

HUBUNGAN RENDAHNYA PERSENTASE SEL T NAIF DAN TINGGINYA SEL T MEMORI DENGAN KEJADIAN DAN KEPARAHAN PNEUMONIA PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Milanitalia Gadys Rosandy*, Handono Kalim, Cesarius Singgih Wahono, Kusworini Handono

Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

Email: milanitalia@ub.ac.id*

Abstrak

Infeksi merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien LES, dimana pneumonia menduduki peringkat kedua infeksi terbanyak pada pasien LES. Immunosenescence didefinisikan dengan rendahnya persentase sel T naif dan tingginya sel T memori. Hal inilah yang diduga berperan penting dalam kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES. Mengetahui perbedaan rendahnya persentase sel T naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ dan tingginya persentase sel T memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ terhadap kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES serta mengetahui hubungan persentase Sel T Naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ dan persentase Sel T Memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ pada pasien LES dengan derajat keparahan pneumonia dibandingkan dengan yang tidak mengalami pneumonia dan terdapat hubungan derajat keparahan pneumonia dengan foto polos dada pada pasien LES. Penelitian ini adalah penelitian case control dengan pendekatan potong lintang pada 51 wanita berusia 16-45 tahun yang terdiagnosis LES berdasarkan kriteria SLICC 2012. Subjek dicatat untuk data demografik dan klinis, serta dilakukan pemeriksaan klinis, laboratoris, radiologis untuk diagnosis pneumonia. Derajat keparahan pneumonia diukur berdasarkan skoring CURB-65. Immunosenescence dinilai dengan mengukur persentase sel T naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ dan sel T memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ dari peripheral blood mononuclear cells (PBMC) dengan flowsitometri. Pasien LES dengan pneumonia menunjukkan nilai yang lebih rendah untuk persentase sel T naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ (7.89 ± 4.15 vs 11.13 ± 5.9 ; $p = 0.035$); persentase sel T memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ menunjukkan nilai yang lebih tinggi (16.97 ± 7.33 vs 12.43 ± 5.24 ; $p = 0.018$) jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengalami kejadian pneumonia. Persentase sel T naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ berkorelasi negatif dengan derajat keparahan pneumonia ($r = -0.121$ dan $p = 0.601$; $r = -0.113$ dan $p = 0.627$), tetapi didapatkan korelasi signifikan terkait peningkatan sel T memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ dengan peningkatan derajat keparahan pneumonia ($r = 0.614$ dan $p = 0.005$; $r = 0.813$ dan $p = 0.000$). Rendahnya persentase sel T naif dan tingginya persentase sel T memori berkorelasi terhadap kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES.

Kata Kunci: Sel T naif CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+, sel T memori CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+, pneumonia, LES

Abstract

How to cite:	Rosandy, M. G., Kalim, H., Wahono, C. S., & Handono, K. (2023). Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik. <i>Syntax Literate</i> (8)12, http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v8i12
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik

Infection caused morbidity and mortality in SLE patients, and pneumonia was the second most common infection in SLE. Immunosenescence defined by low percentage of naive T cells and a high percentage of memory T cells. This presumed an important role in the incidence and severity of pneumonia in LES patients. This research was conducted to differentiate low percentage of naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ and high percentage memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ to the incidence and severity of pneumonia in SLE patients and to correlate low percentage of naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ and high percentage memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ to the incidence and severity of pneumonia in SLE patients and correlated severity of pneumonia with chest xray in SLE patients. This research was a case control cross-sectional study on 51 women aged 16-45 years old and diagnosed as SLE based on SLICC 2012 criteria. All subjects were recorded for the demographic & clinical data, and examined CURB-65 scoring to categorized based on pneumonia severity. Immunosenescence observed by measuring the percentage of naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ and memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+, measured from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) with flowsitometry. SLE patient with pneumonia showed lower percentage of naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ (7.89 ± 4.15 vs 11.13 ± 5.9 ; $p = 0.035$) and high percentage of memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ (16.97 ± 7.33 vs 12.43 ± 5.24 ; $p = 0.018$) compared to SLE patient without incidence of pneumonia. Percentage of naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ showed negative correlation with pneumonia severity ($r = -0.121$ and $p = 0.601$; $r = -0.113$ and $p = 0.627$). Memory T cells percentage showed positive correlation with pneumonia severity ($r = 0.614$ and $p = 0.005$; $r = 0.813$ and $p = 0.000$). Low percentage of naive t cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+ and high percentage of memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+ are correlated with incidence and severity in SLE patient with pneumonia.

Keywords: Naive T cells CD4+CD45RA+, CD8+CD45RA+, Memory T cells CD4+CD45RO+, CD8+CD45RO+, pneumonia, SLE

Pendahuluan

Infeksi pada pasien LES merupakan morbiditas dan mortalitas terbesar, dimana pneumonia menduduki urutan kedua. Gambaran klinis terkait *imun-aging* pada pasien LES memberikan profil yang serupa seperti pada populasi usia lanjut. Peningkatan risiko infeksi yang secara alamiah juga banyak terjadi pada populasi usia lanjut (García-Guevara et al., 2018; Hasanah, 2018; Montoya-Ortiz, 2013; Wallace, 2019). Meskipun tingkat laporan pneumonia pada LES yang cukup tinggi dimana kondisi ini serupa seperti populasi lanjut, namun masih didapatkan keterbatasan studi yang menjelaskan secara jelas terkait penyebab dan mekanisme patofisiologi yang mendasari (García-Guevara et al., 2018; Laurens van den Hoogen et al., 2015; Wallace, 2019).

Komponen sistem imun adaptif yang berperan dalam eliminasi spesifik adalah sel T CD4⁺ dan CD8⁺, dimana proses kompleks dari sel T naif menjadi sel T memori merupakan proses satu arah yang tidak dapat kembali lagi. Dimana sel T naif akan bertemu dengan antigen yang berdiferensiasi menjadi sel T memori. Jika proses inflamasi terjadi secara terus-menerus, maka akan terbentuk banyak sel T memori yang terdiferensiasi secara akhir. Hal inilah yang menunjukkan prematuritas immunosenescence pada pasien LES, yang ditandai dengan adanya ekspansi dari populasi sel T memori (Barbé-Tuana et al., 2020; Laurens van den Hoogen et al., 2015).

Bukti-bukti terbaru menunjukkan rendahnya sel T naif dan tingginya sel T memori pada pasien dengan penyakit inflamasi kronis, yang memunculkan dugaan adanya peran sel tersebut dalam patogenesis terjadinya penyakit infeksi (Van Duin & Shaw, 2007). Molekul CD45 adalah penanda potensial dari sel T memori sentral dan efektor, dimana sel T yang terdiferensiasi terminal dan kehilangan molekul CD45RO⁺ tersebut memiliki profil pro inflamasi dan sitotoksik, ditandai dengan sintesis sitokin pro-inflamasi yang dominan (*IFN- γ* , *TNF- α* , *IL-1*, dan *IL-6*), ekspresi penanda permukaan yang tipikal untuk sel NK, serta kemampuan memproduksi *perforin* dan *granzyme B* yang mendukung sifat sitotoksitas dan menimbulkan kerusakan jaringan (Elwenspoek et al., 2017; Weltevrede et al., 2016). Disisi lain, sel T CD45 juga menunjukkan kemampuan resistensi terhadap apoptosis dan menghindari supresi dari sel T regulator, sehingga akan meneruskan proses inflamasi yang terjadi di berbagai jaringan (Barb -Tuana et al., 2020; Giorgi et al., 2021; Laurens van den Hoogen et al., 2015; Tsai et al., 2019).

Perubahan fisiologis seperti kerusakan barier mukosa, penurunan fungsi mukosilier, gangguan respon imun alami dan adaptif merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan kejadian dan keparahan pneumonia. Hal ini dikaitkan dengan adanya *lung aging* yang akan memperberat keparahan dari pneumonia itu sendiri dikarenakan adanya penurunan TLR yang berakibat peningkatan virulensi dari *Streptococcus Pneumoniae*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rendahnya sel T naif CD4⁺CD45RA⁺, CD8⁺CD45RA⁺ dan tingginya sel T memori CD4⁺CD45RO⁺, CD8⁺CD45RO⁺ terhadap kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES.

Metode Penelitian

Desain dan Subjek Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian *case control* dengan pendekatan potong lintang yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia. Penelitian dilakukan sejak 1 Oktober 2017 berlangsung selama 9 bulan dengan subjek penelitian pasien LES wanita yang berusia 16-45 tahun yang didiagnosis berdasarkan kriteria klasifikasi *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* tahun 2012 oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam Konsultan Reumatologi. Subjek adalah pasien LES yang kontrol ke poliklinik Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, dengan status LES aktif yang ditunjukkan dengan skor SLEDAI >3. Pasien yang memiliki infeksi paru selain pneumonia TB, infeksi jamur), hamil atau menyusui dilakukan ekklusi dari penelitian. Seluruh subjek yang mengikuti penelitian ini telah menandatangani lembar *informed consent* dan seluruh protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Pengumpulan Data Dasar dan Pengambilan Darah

Seluruh data diperoleh dari pasien melalui kunjungan rawat jalan dan rawat inap. Data diperoleh dari hasil wawancara atau anamnesis dan pemeriksaan langsung pada pasien, meliputi data demografi, data klinis (onset penyakit, riwayat manifestasi klinis sejak pertama terdiagnosis, keluhan saat ini, dan riwayat pengobatan). Saat dilakukan

Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik

pemeriksaan, seluruh subjek juga diambil darah venanya sebanyak 10 cc yang kemudian dilakukan pemeriksaan darah lengkap, *C-reactive protein (CRP)*, antibodi *anti-dsDNA*, kadar komplemen C3 dan C4. Pengambilan data dasar dilakukan oleh tim peneliti.

Pemeriksaan Derajat Keparahan Pneumonia

Pemeriksaan derajat keparahan pneumonia dengan menggunakan skoring CURB-65 oleh dokter yang merawat pasien dan dokter dari tim peneliti. Hal ini dilakukan bersamaan dengan penggalan data dasar pada saat kunjungan subjek penelitian di poliklinik dan rawat inap. Tes dilakukan dengan menggunakan instrumen *CURB-65* dalam bahasa Indonesia yang sudah tervalidasi dari studi sebelumnya (Bowdish, 2019; Krone et al., 2014). Pengerjaan tes dilakukan oleh tim peneliti. Interpretasi derajat keparahan pneumonia dengan skoring CURB-65 dikelompokkan menjadi 3 yaitu ringan 0-1, sedang 2 dan berat > 2 (Zacharioudakis et al., 2021).

Isolasi *Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC)*

Isolasi PBMC dilakukan untuk mengidentifikasi sel T terdiferensiasi terminal dari seluruh subjek. Dari sampel darah vena yang telah diambil dari seluruh subjek penelitian, kemudian PBMC diisolasi menggunakan kit dari *Lymphoprep (Stemcell Technology Catalog no.07801)* melalui sentrifugasi dengan kecepatan 1600 g selama 30 menit. Lapisan PBMC yang terbentuk diambil secara perlahan, dicuci secara perlahan sebanyak 2 kali dengan 10 cc PBS, supernatan dibuang dan disentrifugasi kembali pada suhu ruang dengan kecepatan 1200 g selama 30 menit.

Pengukuran Persentase Sel T $CD4^+CD45RA^+$, $CD8^+CD45RA^+$ dan $CD4^+CD45RO^+$, $CD8^+CD45RO^+$

Pengukuran sel T naif dan sel T memori dilakukan dengan metode flowsitometri. Sel T naif didefinisikan sel T yang mengekspresikan $CD4^+CD45RA^+$ dan sel T memori $CD4^+CD45RO^+$ dan $CD8^+CD45RO^+$. Sel PBMC yang terisolasi dari subjek diwarnai dengan FITC anti-human CD3 antibody (*Biologend*; cat number 300306), PerCP anti-human CD4 antibody (*Biologend*; cat number 317432), PerCP anti-human CD8 antibody (*Biologend*; cat number 980916), dan PE anti-human CD28 antibody (*Biologend*; cat number 302908). Jumlah sel yang dianalisis diperiksa dengan software *BD Cell Quest (BD FACS Calibur)*. Pengukuran dilakukan pada 10.000 sel dan hasil didapatkan dalam bentuk persentase (%).

Analisis Statistik

Metode normalitas data dianalisis dengan uji kolmogorov smirnov dengan catatan hasil normalitas terpenuhi. Perbandingan antar kelompok dianalisis menggunakan uji T *ttest* tidak berpasangan. Korelasi antara persentase Sel T $CD4^+CD45RA^+$, $CD8^+CD45RA^+$ dan $CD4^+CD45RO^+$, $CD8^+CD45RO^+$ dengan keparahan pneumonia berdasarkan skor CURB-65 pada pasien LES dinilai dengan uji Pearson untuk data parametrik dan uji Spearman untuk data non-parametrik. Data ditampilkan dalam bentuk rerata \pm standar

deviasi (SD) untuk data parametrik sedangkan data non-parametrik ditampilkan dalam bentuk median (rentang interkuartil). Uji statistik bermakna apabila nilai $p < 0.05$. Keseluruhan uji statistik & pembuatan tabel dilakukan menggunakan program *IBM SPSS for Windows* versi 25.0.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Karakteristik Subjek Penelitian

Total terdapat 51 subjek pasien LES yang termasuk ke dalam kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Terdapat 21 subjek pasien LES (41.2%) mengalami kejadian pneumonia dan 30 subjek LES (58.8%) tidak mengalami kejadian pneumonia. Rerata usia pasien LES yang tidak mengalami pneumonia adalah 27.5(16-57) tahun sedangkan median usia pasien LES yang tidak mengalami kejadian pneumonia adalah 25(17-58) tahun. Terdapat karakteristik yang berbeda signifikan pada kedua kelompok yaitu tempratur, nadi dan laju pernafasan.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Pasien LES dengan dan Tanpa Kejadian Pneumonia

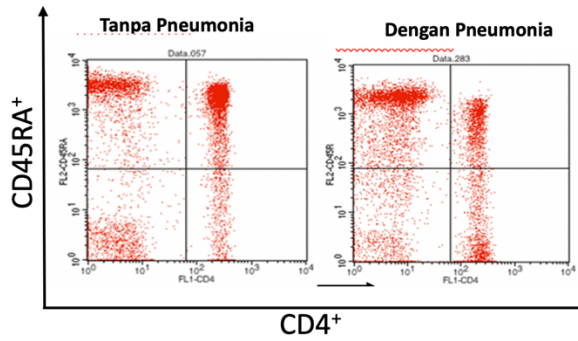
Karakteristik Sampel Penelitian	Kejadian Pneumonia		p-value
	Ya	Tidak	
Usia	25 (17 - 58)	27.5 (16 - 57)	0.353
Sistole	120 (80 - 198)	120 (100 - 154)	0.436
Diastole	73 (50 - 146)	76 (60 - 92)	0.846
Tempratur	37.8 (36.1 - 40.1)	36.8 (35 - 38.1)	0.000*
Nadi	110 (70 - 148)	88 (80 - 120)	0.000*
RR	26 (20 - 32)	21 (18 - 25)	0.000*
Hemoglobin	9.59 ± 2.19	12.05 ± 1.23	0.000*
Leukosit	6300 (2520 - 19460)	8500 (4000 - 20890)	0.040*
Trombosit	279000 (74000 - 507000)	326000 (199000 - 610000)	0.096
LED	61 (2 - 120)	30 (10 - 93)	0.002*
CRP	0.98 (0.05 - 2.91)	0.195 (0.02 - 1.03)	0.001*
Ferritin	678.9 (32.9 - 1905)	63.85 (12.5 - 116.7)	0.000*
Ureum	27.8 (11 - 473)	19 (10.3 - 48.7)	0.002*
Anti ds-DNA	182 (17.5 - 302)	58.6 (19.9 - 287.4)	0.004*
CURB65	1 (0 - 3)	(-)	0.000*
Durasi (bulan)	36 (2 - 96)	30 (4 - 144)	0.846
Onset	23 (14 - 54)	25 (14 - 49)	0.374
SLEDAI	8 (4 - 19)	8 (4 - 16)	0.322
<i>Confusion</i>			0.000*
Tidak	13 (61.9%)	30 (100%)	
Ya	8 (38.1%)	0 (0%)	
<i>Steroid</i>			0.398
Tidak	0 (0%)	1 (3.33%)	
Ya	21 (100%)	29 (96.67%)	
<i>Klorokuin</i>			0.003*
Tidak	11 (52.38%)	4 (13.33%)	
Ya	10 (47.62%)	26 (86.67%)	
<i>Azathioprin</i>			0.047*
Tidak	6 (28.57%)	17 (56.67%)	
Ya	15 (71.43%)	13 (43.33%)	
<i>Cyclophosphamide</i>			0.776
Tidak	20 (95.24%)	28 (93.33%)	
Ya	1 (4.76%)	2 (6.67%)	
<i>MMF</i>			0.640
Tidak	18 (85.71%)	27 (90%)	
Ya	3 (14.29%)	3 (10%)	

*berbeda secara signifikan dengan nilai $p < 0.05$

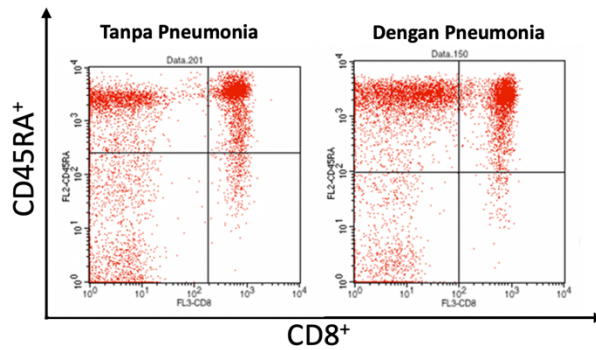
Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik

Perbandingan Persentase Sel T Naif dan Sel T Memori berdasarkan Status Pneumonia pada Pasien LES

Sel T terdiferensiasi terminal ditunjukkan dengan sel T CD4 dan CD8 dengan ekspresi isoform CD45RO⁺ dan sel T naif ditunjukkan dengan sel T CD4 dan CD8 dengan ekspresi isoform CD45RA⁺ yang ditunjukkan dalam gambar 1 yang merepresentasikan hasil pemeriksaan flowsitometri untuk masing-masing sel tersebut pada kelompok subjek penelitian pasien LES dengan dan tanpa kejadian pneumonia.

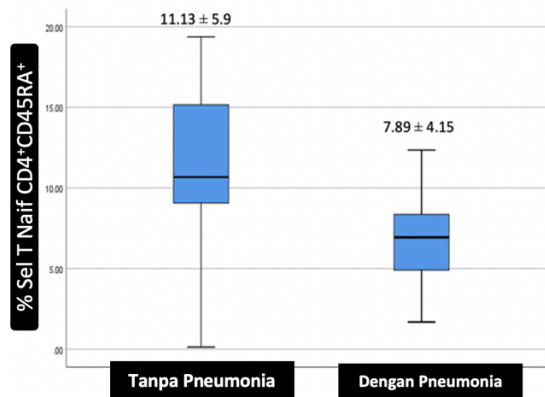


Gambar A

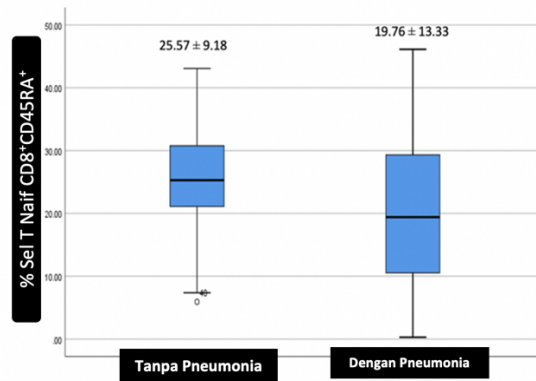


Gambar B

Gambar 1. Hasil Analisis Flowsitometri (A) Sel T Naif CD4⁺CD45RA⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia (B) Sel T Naif CD8⁺CD45RA⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia



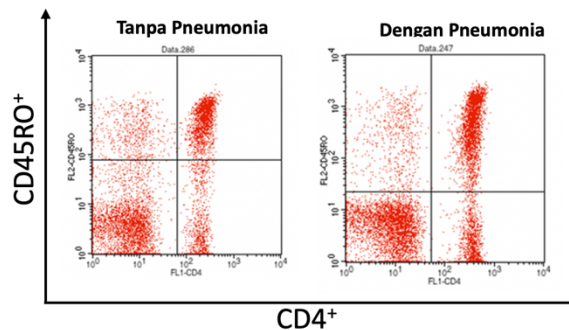
Gambar A



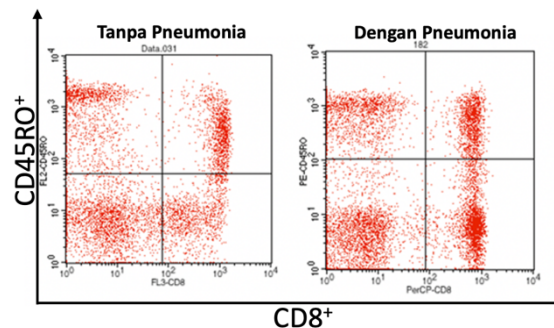
Gambar B

Gambar 2. Perbandingan Rerata Sel T Naif (A) CD4⁺CD45RA⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia (B) CD8⁺CD45RA⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia

Rerata persentase sel T naif CD4CD45RA⁺ dan CD8CD45RA⁺ pada kelompok LES yang tidak mengalami kejadian pneumonia lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien yang mengalami pneumonia (11.13±5.9 vs 7.89±3.15; p=0.035) dan (25.57±9.18 vs 19.76±13.33; p=0.071). Rerata persentase sel T memori (CD4CD45RO⁺ dan CD8CD45RO⁺) pada kelompok pasien LES yang tidak mengalami pneumonia lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pasien yang mengalami pneumonia (12.34±7.33 vs 16.97±7.33; p=0.018) dan (6.97(0.94-15.89) vs 9.07(1.19-37.75);p=0.000).

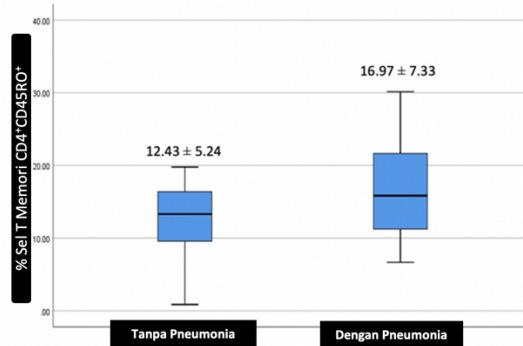


Gambar A

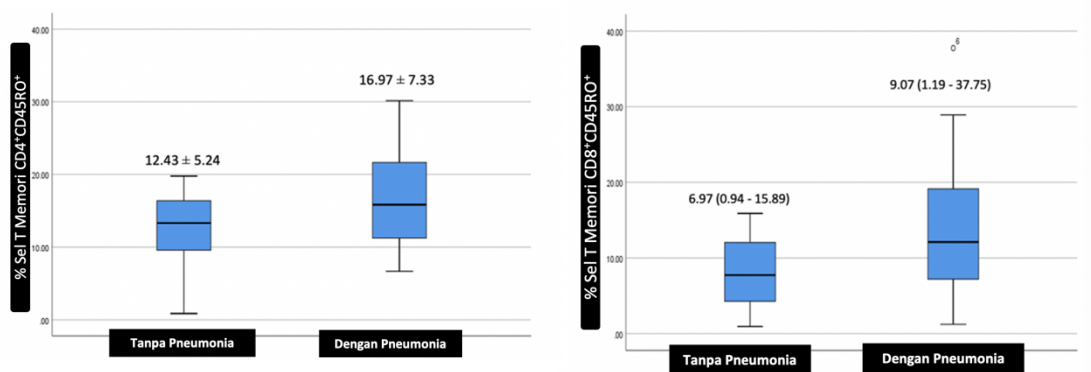


Gambar B

Gambar 3. Hasil Analisis Flowsitometri (A) Sel T Memori CD4⁺CD45RO⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia (B) Sel T Memori CD8⁺CD45RO⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia



Gambar A

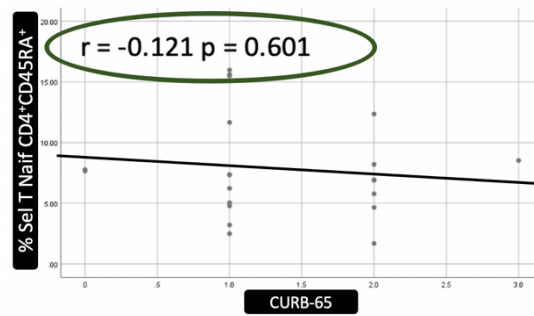


Gambar B

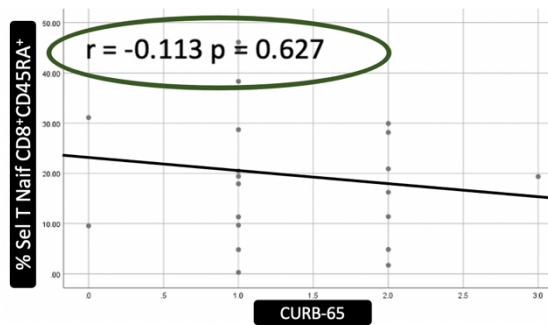
Gambar 4. Perbandingan Rerata Sel T Memori (A) CD4⁺CD45RO⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia (B) CD8⁺CD45RO⁺ pada subjek LES dengan dan tanpa Pneumonia

Korelasi antara Persentase Sel T Naif CD4CD45RA⁺, CD8CD45RA⁺ dan Sel T Memori CD4CD45RO⁺, CD8CD45RO⁺ dengan Keparahan Pneumonia

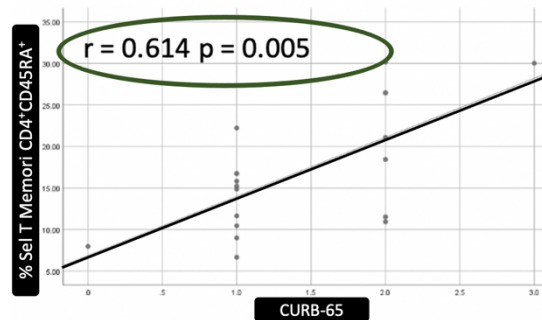
Hubungan antara persentase sel T Naif dan sel T Memori dengan keparahan pneumonia dianalisis dengan uji korelasi Spearman (**Gambar 5**). Didapatkan persentase sel T Naif CD4CD45RA⁺ dan CD8CD45RA⁺ tidak memiliki hubungan bermakna ($r=-0.121$; $p=0.601$ dan $r=-0.113$; $p=0.627$) dengan keparahan pneumonia. Hubungan korelasi kuat antara persentase sel T memori CD4CD45RO dan CD8CD45RO⁺ dengan keparahan pneumonia ($r=0.614$; $p=0.05$ dan $r=0.813$; $p=0.000$).



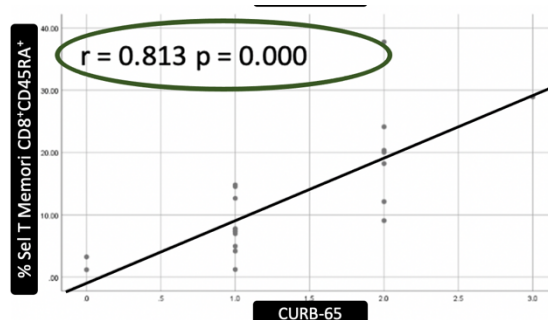
Gambar A



Gambar B



Gambar C

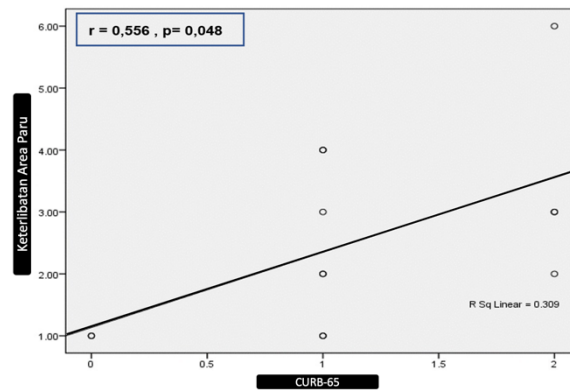


Gambar D

Gambar 5. Scatter Plot Korelasi Persentase (A) Sel T Naif CD4CD45RA⁺ (B) Sel T Memori CD4⁺CD45RO⁺ (C) Sel T Naif CD8CD45RA⁺ (D) Sel T Memori CD8⁺CD45RO⁺ dengan Derajat Keparahan Pneumonia

Korelasi antara Derajat Keparahan Pneumonia terhadap Keterlibatan Paru Berdasarkan Foto Polos Dada pada Pasien LES dengan Pneumonia

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis terkait hubungan antara skor CURB-65 dengan keparahan foto polos dada. Dari 21 pasien dengan pneumonia, didapatkan 13 pasien yang dapat dilakukan interpretasi foto polos dada. Pada kelompok skor CURB-65 0-1 (low risk mortality) didapatkan keterlibatan area paru yang bervariasi yaitu antara 1-3 area. Pada kelompok skor CURB-65 2 (moderate risk mortality) didapatkan keterlibatan area paru sebanyak 2-6 area. Hasil analisis uji pearson menunjukkan adanya korelasi positif sedang yang bermakna antara skor CURB-65 dengan keterlibatan area paru ($r=0.556$, $p=0.048$) sesuai gambar 6.



Gambar 6. Scatter Plot Derajat Keparahan Pneumonia terhadap Keterlibatan Paru Berdasarkan Foto Thorax pada Pasien LES dengan Pneumonia

Pembahasan

Infeksi merupakan salah satu risiko terkait degeneratif pada pasien LES yang memberikan profil serupa seperti pada populasi usia lanjut (Hasanah, 2018; Montoya-Ortiz, 2013; Wallace, 2019). Dimana infeksi pada usia lanjut juga akan memperparah kondisi sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Adanya fenomena *immunosenescence* dini pada pasien LES, diduga berkaitan dengan munculnya infeksi dan juga memperparah dari kondisi klinis sehingga (García-Guevara et al., 2018; Laurens van den Hoogen et al., 2015).

Banyak penelitian yang melaporkan bahwa pneumonia menduduki peringkat kedua terbanyak pada pasien LES (Hasanah, 2018; Montoya-Ortiz, 2013; Wallace, 2019). Hal ini serupa juga dengan populasi usia lanjut yang disebabkan rendahnya jumlah limfosit T naif dan tingginya limfosit T memori (Bowdish, 2019; Haynes & Lefebvre, 2011; Krone et al., 2014).

Hasil penelitian ini menunjukkan rendahnya persentase sel T naif dan tingginya persentase sel T memori yang bermakna pada pasien LES dengan pneumonia dibandingkan dengan kelompok tanpa pneumonia. Hasil uji korelasi juga menunjukkan bahwa rerata persentase sel T naif $CD4CD45RA^+$ dan $CD8CD45RA^+$ lebih rendah pada dengan kelompok pasien yang mengalami pneumonia. Rerata persentase sel T memori $CD4CD45RO^+$ dan $CD8CD45RO^+$ pada kelompok pasien LES yang mengalami kejadian pneumonia lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak mengalami

pneumonia. Sel T naif mempunyai reseptor CCR7 yang akan berdiferensiasi menjadi sel T helper dan sel T memori, sel T naif akan kembali ke tempat asalnya yaitu limfonodi (Abbas et al., 2019).

Pada pasien lupus, adanya inflamasi kronis menyebabkan sel T naif akan berkembang menjadi sel T helper untuk memproduksi autoantibodi karena stimulasi IL-6, IL-21 dan ICOS. Nantinya sel T naif berkembang menjadi sel T efektor untuk menghasilkan sitokin pro inflamasi dan berkembang menjadi sel T memori. Hal inilah yang menjelaskan penyebab inflamasi kronis pada lupus yang menyebabkan proses premature immunosenescence (Devarajan & Chen, 2013; Mak & Kow, 2014).

Pada pasien dengan pneumonia akan mengaktifasi sel T naif yang berperan dalam sistem imun untuk mengenali antigen dan sel T naif tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel T efektor dan atau sel T memori. Sel T naif ini merupakan komponen penting dalam pertahanan paru terhadap patogen. Pada pneumonia, sel CD4⁺ adalah subset utama yang memainkan peran sentral dalam fungsi imun respon dengan sel T CD4⁺ naif berdiferensiasi menjadi sel efektor atau memori setelah bertemu dengan antigen melalui APC (Chen & Kolls, 2013).

Adanya paparan antigen, sel T naif mengalami ekspansi klonal menjadi sel efektor yang teraktivasi. Sebagian besar sel T efektor akan bermigrasi kearah infeksi, dimana setelah infeksi sembuh maka sel T efektor yang dihasilkan oleh ekspansi klonal akan apoptosis. Sel yang diaktivasi oleh antigen akan menjadi sel T memori. Pada pasien autoimmune, karena adanya inflamasi kronis di jaringan akan menghalangi perkembangan respon memori terutama dalam pembentukan sel T memori dan sel T sentral (Chen & Kolls, 2013; Devarajan & Chen, 2013; Mak & Kow, 2014).

Penelitian ini merupakan studi pertama yang mengamati mengenai hubungan antara persentase sel T naif CD4CD45RA⁺, CD8CD45RA⁺ dan persentase sel T memori CD4CD45RO⁺, CD8CD45RO⁺ terhadap kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES. Studi serupa pada pasien dengan *arthritis reumatoid* dilaporkan ada kemiripan dengan usia lanjut dengan adanya ekspansi sel T yang mengalami *senescence* dan terdiferensiasi terminal serta mengalami pemendekan telomer karena inflamasi yang terjadi terus-menerus. Hasil studi tersebut mengarahkan pada dugaan bahwa ekspansi sel tersebut berkaitan dengan peningkatan infeksi pada pasien dengan arthritis reumatoid melalui mekanisme *immunosenescence* (Thewissen et al., 2005).

Selain itu, pada populasi usia lanjut didapatkan perubahan fungsi paru seperti perubahan ukuran alveoli, perubahan elastisitas alveoli, penurunan kapasitas residu fungsional, penurunan volume akhir ekspirasi paru dan adanya perubahan koefisien difusi dimana kondisi ini juga akan menyebabkan peningkatan risiko infeksi (Bowdish, 2019; Krone et al., 2014). Selain itu adanya *lung aging* dengan peningkatan apoptosis sel, peningkatan inflamasi selular akan semakin memperparah respon inflamasi itu sendiri. Karena adanya penuaan selular pada organ paru, maka akan mudah terjadi fibrosis paru dikarenakan makrofag yang tidak adekuat dalam merespon infeksi (Aberdein et al., 2013; Daigneault et al., 2012).

Peningkatan risiko pneumonia pada LES berkisar 15-30% dimana penyebab yang

Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik

paling umum adalah *streptococcus pneumoniae*. Bukti adanya inflamasi di organ paru juga ditunjukkan dengan peningkatan CXCL 19, CD163, sekresi CCL2 yang meningkat dan penurunan jumlah makrofag. Selain itu, mekanisme lain yang berperan pada lung aging adalah penurunan fungsi TLR dimana TLR ini yang penting untuk respon terhadap *streptococcus pneumoniae*. Berdasarkan teori ini, immunosenescence berkontribusi terhadap keparahan dan kejadian infeksi pneumonia. Semakin bertambahnya usia, rasio dari sel T naif dan sel T memori akan menurun sama halnya dengan kemampuan tubuh menghasilkan antibodi untuk merespon infeksi (Aberdein et al., 2013; Daigneault et al., 2012; Lanzer et al., 2014; Seidler et al., 2010; Thewissen et al., 2005; Van Duin & Shaw, 2007).

Molekul CD45 adalah marker permukaan sel yang dapat digunakan sebagai penanda sel memori dan naif telah dibuktikan dari beberapa penelitian. Sel T CD45 ini diekspresikan oleh sel CD4 dan CD8. Sel T naif diaktivasi oleh sitokin yang mengekspresikan molekul CD45RA⁺ dan sel T memori diaktivasi oleh sitokin yang mengekspresikan molekul CD45RO⁺. Sel T memori ini memiliki kapasitas proliferasi terbatas (Raphael et al., 2020; Teng et al., 2019; Xu & Larbi, 2017).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini ditambah dengan data dari penelitian-penelitian sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa proses *immunosenescence* yang terjadi pada pasien LES berhubungan terhadap kejadian dan keparahan pada pneumonia pada pasien LES. Rendahnya sel T naif CD4CD45RA⁺, CD8CD45RA⁺ dan tingginya sel T memori CD4CD45RO⁺, CD8CD45RO⁺ berhubungan dengan kejadian dan keparahan pneumonia pada pasien LES. Penelitian lebih lanjut juga masih perlu dilakukan untuk menilai adanya jalur lain yang dimodulasi oleh sel T naif dan sel T memori yang berperan dalam patogenesis terjadinya pneumonia pada pasien LES, seperti pengukuran sitokin inflamasi lainnya yang berkaitan dengan kejadian dan keparahan pneumonia. Selain itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan membedakan jenis pneumonia yang lebih spesifik (pneumonia bakteri, pneumonia viral) pada pasien dengan LES. Perlunya dilakukan penelitian lanjutan dengan menganalisis masing-masing terapi baik jenis, durasi dan dosis immunosupresan atau steroid yang dikonsumsi oleh pasien.

BIBLIOGRAFI

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*. Elsevier Health Sciences.
- Aberdein, J. D., Cole, J., Bewley, M. A., Marriott, H. M., & Dockrell, D. H. (2013). Alveolar macrophages in pulmonary host defence—the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing. *Clinical & Experimental Immunology*, 174(2), 193–202.
- Barbé-Tuana, F., Funchal, G., Schmitz, C. R. R., Maurmann, R. M., & Bauer, M. E. (2020). The interplay between immunosenescence and age-related diseases.

Seminars in Immunopathology, 42, 545–557.

- Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, Maroldi R. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul 1;96:291-3.
- Bowdish, D. M. E. (2019). The aging lung: is lung health good health for older adults? *Chest*, 155(2), 391–400.
- Chen, K., & Kolls, J. K. (2013). T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annual Review of Immunology*, 31, 605–633.
- Daigneault, M., De Silva, T. I., Bewley, M. A., Preston, J. A., Marriott, H. M., Mitchell, A. M., Mitchell, T. J., Read, R. C., Whyte, M. K. B., & Dockrell, D. H. (2012). Monocytes regulate the mechanism of T-cell death by inducing Fas-mediated apoptosis during bacterial infection. *PLoS Pathogens*, 8(7), e1002814.
- Devarajan, P., & Chen, Z. (2013). Autoimmune effector memory T cells: the bad and the good. *Immunologic Research*, 57, 12–22.
- Elwenspoek, M. M. C., Sias, K., Hengesch, X., Schaan, V. K., Leenen, F. A. D., Adams, P., Mériaux, S. B., Schmitz, S., Bonnemberger, F., & Ewen, A. (2017). T cell immunosenescence after early life adversity: association with cytomegalovirus infection. *Frontiers in Immunology*, 8, 1263.
- García-Guevara, G., Ríos-Corzo, R., Díaz-Mora, A., López-López, M., Hernández-Flores, J., Fragoso-Loyo, H., Ávila-Vázquez, J., Pulido-Ramírez, A. L., Carrillo-Maravilla, E., & Jakez-Ocampo, J. (2018). Pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology, microbiology and outcomes. *Lupus*, 27(12), 1953–1959.
- Giorgi, C., Bouhamida, E., Danese, A., Previati, M., Pinton, P., & Patergnani, S. (2021). Relevance of autophagy and mitophagy dynamics and markers in neurodegenerative diseases. *Biomedicines*, 9(2), 149.
- Hasanah, D. (2018). *Kesintasan, Faktor-faktor Prognostik, dan Skor Mortalitas Pasien Systemic Lupus Erythematosus di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang*. Universitas Brawijaya.
- Haynes, L., & Lefebvre, J. S. (2011). Age-related deficiencies in antigen-specific CD4 T cell responses: lessons from mouse models. *Aging and Disease*, 2(5), 374.
- Krone, C. L., van de Groep, K., Trzciński, K., Sanders, E. A. M., & Bogaert, D. (2014). Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(2), 141–153.
- Lanzer, K. G., Johnson, L. L., Woodland, D. L., & Blackman, M. A. (2014). Impact of ageing on the response and repertoire of influenza virus-specific CD4 T cells. *Immunity & Ageing*, 11, 1–10.
- Laurens van den Hoogen, L., Patrick Sims, G., Adrianus Gijsbert van Roon, J., & Dorothea Elisabeth Fritsch-Stork, R. (2015). Aging and systemic lupus erythematosus-immunosenescence and beyond. *Current Aging Science*, 8(2), 158–177.
- Mak, A., & Kow, N. Y. (2014). The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology Research*, 2014.
- Montoya-Ortiz, G. (2013). Immunosenescence, aging, and systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Diseases*, 2013.
- Raphael, I., Joern, R. R., & Forsthuber, T. G. (2020). Memory CD4+ T cells in immunity and autoimmune diseases. *Cells*, 9(3), 531.

Hubungan Rendahnya Persentase Sel T Naif dan Tingginya Sel T Memori dengan Kejadian dan Keparahan Pneumonia Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik

- Seidler, S., Zimmermann, H. W., Bartneck, M., Trautwein, C., & Tacke, F. (2010). Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunology*, *11*, 1–11.
- Teng, X., Cornaby, C., Li, W., & Morel, L. (2019). Metabolic regulation of pathogenic autoimmunity: therapeutic targeting. *Current Opinion in Immunology*, *61*, 10–16.
- Thewissen, M., Linsen, L., Somers, V., Geusens, P., Raus, J. E. F., & Stinissen, P. (2005). Premature immunosenescence in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1051*(1), 255–262.
- Tsai, C.-Y., Shen, C.-Y., Liao, H.-T., Li, K.-J., Lee, H.-T., Lu, C.-S., Wu, C.-H., Kuo, Y.-M., Hsieh, S.-C., & Yu, C.-L. (2019). Molecular and cellular bases of immunosenescence, inflammation, and cardiovascular complications mimicking “inflammaging” in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(16), 3878.
- Van Duin, D., & Shaw, A. C. (2007). Toll-like receptors in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(9), 1438–1444.
- Wallace, D. J. (2019). *The lupus book: A guide for patients and their families*. Oxford University Press.
- Weltevrede, M., Eilers, R., de Melker, H. E., & van Baarle, D. (2016). Cytomegalovirus persistence and T-cell immunosenescence in people aged fifty and older: a systematic review. *Experimental Gerontology*, *77*, 87–95.
- Xu, W., & Larbi, A. (2017). Markers of T cell senescence in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(8), 1742.
- Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Dubrovskaya, Y., Inghima, K., See, B., & Aguerorosenfeld, M. (2021). Evaluation of a multiplex PCR panel for the microbiological diagnosis of pneumonia in hospitalized patients: experience from an academic medical center. *International Journal of Infectious Diseases*, *104*, 354–360.

Copyright holder:

Milanitalia Gadys Rosandy, Handono Kalim, Cesarius Singgih Wahono, Kusworini Handono (2023)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

