Concentrations of Interleukins and TNF- α in Patients with Chronic Tonsillitis.* ORL 2002; 64: 254-6.

