



## PENINGKATAN CD8 DAN IFN- $\gamma$ PADA HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS (HP) AKIBAT PAJANAN DEBU PENGGILINGAN PADI

Isa Ma'rufi<sup>1</sup>✉, Kuntoro<sup>2</sup>, dan Soejdajadi Keman<sup>2</sup>

1. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember (UNEJ)
2. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga (UNAIR)

### Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima Agustus 2017

Disetujui September 2017

Dipublikasikan Oktober 2017

Keywords:

CD8; IFN- $\gamma$ ; Dust from Paddy Milling.

### Abstrak

Masalah klinis kesehatan kerja pada pekerja penggilingan padi saat ini adalah penyakit saluran pernafasan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peningkatan CD8 dan IFN- $\gamma$  pada Pneumonitis Hipersensitif (HP) akibat pajanan debu penggilingan padi pada mencit (*Musmusculus*) BALB/C. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan hewan coba mencit (*Musmusculus*) BALB/C, rancangan penelitian yang digunakan adalah Randomized the post test only control group design. Mencit (*Musmusculus*) BALB/C dipajan dengan debu penggilingan padi selama empat jam/hari selama tiga puluh hari dengan konsentrasi 0.50 mg/m<sup>3</sup>, 0.75 mg/m<sup>3</sup>, 1.00 mg/m<sup>3</sup>. Variabel bebas adalah debu penggilingan padi, sedangkan variabel tergantung adalah CD8 dan IFN- $\gamma$ , serta gambaran histopatologis paru mencit, sedangkan variabel kendali adalah strain, berat badan, dan umur. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar CD8 antara kontrol dengan perlakuan, dan secara statistik ada perbedaan yang bermakna. Kemudian terjadi peningkatan IFN- $\gamma$  dan secara statistik ada perbedaan yang bermakna antara kontrol dan perlakuan pada mencit (*Musmusculus*) BALB/C. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar upaya pencegahan dan pemberian terapi penyakit HP lebih dini sehingga dapat meningkatkan kualitas paru.

### Abstract

The purpose of this research was to analyze increase of CD8 and IFN- $\gamma$  of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a result from the exposure of dust from paddy milling on mice (*Musmusculus*)BALB/C. The research done was a laboratory experimental research with mice (*MusMusculus*) as experimental animal. The research design used was the post only control group design using mice (*MusMusculus*) Balb/c as experimental animal. Mice (*Musmusculus*) Balb/c were exposed to dust from paddy milling for four (4) hours/day and it was done for thirty (30) days with the exposed concentrations respectively were 0.50 mg/m<sup>3</sup>, 0.75 mg/m<sup>3</sup>, 1.00 mg/m<sup>3</sup>. The research variables were free variable, dependent variable, and control variable. Independent variable was dust from paddy milling, dependent variables were Hypersensitivity Pneumonitis (HP), CD8 and IFN- $\gamma$ , while control variables were strain, body weight and age of mice (*MusMusculus*) Balb/c. The research result showed that there was an increase of CD8, and statistically there was significant difference; there was an increase on IFN- $\gamma$  and statistically there was a significant difference between the study and control on mice BALB/C. It was suggested that: the research result be used to underlie a preventive action and an early therapy on Hypersensitivity Pneumonitis (HP) so that it increase the quality of lung.

© 2017 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:  
FKM UNEJ Jl. Kalimantan I/93 Jember  
E-mail: isa.marufi@gmail.com

## PENDAHULUAN

Masalah klinis kesehatan kerja pada pekerja penggilingan padi saat ini adalah penyakit saluran pernafasan. Masalah klinis ini muncul karena belum maksimalnya pengelolaan limbah terutama limbah debu penggilingan padi sehingga kadar debu di hampir semua penggilingan padi cukup tinggi. Hasil penelitian pendahuluan peneliti di tiga industri penggilingan padi di Kabupaten Lamongan, terlihat bahwa lingkungan kerja sangat tidak menunjang bagi keselamatan dan kesehatan bagi pekerja. Pertama, kadar debu hasil penggilingan padi di tiga industri penggilingan padi yang diukur didapat kadar debu yang cukup tinggi, yaitu 2,1414 mg/m<sup>3</sup>, 4,4362 mg/m<sup>3</sup>, dan 6,2421 mg/m<sup>3</sup> jika dibandingkan dengan Nilai Ambang Batas (NAB) yang hanya 3,000 mg/m<sup>3</sup>. Kedua, lingkungan kerja yang panas, yaitu rerata 31,463 °C. Ketiga, tidak satupun pekerja yang memakai masker sebagai Alat Pelindung Diri (APD). Keempat, dari hasil wawancara terhadap 88 pekerja terungkap bahwa semua pekerja mengalami gangguan pernafasan, dengan tingkat gangguan pernafasan ringan 53 pekerja (60,2%), sedang 20 pekerja (22,7%), serta berat 15 pekerja (17%).

Debu penggilingan padi merupakan partikel hasil penghancuran sekam yang terdiri dari 45,06% kandungan C-organik, 33,01% mengandung SiO<sub>2</sub>, 0,28% mengandung K-total, 0,31% mengandung N-total, dan 0,16% mengandung Mg-total, serta 0,07% mengandung P-total. Debu penggilingan padi merupakan partikel debu yang berasal dari proses penyempurnaan penyosohan dan pelepasan lapisan penutup butir beras yang terjadi dari penghancuran sekam yang akan beterbangan di udara (Bantacut, 2006). Debu penggilingan ini akan terhirup secara berulang oleh pekerja penggilingan padi yang di dalamnya terkandung antigen organik, yaitu bakteri dan jamur, serta partikel kimia dengan berat molekul rendah yang bertindak sebagai antigen bagi pneumonitis hipersensitif (HP) sebagai bentuk sindroma dari penyakit paru kerja.

Pneumonitis hipersensitif (HP) merupakan reaksi radang sebagai akibat respons imun terhadap antigen yang dihirup yang dapat menyebabkan sesak nafas, kerusakan parenkim paru, infiltrasi jaringan interstitial, karena akumulasi sel T limfosit dalam jumlah besar (Cormier dan Schuyler, 2006). Tiga macam antigen yang menyebabkan HP adalah organisme mikrobiologi (bakteria, jamur dan komponennya), protein hewan, dan bahan kimia dengan berat molekul rendah (Bourke *et al.*, 2001) (Rose dan Lara, 2010). Faktor geografis, sosial dan pekerjaan menentukan tipe khusus HP yang ditemukan di seluruh dunia (Banham, 1986) (Nakazawa dan Tochigi, 1989) (Bourke *et al.*, 2001).

Beberapa dari penyakit HP dan penyebab yang berhubungan dengannya adalah pertama, FLD (*Farmer's lung disease*), sumber antigen adalah jerami yang terkontaminasi bakteri dan berjamur, antigen yang mungkin adalah *Aspergillus sp.* dan *Thermophilic actinomycetes*. Kedua, *Bagassosis* sumber antigen adalah gula tebu yang berjamur dan tercemar bakteri, antigen yang mungkin adalah *Aspergillus sp.* dan *Thermophilic actinomycetes*. Ketiga, *Sequoiosis*, sumber antigen adalah debu serpihan kayu yang terkontaminasi, antigen yang mungkin adalah *Graphium sp.* dan *Pallularia sp.*, dan masih banyak contoh penyakit HP lainnya (Bourke *et al.*, 2001; Rose, 2005, Cormier and Schuyler, 2006; Farber *et al.*, 2009).

Meskipun kaya akan literatur ilmiah, imunopatogenesis yang kompleks dari HP tetap tidak teruraikan dengan jelas (Rose, 2005). Debu penggilingan padi yang terinhalasi akan ditangkap oleh makrofag alveolar yang bertindak sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC), kemudian dipresentasikan bersama dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang akan berkembang menjadi subset sel T berupa *Cluster of differentiation 4* (CD4) dan *Cluster of differentiation 8* (CD8) dengan fungsi efektor yang berlainan. CD4/Th0 mengenal antigen yang dipresentasikan bersama MHC-II, sedangkan CD8/Thc mengenal antigen yang dipresentasikan bersama MHC-I (Abbas, 2009).

Berdasarkan imunopatogenesis dari HP, Rose (2005) menjelaskan bahwa setelah menghirup antigen, antigen yang larut akan mengikat antibodi *immunoglobulin G* (IgG), setelah itu akan terbentuk kompleks imun, yang mengaktifkan komplemen dan makrofag. Makrofag kemudian mengaktifkan *chemokines* [termasuk interleukin-8 (IL-8) dan *macrophage inflammatory protein -1α* (MIP-1α)] dan *cytokines* [meliputi interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α)] (Rose, 2005). Di beberapa kasus pneumonitis hipersensitif yang ditemukan Nakajima *et al.* (1996) didapatkan cukup tinggi IgE pada penderita HP dibandingkan dengan kontrol.

Peran kunci untuk reaksi yang ditengahi sel T ditunjukkan oleh pengamatan CD8<sup>+</sup> *cytotoxic lymphocyte proliferation* dan presentasi dari sel *Natural Killer T* (NKT) yang lebih besar dalam cairan *bronchoalveolar lavage* (BALF) (Farber *et al.*, 2009). Sel CD8 yang diaktifkan, makrofag, dan sitokin yang dihasilkan menandai banyaknya limfosit alveolitis dalam HP dan dianggap penjelasan untuk kemajuan penyakit klinis. IL-1, TNF-α, MIP-1α dan IL-8 dinaikkan dalam cairan BAL dan dibuat dan dilepaskan oleh sel BAL (Denis, 1993; Cormier and Schuyler, 2006). Immunoglobulin pada HP didorong oleh inter-

luekin (IL)-4 dan ditahan oleh interferon gamma ( $IFN_\gamma$ ), hal ini menunjukkan bahwa gejala HP mungkin utamanya ditandai oleh reaktivitas imunologis tipe Th1 (Kitt *et al.*, 1986; Facco *et al.*, 2004; Cormier and Schuyler, 2006).

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis peningkatan CD8 dan  $IFN_\gamma$  pada pneumonitis hipersensitif (HP) akibat pajanan debu penggilingan padi pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C.

## METODE

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan hewan coba mencit, rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized the post test only control group design*. Pemajanan dilakukan 4 jam sehari dengan lama pajanan 2 jam pagi dengan waktu istirahat 1 jam selama 6 kali seminggu selama 4 minggu pada ruang pemajanan dalam kotak pemajanan yang berbentuk kubus dari kaca dengan ukuran 20x20x20 cm<sup>3</sup>. Konsentrasi debu penggilingan padi yang dipajani adalah 0,50 mg/m<sup>3</sup>, 0,75 mg/m<sup>3</sup>, 1,00 mg/m<sup>3</sup>.

Unit Eksperimen yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit betina jenis BALB/C berumur 7-8 minggu dengan berat badan sekitar 20-40 gram. Semua mencit diperoleh dan dipelihara dalam kandang di Pusat Veterenaria Farma (Pusvetma) Direktorat Jenderal Peternakan Departemen Pertanian RI Jl. A Yani Surabaya. Sampel penelitian sebanyak 24 mencit.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah debu penggilingan padi, sedangkan variabel tergantung CD8 dan  $IFN_\gamma$ , sedangkan variabel kendali adalah strain, berat badan, dan umur. CD8 dan  $IFN_\gamma$  diukur dengan menggunakan metode Histo-patologi dengan pewarnaan imunohistokimia, dengan metoda *Indirect*.

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah pertama, analisis data diawali dengan melakukan uji normalitas dan uji homogenitas varians untuk data kadar CD8 dan  $IFN_\gamma$ . Kedua, penilaian untuk menguji adanya peningkatan CD8 dan  $IFN_\gamma$  menggunakan uji F dalam ONE WAY ANOVA. Hasil pengujian bermakna bila  $p < 0,05$ . Ketiga, pengolahan data yang diperoleh dari penelitian, dilakukan analisis dengan menggunakan perangkat komputer.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Berat Badan Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Berat badan mencit pada awal dan akhir penelitian dilakukan pengukuran, sehingga berat badan mencit dapat selalu dipantau perkembangannya. Dari hasil pengukuran berat badan mencit

dapat dilihat seperti pada Tabel 1.

Hasil analisis *Kolmogorov Smirnov* terhadap berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C sebelum dipajani, tampak bahwa berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C berdistribusi normal, dimana signifikansi berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C adalah = 0,350; dari variabel berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C tersebut terlihat bahwa hasil signifikansi  $> \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa variabel berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C berdistribusi normal.

Hasil dari uji F terhadap berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C sebelum dipajani, tampak bahwa berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu penggilingan padi, tidak signifikan, yaitu dengan  $p=0,983 > \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa berat mencit (*Mus musculus*) BALB/C tidak berbeda makna terhadap pemberian perlakuan debu penggilingan padi.

### Usia Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

Usia mencit diseleksi pada awal penelitian, yaitu yang berumur 7-8 minggu (40-56 hari), dan karena waktu penelitian 30 hari, maka tikus akan mengalami maturasi selama 30 hari, sehingga usia tikus pada akhir penelitian berkisar 8-9 minggu (70-86).

Hasil analisis *Kolmogorov Smirnov* terhadap usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C sebelum dipajani, tampak bahwa usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C berdistribusi normal, dimana signifikansi usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C adalah = 0,350; dari variabel usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C tersebut terlihat bahwa hasil signifikansi  $> \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa variabel usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C berdistribusi normal.

Hasil dari uji F terhadap usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C sebelum dipajani, tampak bahwa usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu penggilingan padi, tidak signifikan, yaitu dengan  $p=0,983 > \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa usia mencit (*Mus musculus*) BALB/C tidak berbeda makna terhadap pemberian perlakuan debu penggilingan padi.

### Debu Penggilingan Padi pada Kotak Paparan

Konsentrasi kadar debu penggilingan padi diukur menggunakan *personal dust sampler*. Dari hasil pengukuran terhadap debu penggilingan yang dipajani pada mencit, terlihat bahwa konsentrasi debu yang dipaparkan masih dalam kisaran pajanan yang dirancang, yaitu 0,0 mg/m<sup>3</sup>, 0,50 mg/m<sup>3</sup>, 0,75 mg/m<sup>3</sup>, serta 1 mg/m<sup>3</sup>.

### CD-8 pada Jaringan Paru

Pemeriksaan CD-8 dilakukan dengan metode Imunohistokimia, terjadi peningkatan CD-8

Tabel 1. Berat Badan Mencit (*Mus musculus*) BALB/C

No	Perlakuan	Rerata (gram)	Simpangan Baku	Minimum	Maksimum
1	K	29,4667	1,43759	27,50	31,50
2	P-1	29,6167	1,08888	29,50	32,10
3	P-2	29,6000	1,22801	27,50	31,0
4	P-3	29,7667	1,43341	27,50	31,50

Tabel 2. Usia Mencit (*Mus Musculus*) Balb/C

No	Perlakuan	Rerata (hari)	Minimum	Maksimum
1	K	49,6	44	56
2	P-1	47,2	44	54
3	P-2	49,6	40	55
4	P-3	48,3	40	54

Tabel 3. Hasil Pengukuran Konsentrasi Debu Penggilingan Padi pada Ruang Pemajanan Hewan Coba

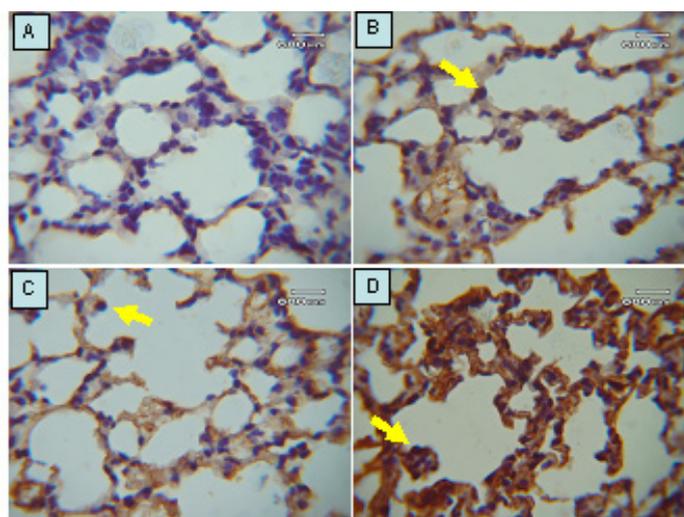
No	Pengukuran	Kotak Kontrol (mg/m <sup>3</sup> )	Kotak Perlakuan 1 (mg/m <sup>3</sup> )	Kotak Perlakuan 1 (mg/m <sup>3</sup> )	Kotak Perlakuan 1 (mg/m <sup>3</sup> )
1	Pengukuran 1	0,022	0,53	0,74	1,08
2	Pengukuran 2	0,035	0,48	0,76	0,99
3	Pengukuran 3	0,013	0,51	0,76	0,98
	Rerata	0,023	0,506	0,753	1,016

antara kontrol dengan perlakuan. K rerata CD-8 adalah 0,6000±0,10954, kemudian P-1 rerata CD-8 adalah 0,9000±0,30332, untuk P-2 rerata CD-8 adalah 1,1667±0,54283, sedangkan P-3 rerata CD-8 adalah 2,1333±0,56095. Hasil pemeriksaan imunohistokimia CD-8 tampak seperti gambar1:

A). Tampak sel normal; B). Tampak sel terwarnai coklat muda lemah, tampak limfosit (panah); C). Tampak sel terwarnai coklat sedang, tampak limfosit (panah); D). Tampak sel terwarnai kuat

(coklat tua), tampak limfosit (panah). (Pembesaran 1000x; Olympus BX-50. Pentax optio 230 Camera Digital 2.0 Megapixel).

Dari hasil dari uji F tampak bahwa CD-8 ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu penggilingan padi adalah signifikan, dengan  $p=0,000 < \alpha = 0,05$ , dimana  $H_0$  ditolak, yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu penggilingan padi berbeda bermakna terhadap peningkatan CD-8.



Gambar 1. Gambaran Ekspresi CD-8. Keterangan: A). Kelompok Kontrol; B). Kelompok P-1; C). Kelompok P-2; D). Kelompok P-3

**IFN- $\gamma$  pada Jaringan Paru**

Pemeriksaan IFN- $\gamma$  dilakukan dengan metode Immunohistokimia, terjadi peningkatan IFN- $\gamma$  antara kontrol dengan perlakuan. K rerata IFN- $\gamma$  adalah  $0,3667 \pm 0,33862$ , kemudian P-1 rerata IFN- $\gamma$  adalah  $1,1333 \pm 0,41312$ , untuk P-2 rerata IFN- $\gamma$  adalah  $1,6333 \pm 0,66232$ , sedangkan P-3 rerata IL-4 adalah  $2,1 \pm 51769$ . Hasil pemeriksaan imunohistokimia IFN- $\gamma$  tampak seperti gambar 2:

A). Tampak sel normal; B). Tampak sel terwarnai coklat muda lemah, tampak limfosit (panah); C). Tampak sel terwarnai coklat sedang, tampak limfosit (panah); D). Tampak sel terwarnai kuat (coklat tua), tampak limfosit (panah). (Pembesaran 1000x; Olympus BX-50. Pentax optio 230 Camera Digital 2.0 Megapixel).

Dari hasil dari uji F tampak bahwa IFN- $\gamma$  ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian debu penggilingan padi adalah signifikan, dengan  $p=0,000 < \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu penggilingan padi berbeda bermakna terhadap peningkatan IFN- $\gamma$ .

Kejadian Hypersensitivity Pneumonitis (HP) Akibat Paparan Debu Penggilingan Padi

Pada pemeriksaan kejadian HP dengan pewarnaan HE dengan metoda *Indirect*, didapat hasil kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) tampak seperti Tabel 4.

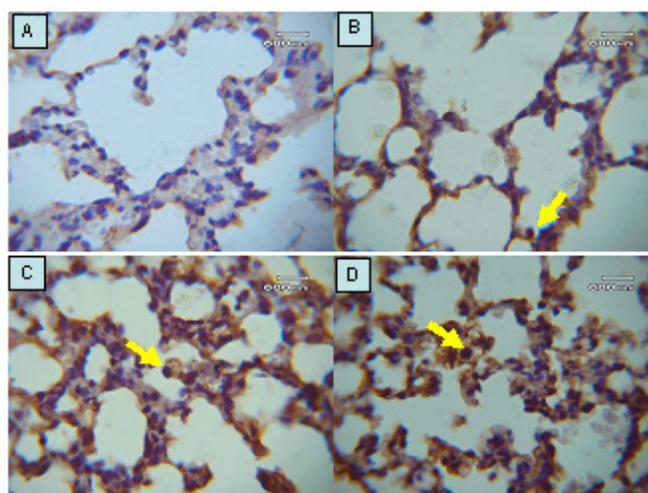
Tabel 4 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) an-

tara kontrol dengan perlakuan. Untuk K semua sampel ternyata ditemukan normal, yaitu sebesar 6 sampel (100%), dan untuk kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) tidak ditemukan, baik HP ringan, HP sedang, maupun HP berat. P-1 ditemukan jaringan paru normal sebesar 1 sampel (16,7%), HP ringan sebesar 5 sampel (83,3%), sedang HP sedang dan HP berat tidak ditemukan. P-2 tidak ditemukan jaringan paru normal, ditemukan HP ringan sebesar 5 sampel (83,3%), sedang HP sedang sebesar 1 sampel (16,7%), dan HP berat tidak ditemukan. P-3 tidak ditemukan jaringan paru normal, HP ringan ditemukan sebesar 1 sampel (16,7%), sedang untuk HP sedang sebesar 5 sampel (83,3%), dan untuk HP berat tidak ditemukan.

Hasil dari uji F, tampak bahwa kejadian pneumonitis hipersensitif (HP) ketika diuji beda dengan perlakuan pemberian paparan debu penggilingan padi adalah signifikan, dengan  $p=0,000 < \alpha = 0,05$ , yang berarti bahwa pemberian perlakuan debu penggilingan padi berbeda bermakna terhadap kejadian pneumonitis hipersensitif (HP).

**Analisis CD-8 pada Jaringan**

Hasil penelitian ini terungkap bahwa terjadi peningkatan CD-8 antara kelompok kontrol dengan perlakuan, dan berdasarkan hasil uji beda adalah bermakna. Peningkatan jumlah CD8 pada pneumonitis hipersensitivitas dapat dijelaskan bahwa pertama, CD8 yang telah tersensitivasi melalui MHC



Gambar 2. Gambaran Ekspresi IFN- $\gamma$ .  
Keterangan: A). Kelompok Kontrol; B). Kelompok P-1; C). Kelompok P-2; D). Kelompok P-3

Tabel 4. Kejadian Hypersensitivity Pneumonitis (HP)

No	Perlakuan	Normal	HP Ringan	HP Sedang	HP Berat
1	K	6 (100%)	0	0	0
2	P-1	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	0
3	P-2	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0
4	P-3	0	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0

kelas II akan mengaktifkan sel plasma, dimana sel plasma kemudian menghasilkan antibodi, diantaranya adalah IgG, yang akan membentuk kompleks imun (Rose, 2005). Kedua, CD8 bisa secara langsung merusak sel sasaran (Abbas AK and Lichtman AH, 2009). Ketiga, CD8 juga akan melepaskan IFN- $\gamma$  yang diperlukan bagi perkembangan penyakit pneumonitis hipersensitif (HP). Pemaparan yang lebih ditingkatkan akan mengakibatkan termodulasi tingkat keparahan pneumonitis hipersensitif (HP) (Korosec *et al.*, 2011).

#### Analisis IFN- $\gamma$ pada Jaringan Paru

Hasil penelitian ini terungkap bahwa terjadi peningkatan IFN- $\gamma$  antara kelompok kontrol dengan perlakuan, dan berdasarkan hasil uji beda adalah bermakna. IFN- $\gamma$  diproduksi oleh beberapa sel T-CD4 (Th0 atau Th1), sel T-CD8, dan *Natural Killer* (NK) (Abbas AK and Lichtman, 2009). IFN- $\gamma$  yang disebut interferon tipe II, diproduksi oleh sel CD4, sel CD8, dan sel NK teraktivasi. Transkripsi IFN- $\gamma$  ini terjadi karena stimulasi antigen yang ditingkatkan oleh IL-2 dan IL-12. IL-12 dan IL-18 menunjukkan sinergisme yang jelas dalam induksi IFN- $\gamma$  pada sel T (Abbas, 2009). Peran IFN- $\gamma$  adalah sebagai sitokin yang bertanggungjawab terhadap terjadinya inflamasi pada pneumonitis hipersensitif (Denis M dan Ghadirian E., 1992).

#### Kejadian Hypersensitivity Pneumonitis (HP)

Hasil Pemeriksaan pneumonitis hipersensitif (HP) yang dilakukan dengan pewarnaan HE, menunjukkan bahwa terjadi perbedaan pneumonitis hipersensitif (HP) antara kelompok kontrol dengan perlakuan dan berdasarkan hasil uji beda adalah bermakna. Pneumonitis hipersensitif (HP) merupakan reaksi peradangan sebagai akibat ketidaksesuaian respons imun terhadap antigen yang dihirup yang dapat menyebabkan sesak nafas, kerusakan paru tertentu, rembesan interstitial, karena akumulasi dari sejumlah besar *T lymphocytes* yang diaktifkan di dalam paru (Cormier dan Schuyler, 2006).

Menurut Farber *et al.*, Peran kunci untuk reaksi yang ditengahi sel T ditunjukkan oleh pengamatan *Cluster of differentiation 8* (CD8<sup>+</sup>) *cytotoxic lymphocyte proliferation* dan presentasi dari sel *Natural Killer T* (NKT) yang lebih besar dalam cairan *bronchoalveolar lavage* (BALF) (Farber *et al.*, 2009). Pengembangan mekanisme hipersensitivitas yang ditengahi sel T dalam HP manusia telah fokus secara meluas pada fenotipe sel, pola fungsional, dan pelepasan sitokin dalam cairan BAL. Limfosit alveolar sebagian besar terdiri dari CD8<sup>+</sup> sel T dalam HP, beragam sesuai dengan tingkat penyakit dan penyebab (Ando *et*

*al.*, 1991) (Trentin *et al.*, 1997) (Cormier dan Schuyler, 2006).

Bourke *et al.* (2001) menjelaskan bahwa neutrofil alveolitis bisa dirangsang dengan pembentukan kompleks imun, keaktifan keseimbangan langsung oleh cara alternatif atau dengan pengaruh endotoksin dari antigen yang dihirup. Neutrofil alveolitis ini sementara dan diikuti oleh masuknya sel T yang diaktifkan dengan keberadaan sel T CD8. Karena waktunya lewat dari pengujian antigen, jumlah dari sel CD8 menurun dan ada kecocokan meningkat dalam sel T CD4. makrofag alveolar diaktifkan dan kelompok peradangan sitokin, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-8 diproduksi. Sitokin, seperti TNF- $\alpha$ , IL-10 juga dikeluarkan dan bisa berperan dalam menurunkan reaksi peradangan. Sejumlah faktor lainnya telah ditunjukkan. Contohnya reseptor TNF yang dapat larut merupakan penghalang dan bisa menghalangi bioaktivitas TNF dalam HP.

Woda (2008) menjelaskan mekanisme terjadinya HP, dimana ketika kontak dengan antigen, cairan BAL menunjukkan jumlah neutrofil yang meningkat, yang mencapai puncaknya setelah 48 jam. Hal ini kemudian diikuti oleh jumlah makrofag dan limfosit yang meningkat pula, yang terlihat antara 48 dan 72 jam. Hal ini terkait dengan tingkat pembawa peradangan yang meningkat seperti interferon (INF)  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , interleukin (IL) 1, IL-6, IL-2, dan IL-8 dan *macrophage inflammatory protein* (MIP) 1 $\alpha$ . MIP 1 $\alpha$  mencapai puncak pada 4 sampai 6 jam mengikuti inhalasi antigen dan mendorong limfosit kemotaksis. IL-4 dan tingkat dari IL-8 terkait dengan jumlah neutrofil. Mengikuti peningkatan neutrofil, ada pembukaan dari sel T yang diaktifkan. Pembukaan sel CD4 mendahului sel CD8. Jenis oksigen reaktif yang meningkat terlihat pada BAL pasien HP. Diproduksi oleh makrofag dan mempunyai peran dalam menghantarkan kerusakan ke alveoli yang berkembang ke bentuk pneumonitis hipersensitif (HP) (Woda, 2008).

#### SIMPULAN

Simpulan hasil penelitian ini adalah pertama pajanan debu penggilingan padi meningkatkan CD8 antara kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, dan secara statistik ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Kedua, pajanan debu penggilingan padi meningkatkan IFN- $\gamma$  pada jaringan paru antara kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) BALB/C, dan secara statistik ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Disarankan, pertama perlu diinformasikan upaya pencegahan, diagnosis dan terapi penyakit HP lebih dini sehing-

ga dapat meningkatkan kualitas paru. Kedua, hasil penelitian ini dapat membantu instansi pemerintah yang terkait dalam membuat aturan yang ketat terhadap perijinan industri penggilingan padi dalam upaya untuk mencegah kejadian kelainan paru akibat kerja pada pekerja penggilingan padi. Ketiga, mengingat mencit lebih rentan terhadap paparan debu penggilingan padi, maka kedepan penelitian perlu diulang dengan hewan coba lain yang mempunyai karakteristik penyesuaian dengan debu penggilingan padi yang hampir sama dengan manusia, seperti pada monyet dan babi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. 2009. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system, 3rd edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Ando, M., Konishi, K., Yoneda, R., Tamura, M. 1991. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patient with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's Lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol*, 87: 1002-1009.
- Banham, S.W., McSharry, C., Lynch, P.P., Boyd, G. 1986. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeder's disease among Scottish pigeon fanciers. *Thorax*, 41: 274-278.
- Bantacut, T. 2006. *Peningkatan Daya Saing Beras Melalui Perbaikan Kualitas*. Makalah ini disampaikan pada Lokakarya Nasional Gedung Pertemuan Oryza Bulog. Jakarta, 13 September 2006.
- Barrera, L., Mendoza, F., Zuñiga, J., Estrada, A., Zamora, A. C., Melendro, E. I., & Selman, M. 2008. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177 (1): 44-55.
- Bourke, S.J., Dalphin, J.C., Boyd, G., McSharry, C., Baldwin, C.I., Calvert, J.E., 2001. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts. *Eur Respir J*, 18: Suppl. 32: 81s-92s.
- Cormier, Y., Schuyler, M. 2006. *Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndromes*. In Bernstein L (ed). *Asthma in the workplace, 3rd edition*. New York: Taylor & Francis Group.
- Denis, M., Ghadirian, E. 1992. Murine hypersensitivity pneumonitis: Bidirectional role of interferon-gamma. *Clin Exp Allergy*, 8:783-92.
- Facco, M., Trentin, L., Nicolardi. 2004. T cells in the lung of patients with hypersensitivity pneumonitis accumulate in a clonal manner. *J Leukoc Biol*, 75: 798-804.
- Farber, H.J., Varghese, N.S.P., 2009. Hypersensitivity Pneumonitis. *eMedicine, Specialties>Pediatrics:GeneralMedicine>Pulmonology/299174-overview*. htm.
- Hwang, S. J., Kim, S., Park, W. S., & Chung, D. H. 2006. IL-4-secreting NKT cells prevent hypersensitivity pneumonitis by suppressing IFN- $\gamma$ -producing neutrophils. *The Journal of Immunology*, 177(8), 5258-5268.
- Joshi, A. D., Fong, D. J., Oak, S. R., Trujillo, G., Flaherty, K. R., Martinez, F. J., & Hogaboam, C. M. 2009. Interleukin-17-mediated immunopathogenesis in experimental hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179 (8): 705-716.
- Korošec, P., Osolnik, K., Kern, I., Silar, M., Mohorcic, K., Kosnik, M. 2007. Expansion of pulmonary CD8+CD56+ Natural killer T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 132:1291-1297.
- Nakazawa, T., Tochigi, T. 1989. Hypersensitivity pneumonitis due to mushroom spores. *Chest*, 95: 1149-1151.
- Nance, S., Cross, R., Yi, A. K., & Fitzpatrick, E. A. 2005. IFN- $\gamma$  production by innate immune cells is sufficient for development of hypersensitivity pneumonitis. *European Journal of Immunology*, 35 (6): 1928-1938.
- Rose, C.S. 2005. *Hypersensitivity pneumonitis*. In Murray and Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition*. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Simonian, P. L., Roark, C. L., Wehrmann, F., Lanham, A. K., del Valle, F. D., Born, W. K., & Fontenot, A. P. 2009. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *The Journal of Immunology*, 182 (1): 657-665.
- Trentin, L., Zambello, R., Facco, M. 1997. Selection of T lymphocytes bearing limited TCR-V $\beta$  regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *J Respir Crit care Med*, 155: 587-596.
- Woda, B.A. 2008. Hypersensitivity pneumonitis: An immunopathology review. *Arch Pathol Lab Med*, 132: 204-205.
- Yamasaki, H., Ando, M., Brazer, W., Center, D. M., & Cruikshank, W. W. 1999. Polarized type 1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage T cells of patients with hypersensitivity pneumonitis. *The Journal of Immunology*, 163(6): 3516-3523.