

SERTIFIKAT



CONTINUING MEDICAL EDUCATION
RSU UKI - FK UKI

Diberikan kepada:

Dr.dr. Ago Harlim, MARS, Sp.KK

sebagai

PEMBICARA

Medical Research Update :
From Biomolecular Aspects
to Clinical Practice

Seminar Nasional Disertasi Doktorat FK UKI 2016

Rabu, 27 Juli 2017
Auditorium GWS FK UKI

AKREDITASI IDI

SK NO : 383/IDIWILJKT/SKP/VI/2016
Tanggal : 24 Juni 2016
Peserta : 4 SKP
Pembicara : 8 SKP
Moderator : 2 SKP
Panitia : 1 SKP

Ketua CME FK UKI

dr. Chyntia M Sahetapy, SpS



Ketua Panitia

dr. Viola Maharani, SpS

PERAN SITOKIN TNF- α , IFN- γ , IL-10, T_{REG}(CD4⁺CD25⁺) DAN INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE PADA GRANULOMA AKIBAT SUNTIKAN SILIKON DI DAGU

Ago Harlim

1. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Penyuntikan silikon masih banyak dilakukan di Indonesia. Survei Perhimpunan Ahli Bedah Plastik Indonesia (PERAPI) tahun 2004-2007, menemukan 249 kasus komplikasi akibat suntikan silikon.¹ Jumlahnya akan lebih besar lagi karena mirip fenomena gunung es.^{1,2} Data epidemiologi di negara lain tidak jelas karena banyak negara yang sudah melarang penyuntikan silikon cair. Komplikasi mulai tercatat tahun 1965. Dua dokter di Las Vegas melaporkan lebih dari 10.000 perempuan mendapatkan suntikan silikon di payudara dalam kurun waktu 10 tahun dan tahun 1990 di Amerika Serikat sudah lebih dari 100.000 pasien dilaporkan mendapatkan suntikan silikon di wajah. Pada tahun 1992, FDA memberlakukan larangan penyuntikan silikon untuk terapi kosmetik.³ Laporan kasus akibat suntikan silikon baik di dalam maupun di luar negeri hingga kini masih banyak.⁴⁻⁸

Penyuntikan silikon banyak dilakukan oleh orang-orang yang tidak kompeten, baik oleh tenaga kesehatan maupun tenaga non kesehatan. Penyuntikan silikon dapat ditemukan mulai dari kalangan bawah hingga selebriti.^{2,5}

Penyuntikan silikon cair sering menggunakan silikon industri yang berbeda kemurniannya dengan silikon standar medis. Silikon *medical grade* mempunyai berat molekul (BM) yang lebih tinggi contohnya adotosil mempunyai BM 5000 g/mol dan BM 1000 g/mol.⁶ Penelitian pendahuluan oleh penulis mendapatkan silikon yang ada di toko penjual bahan kimia adalah silikon industri yang mudah didapat dan tersedia dalam dua macam berat molekul, yaitu 350 dan 1000g/mol.

Silikon cair umumnya disuntikkan di bibir, hidung, dagu, kelopak mata, pipi, payudara, bokong, dan penis.^{2,9} Silikon cair yang disuntikkan dapat bermigrasi ke tempat lain sehingga dampaknya sangat sulit dikontrol. Wajah menjadi bengkak dengan benjolan-benjolan yang tidak rata, terlihat melorot, nyeri, dapat terjadi infeksi disertai nekrosis dan pembentukan fistel, bahkan sepsis.²⁻⁴ Pada dagu akan terlihat seperti angioedema, berbenjol atau memanjang akibat granuloma, kadang nyeri dan sering terjadi migrasi hingga ke leher.¹⁰ Kulit menjadi merah, edema yang makin hari makin bertambah berat dan bersifat permanen. Kelainan fungsi akibat penekanan sering terjadi, mulai dari gangguan penglihatan, nyeri, pusing hingga disuria.^{2,3,6} Beberapa kepustakaan melaporkan terjadinya keganasan.^{7,8,11} Kelainan psikologis akibat kecacatan tersebut, di antaranya adalah pasien menjadi rendah diri, malu, mengurung diri hingga bunuh diri.⁹ Kematian langsung akibat penyuntikan silikon juga dilaporkan sering terjadi.^{2,4,9}

Gambaran histopatologis granuloma akibat silikon cair merupakan reaksi granuloma benda asing (*foreign body reaction*), disertai sel datia.^{14,15} Permukaan silikon yang iregular tidak dapat difagosit oleh makrofag. Sel datia yang terjadi adalah akibat makrofag yang “frustasi”. *Microspheres* kurang dari 15 m akan difagosit dan dibawa ke kelenjar limfe, tetapi jika ukuran besar seperti polimer silikon yang tidak diserap maka akan dibungkus oleh jaringan fibrosis.¹⁵ Oleh karena itu, terapi terbaik untuk menghilangkan granuloma adalah evakuasi menyeluruh, tetapi hal tersebut tidak memungkinkan karena silikon cair sudah menyebar ke segala arah hingga ke dermis.. Kelainan kulit yang terjadi bersifat cacat permanen. Hingga kini terapi yang tepat belum ada. ^{2,9}

Partikel silikon cair yang disuntikkan bersifat persisten, akan memicu timbulnya reaksi inflamasi kronik dan dapat membentuk granuloma yang disebut silikoma.^{2,6,9} Patogenesis granuloma akibat suntikan silikon belum jelas tetapi patogenesis granuloma yang disebabkan infeksi dapat dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 dan tipe 2, bergantung kepada jenis sel T helper (Th) yang berperan dalam respons imun.^{16,17} Th1 mengeluarkan sitokin proinflamasi, yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-2 dan Th2 mengeluarkan sitokin anti inflamasi, yaitu IL-10, TGF- β , IL-4.¹⁴ Beberapa

penelitian granuloma, ada yang menghubungkan dengan reaksi hipersensitivitas tipe lambat, ditandai dengan peningkatan IL-2 dan IFN- γ .¹³ Granuloma akibat suntikan silikon patogenesisnya belum diketahui, tetapi beberapa peneliti melaporkan terjadi peningkatan kadar TNF- α .^{16,18,19} Penelitian sebelumnya tentang respons imun granuloma akibat kebocoran silikon implan payudara hasilnya saling bertentangan.^{18,19} Silikon cair akan menyebabkan reaksi benda asing (RBA) pada hanya sebagian orang. Selama mekanisme terbentuknya granuloma belum jelas maka perubahan jaringan akibat silikon cair sukar diprediksi.¹⁷

Respons imun terhadap benda asing (silikon), setiap individu berbeda-beda. Mengingat patogenesis belum jelas, diduga terjadinya granuloma akibat suntikan silikon mirip dengan respons tubuh terhadap infeksi kronik yang diperankan oleh sel Th-1 dengan sitokin proinflamasi atau Th-2 dengan sitokin anti inflamasi. Granuloma kronik yang terbentuk bergantung kepada sel T helper mana yang berperan. Perkembangan keilmuan di bidang imunologi akhir-akhir ini mengungkap bahwa subpopulasi sel T, yakni T regulator (CD4+CD25+) dengan sitokin IL-10 dan TGF- β yang dihasilkannya, berperan penting dalam mengontrol aktivitas sel Th1 maupun Th2. Sel T regulator dan Enzim *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO) yang dikeluarkan oleh *antigen presenting cell* (APC) diketahui berperan penting dalam proses keseimbangan imun, homeostasis dan toleransi serta turut menentukan respons imun yang terjadi.²⁰⁻²⁴ Diduga ada keterlibatan sel Treg dan enzim IDO yang ada pada setiap individu akan menimbulkan perbedaan manifestasi klinis, respons imun, gambaran histopatologis dan imunohistokimia granuloma akibat suntikan silikon.

Granuloma kronik di jaringan diduga dapat memengaruhi respons imun di darah. Perubahan respons imun di darah dapat tercermin dari perubahan kadar berbagai sitokin yang berperan pada respons inflamasi, yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-10, dan enzim IDO.^{17,20,21} Bahan untuk pemeriksaan kadar sitokin diambil dari supernatan hasil biakan darah Roswell park memorial institute medium (RPMI) dan RPMI yang distimulasi dengan *phytohemagglutinin* (PHA) dan silikon industri 3%. Kadar sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 diperiksa memakai Luminex, sedangkan enzim IDO

memakai teknik mikro Elisa. Saat ini pemeriksaan respons imun di jaringan dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan *marker* (penanda) antibodi monoklonal maupun antibodi biklonal, misalnya untuk Treg (CD4+CD25+).

Hingga saat ini belum ada yang meneliti respons imun hingga perubahan toleransi imun pada granuloma akibat suntikan silikon industri, dan menghubungkan antara respons imun di darah dan jaringan. Diharapkan hasil penelitian respons imun inflamasi dan toleransi akan lebih memperjelas patogenesis granuloma akibat suntikan silikon serta menjadi dasar prediksi dan tatalaksana klinis.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Penyuntikan silikon di Indonesia dilakukan baik oleh tenaga medis maupun tenaga non-medis. Tenaga non-medis biasanya menggunakan silikon industri yang sering kali menyebabkan berbagai komplikasi pada kulit. Pada dasarnya setiap penyuntikan silikon akan merangsang respons imun dalam bentuk inflamasi yang berakibat pembentukan granuloma. Pada sebagian pasien berakibat reaksi inflamasi yang luas dan pada akhirnya terbentuk granuloma yang besar pula. Pada pasien lain mungkin tidak terjadi reaksi inflamasi yang luas atau hanya terbentuk granuloma yang kecil atau sama sekali tidak terbentuk granuloma. Beberapa peneliti menyatakan silikon bersifat non-imunogenik, tetapi peneliti lain menyatakan bahwa silikon dapat menimbulkan respons imun yang mengakibatkan pembentukan granuloma. Pada pasien yang tidak membentuk granuloma dianggap terjadi toleransi imun meskipun hingga kini bagaimana mekanisme pembentukan granuloma silikon belum diketahui. Diduga mekanismenya mirip dengan pembentukan granuloma pada infeksi. Pada granuloma karena infeksi akan terjadi respons imun melalui peningkatan aktivitas Th1 dan Th2 yang dapat dinilai dengan adanya peningkatan sitokin antara lain TNF- α , IFN- γ , dan IL-10. Pada pasien tanpa pembentukan granuloma diduga terjadi toleransi imun yang merupakan aktivitas sel Treg dan enzim IDO. Aktivitas Treg dapat diketahui dari ekspresinya di jaringan dan melalui kerja IL-10 dalam darah, sementara enzim IDO dapat diukur dari kadarnya dalam darah dan jaringan. Reaksi imun akan mengakibatkan kerusakan permanen pada kulit dan hingga saat ini belum ditemukan cara pengobatan yang tepat. Kerusakan tersebut dapat kambuh meskipun

granuloma telah dievakuasi. Diharapkan pengetahuan tentang respons imun pembentukan granuloma silikon akan memberikan pemahaman yang dapat digunakan untuk memprediksi pembentukan granuloma dan memperbaiki tatalaksana pasien.

1.3 PERTANYAAN PENELITIAN

1. Bagaimana gambaran klinis dan karakteristik pasien granuloma akibat suntikan silikon di dagu?
2. Apakah terdapat korelasi antara kadar TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan enzim IDO di supernatan biakan darah dengan yang terekspresi di jaringan granuloma, kulit submental akibat suntikan silikon?
3. Apakah terdapat korelasi antara TNF- α , IFN- γ , IL-10, sel Treg (CD4+CD25+) dan enzim IDO yang terekspresi di jaringan granuloma dagu akibat suntikan silikon dengan daerah kulit submental?
4. Apakah terdapat hubungan derajat keparahan klinis, gambaran histopatologis antara granuloma di dagu dan kulit submental yang dihubungkan dengan durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon?
5. Apakah toleransi imun di jaringan granuloma dan daerah kulit submental yang diperankan oleh sel Treg (CD4+CD25+) dan enzim IDO berkorelasi dengan durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon?
6. Bagaimana sel Treg (CD4+CD25+) atau enzim IDO dalam menjaga toleransi imun pada pasien dengan granuloma akibat suntikan silikon di dagu?

1.4 HIPOTESIS

1.4.1 Hipotesis Mayor

Terjadi respons imun inflamasi dan toleransi pada pasien granuloma akibat suntikan silikon di dagu.

1.4.2 Hipotesis Minor

1. Terdapat korelasi antara kadar sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10, dan IDO di supernatan biakan darah dengan yang terekspresi di jaringan granuloma, kulit submental akibat suntikan silikon di dagu.
2. Terdapat korelasi antara ekspresi sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10, sel Treg (CD4+CD25+), dan enzim IDO pada jaringan granuloma di dagu akibat suntikan silikon dengan daerah kulit submental.
3. Terdapat hubungan antara derajat keparahan klinis, gambaran histopatologis granuloma di dagu dan kulit submental dengan durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon.
4. Terdapat korelasi antara durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon dengan ekspresi toleransi imun sel Treg (CD4+CD25+), IDO di jaringan granuloma dan daerah kulit submental.
5. Terdapat korelasi antara ekspresi IDO di jaringan granuloma, kulit submental dan di supernatan biakan darah pasien dengan derajat keparahan klinis dan histopatologis.
6. Terdapat korelasi antara ekspresi sel Treg di jaringan granuloma, kulit submental dengan derajat keparahan klinis dan histopatologis.
7. Terdapat korelasi antara enzim IDO dengan TNF- α , IFN- γ di jaringan granuloma di dagu, kulit submental, maupun supernatan biakan darah pasien.
8. Terdapat korelasi antara sel Treg (CD4+CD25+), enzim IDO dengan rasio (TNF- α /IL-10) dan rasio (IFN- γ /IL-10) baik di supernatan biakan darah, jaringan granuloma di dagu ataupun kulit submental.

1.5 TUJUAN

1.5.1 Tujuan Umum:

Mengetahui patogenesis granuloma di dagu akibat penyuntikan silikon berdasarkan respons imun inflamasi dan toleransi sebagai dasar prediksi dan tatalaksana klinis.

1.5.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui gambaran klinis dan karakteristik pasien granuloma akibat suntikan silikon di dagu.
2. Mengetahui korelasi antara respons imun di supernatan biakan darah dengan yang terekspresi di jaringan granuloma, kulit submental akibat suntikan silikon di dagu.
3. Mengetahui korelasi antara respons imun yang ada di jaringan granuloma akibat suntikan silikon di dagu dengan daerah kulit submental.
4. Mengetahui hubungan derajat keparahan klinis, gambaran histopatologis granuloma akibat suntikan silikon di dagu dan kulit submental dengan durasi terjadinya keluhan, kadar silikon.
5. Mengetahui korelasi peran sitokin proinflamasi dan anti inflamasi hingga terjadinya toleransi imun yang dinilai dari jaringan granuloma, kulit submental dan supernatan biakan darah.

1.6 MANFAAT PENELITIAN

1.6.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menjelaskan proses patofisiologis granuloma akibat suntikan silikon di dagu.

1.6.2 Manfaat untuk Pelayanan

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar prediksi kelainan yang akan terjadi akibat suntikan silikon.
2. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar mencari terapi yang tepat untuk mengatasi komplikasi akibat silikon yang tersisa setelah granuloma dievakuasi.

1.6.3 Manfaat untuk Kemajuan Penelitian

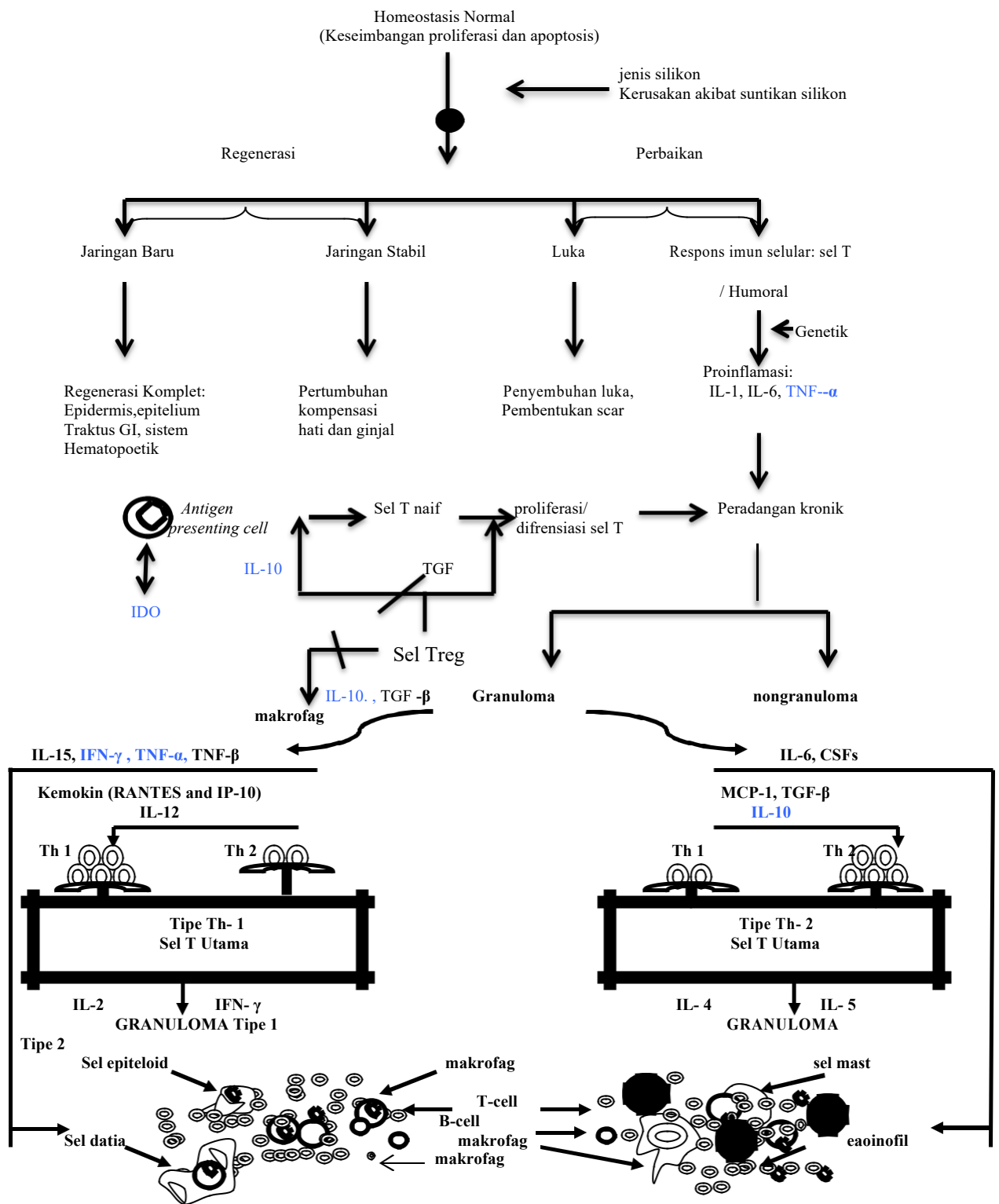
Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar pertimbangan untuk penelitian selanjutnya terhadap granuloma akibat suntikan silikon.

2. KERANGKA TEORI DAN KONSEP

Tindakan penyuntikan silikon (benda asing) pada jaringan tubuh akan memicu respons imun baik selular dan humoral. Silikon dengan ukuran besar tidak dapat dihancurkan sempurna oleh sel-sel fagosit, misalnya makrofag sehingga benda asing tersebut akan menetap dan menyebabkan inflamasi kronik. Pada sebagian orang reaksi ini memicu terjadinya granuloma. Patogenesis granuloma dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 dan tipe 2, bergantung kepada jenis sel T helper (Th) yang berperan dalam respons imun.^{16,17} Th1 mengeluarkan sitokin proinflamasi, yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-2 dan Th2 mengeluarkan sitokin anti inflamasi, yaitu IL-10, TGF- β , IL-4.¹⁴

Perkembangan keilmuan di bidang imunologi akhir-akhir ini mengungkap bahwa subpopulasi sel T, yakni T regulator (CD4⁺CD25⁺) dengan sitokin IL10 dan TGF- β yang dihasilkannya, berperan penting dalam mengontrol aktivitas sel Th1 maupun Th2. Enzim *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO) yang dikeluarkan oleh *antigen presenting cell* (APC) akan membantu sel Treg dalam proses keseimbangan imun, homeostasis dan toleransi serta turut menentukan respons imun yang terjadi.²⁰⁻²⁴ Sel Treg, IL-10, enzim IDO akan menghambat inflamasi yang terjadi akibat reaksi benda asing.

2.1. KERANGKA TEORI



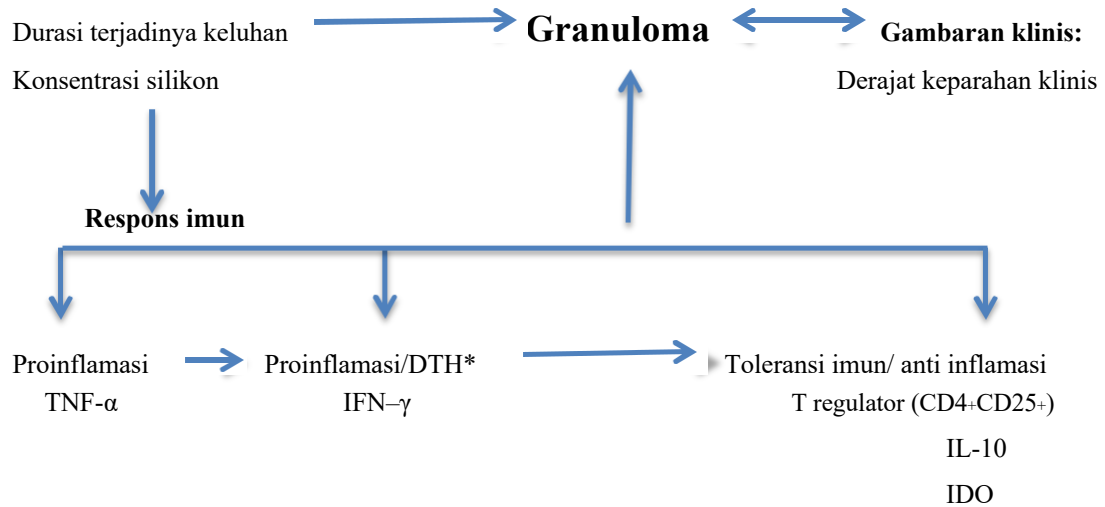
Gambar 2.18 Gambar kerangka teori terjadinya granuloma silikon

Keterangan: warna biru adalah sitokin yang diteliti. Dihambat



2.2 KERANGKA KONSEP

Silikon:



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian granuloma silikon

Keterangan: * DTH: *delayed type hypersensitivity* /hipersensitivitas tipe lambat

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik meliputi:

1. rancangan potong lintang, untuk membandingkan 3 kelompok, yaitu jaringan granuloma di dagu dan kulit submental dari pasien dengan suntikan silikon di dagu (kasus) dan kulit normal orang sehat (kontrol) dari sisa kulit bagian bawah telinga pasien *face lift*, untuk menilai korelasi klinis, histopatologis, dan respons imun inflamasi hingga toleransi imun. Jumlah percontoh adalah 31 kasus granuloma silikon dan 31 kulit submental, serta 37 jaringan kulit normal. Ketiga macam jaringan tersebut diperiksa secara histopatologis (HE) untuk melihat derajat reaksi benda asing (RBA).

Pemeriksaan imunohistokimia jaringan meliputi 3 jenis sitokin, yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-10, dan enzim IDO dengan pulasan antibodi monoklonal, dan 1 pulasan sel T regulator menggunakan antibodi biklonal CD4+CD25+. Dengan demikian ada 31 percontoh jaringan granuloma, 31 percontoh kulit submental, dan 37 percontoh kulit

normal dengan pulasan antibodi TNF- α , IFN- γ , IL-10, IDO, CD4+CD25+. Jadi jumlah percontoh pulasan imunohistokimia jaringan adalah 495.

Ekspresi TNF- α , IFN- γ di jaringan dinyatakan positif bila terlihat warna kecoklatan pada membran, sedangkan IL-10, IDO pada sitoplasma. Ekspresi CD4+CD25+ menggunakan kit antibodi monoklonal CD4, dilanjutkan dengan kit antibodi monoklonal CD25 (antibodi Anti IL-2RA) yang dipulas pada satu preparat, CD4+ terekspresi warna biru pada membran sel dan CD25+ warna merah pada membran sel.

2. Penelitian eksperimental laboratorium dilakukan untuk menilai potensi produksi mediator inflamasi (sitokin IFN- γ dan TNF- α) dan mediator toleransi (sitokin IL-10 dan Enzim IDO) oleh sel-sel imun dalam darah terhadap adanya stimulan silikon pada kelompok granuloma (kasus) dan normal. Penelitian dilakukan dengan membiakkan darah (*whole blood culture*) pada medium *Roswell park memorial institute medium* (RPMI) yang distimulasi dengan silikon, *phytohemagglutinin* (PHA) sebagai kontrol positif serta RPMI sebagai kontrol negatif. Kadar sitokin diperiksa dari supernatan hasil panen biakan darah pada hari ke-3 pasca stimulasi.

Penelitian ini dilakukan di klinik spesialis dan beberapa laboratorium yang berlangsung dari November 2012 sampai dengan September 2014. Evakuasi granuloma dan kulit normal dilakukan di klinik spesialis JMB. Analisis kadar silikon dilakukan di laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Indonesia (UI). Analisis jaringan granuloma dan kulit submental terhadap sel dan sitokin dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) dan di Bagian Mikroskop Elektron & Laboratorium Medis Terpadu, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (FKUNAIR). Kultur darah dan pemeriksaan sitokin dilakukan di Laboratorium terpadu FKUI dan lembaga Eijkman.

Sesuai dengan tujuan penelitian dilakukan uji statistik, analisis data secara univariat, bivariat dan multivariat. Untuk data numerik akan dilakukan analisis univariat dan bivariat, yang sebelumnya dilakukan uji normalitas untuk menentukan jenis uji

parametrik atau non parametrik. Terhadap uji kategori dilakukan uji *chi square*. Kategorisasi data dari data numerik dibuat berdasarkan *cut-off point* yang dianalisis dengan uji *receiver operator curve* (ROC).

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik subjek penelitian

Hasil anamnesis dari 31 pasien dengan granuloma akibat suntikan silikon di dagu umumnya disuntik di salon. Pada umumnya keluhan timbul granuloma rerata 12,5 tahun sejak penyuntikan, perubahan bentuk dagu terjadi pada tahun ke-4 yang mendahului perubahan warna pada tahun ke-5. Penyuntikan silikon terutama di hidung dan dagu, 54,8% pasien dengan komplikasi akibat suntikan silikon tidak mengetahui bahwa yang disuntikkan adalah silikon.

Kadar silikon pada kulit submental ternyata lebih tinggi secara bermakna daripada di granuloma, di granuloma 688mcg/g (4,1-10430) dan di kulit submental 944 mcg/g (0-6065). Temuan yang menarik adalah silikon juga terdapat pada kulit normal dengan nilai rerata 44,07mcg/g. Selama ini belum ada temuan atau penelitian tentang kadar normal silikon di kulit orang Indonesia. Temuan pada penelitian ini merupakan hal baru. Nilai ini dapat dipakai sebagai acuan, bila kadar silikon lebih tinggi daripada acuan tersebut kemungkinan dapat menimbulkan masalah kesehatan.

Pada pasien normal dan granuloma, tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 danIDO dari supernatan biakan darah yang distimulasi oleh silikon 3% dibandingkan dengan kontrol negatifnya (darah RPMI). Perbedaan yang bermakna hanya terlihat antara kontrol negatif dengan kontrol positifnya (PHA), ($p < 0,001$).

Kadar sitokin TNF- α pasien granuloma silikon berbeda bermakna dengan pasien normal. ($p=0,021$). Kadar enzim IDO pada pasien granuloma silikon berbeda bermakna dengan pasien normal. (RPMI $p=0,049$; silikon $p=0,05$).

Pasien kelompok granuloma silikon mempunyai kadar sitokin inflamasi TNF- α yang lebih tinggi dari kelompok normal tetapi anti inflamasi atau toleransi imun, dan enzim IDO lebih rendah daripada normal. (**Tabel 1**).

Tabel 1. Hubungan antara kadar sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10, IDO di supernatan biakan darah pada biakan PHA, RPMI, dan silikon pada kelompok normal dengan kelompok granuloma

Jenis sitokin		Kadar sitokin pada kelompok normal	Kadar sitokin pada kelompok granuloma	Nilai p
	Jenis biakan	n=31	n=31	
TNF- α pg/mL	PHA	757,51 (24,6-13274,3)	2689,61 (29,5-7573,6)	p= 0,056 _m
	RPMI	91,62 (21,9-1253,8)	185,10 (23,5-1469,4)	p= 0,021_m*
	Silikon	73,99 (22,8-3710)	127,06 (18,1-2910,45)	p= 0,100 _m
IFN- γ pg/mL	PHA	372,36 (27,1-52503,7)	6868,31 (12,5-81372,5)	p= 0,075 _m
	RPMI	84,45 (6,6-864,9)	175,38 (9-5329,45)	p= 0,304 _m
	Silikon	37,83 (5,7-12736,8)	169,40 (21,3-1021,5)	p= 0,310 _m
IL-10 pg/mL	PHA	191,6 (10.2-927)	192,94 (13,6-890,4)	p= 0,392 _m
	RPMI	23,1 (8,6-112,6)	17,6 (6,5-418,5)	p= 0,207 _m
	Silikon	22,4 (8,6-417,4)	17,13 (6,1-339,95)	p= 0,281 _m
IDO ng/mL	PHA	1112,7 (92,1-7146,7)	979,39 (106,7-7366,7)	p= 0,449 _m
	RPMI	784,2 (92,1-6280)	458,2 (97-6440)	p= 0,049_m*
	Silikon	773,1 (66,7-5106,7)	471,51 (100,6-5600)	p= 0,050_m*
Rasio TNF- α / IL-10	PHA	7,6 (0,3-32)	10,7 (1-60,9)	p= 0,055 _m
	RPMI	3,8 (0,3-27,9)	10,6 (0,2-63)	p= 0,002_m*
	Silikon	4,1 (0,7-25,4)	6,66 (0,3-51,1)	p= 0,011_m*
Rasio TNF- α / IDO	PHA	0,7 (0-5,9)	3,2 (0,0-14,5)	p= 0,008_m*
	RPMI	0,1 (0-5,2)	0,33 (0-12,0)	p= 0,008_m*
	Silikon	0,11 (0-7,0)	0,17 (0-12,2)	p= 0,026_m*

Keterangan:

PHA: *phytohemagglutinin*, RPMI: biakan menggunakan *Roswell park memorial institute medium* /serum normal, Silikon: silikon industri 3%.

_m uji Mann Whitney, ng/mL:nanogram/mililiter, pg:pikogram/ mililiter.

Semua data di atas merupakan angka median (minimum-maksimum).
 *bermakna pada $p < 0,05$, **sangat bermakna pada $p < 0,005$

Dari hasil data tersebut diduga bahwa terjadinya granuloma pada kelompok kasus berkaitan dengan respons inflamatif (TNF- α) yang berlebih pada saat adanya rangsangan silikon tanpa diimbangi dengan toleransi imun yang adekuat. Potensi toleransi imun dalam penelitian ini dinilai dari mediator anti inflamasi, yaitu IL-10 dan enzim IDO. Untuk mencari jawaban atas dugaan ini, analisis data dilanjutkan dengan cara menghitung rasio besarnya ekspresi kadar sitokin proinflamasi TNF- α dan IFN- γ terhadap besarnya kemampuan mengekspresikan mediator toleransi yang bersifat anti inflamasi, yaitu IL-10 dan enzim IDO pada masing-masing subjek pada kelompok kasus dan kontrol normal. Semakin besar nilai rasio semakin besar perangai sel imun penghasil mediator inflamatoriknya atau sebaliknya semakin lemah kemampuan sel-sel imun yang memediasi imun toleransinya. Hasil analisa seperti tertera pada Tabel.1, yang menunjukkan bahwa rasio TNF- α /IL10 dan rasio TNF- α /IDO baik pada biakan yang distimulasi RPMI, PHA dan silikon hampir seluruhnya signifikan lebih tinggi pada kelompok granuloma dibanding kelompok kontrol. Hasil ini menjawab dugaan dan menegaskan bahwa individu dengan granuloma akibat suntikan silikon adalah kelompok dari subjek yang sel-sel imunnya mengekspresikan sitokin proinflamasi yang tinggi tetapi tidak diikuti dengan kemampuan produksi sitokin anti inflamasi yang adekuat pada saat terstimulasi silikon.

4.2 Korelasi antara respons imun di darah dengan yang terekspresi di granuloma akibat suntikan silikon di dagu dan kulit submental

Hasil analisis korelasi antara kadar sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan IDO di supernatan biakan darah dengan yang terekspresi di jaringan granuloma, kulit submental dan kulit normal, ternyata hanya sitokin proinflamasi TNF- di supernatan biakan darah yang berkorelasi bermakna dengan TNF- α yang terekspresi di granuloma. ($p=0,017$). Jadi dari hasil analisis ini **hipotesis minor 1 diterima**. Hipotesis minor 1 diterima sebagian, yaitu untuk TNF- α .

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Egen et al.,²⁵ dan Zalemba dan Losy²⁶ yang menyatakan bahwa sitokin TNF- α selain memiliki efek secara lokal juga

memiliki efek sistemik. Berdasarkan hasil tersebut, disimpulkan bahwa sitokin TNF- memiliki efek sistemik, sehingga TNF- dalam supernatan biakan darah RPMI dapat dijadikan prediksi respons imun inflamasi terhadap silikon.

Gambaran histopatologis

Hasil pemeriksaan histopatologis akibat suntikan silikon di dagu dengan pewarnaan HE ternyata tidak seluruhnya sesuai kriteria klasifikasi reaksi benda asing (RBA) oleh Duranti dan kawan-kawan. Klasifikasi tersebut dibuat berdasarkan perubahan gambaran histopatologis akibat suntikan *hyaluronic acid*.¹⁵ Klasifikasi gambaran histopatologis akibat RBA lain termasuk silikon, belum ada, sehingga peneliti perlu membuat klasifikasi baru atau melakukan modifikasi. Reaksi benda asing akibat silikon yang digunakan pada penelitian ini juga menilai sel inflamasi, sel datia dan fibrosis untuk melihat adanya kompensasi tubuh terhadap benda asing. Telah diketahui bahwa Treg mengeluarkan IL-10 dan TGF- yang mengarahkan ke Th2 sebagai anti inflamasi dan menyebabkan jaringan fibrosis.^{22,27-29} Kriteria kepadatan fibrosis dibagi 2, yaitu <50 % dan >50%. Hasil pemeriksaan histopatologis dibagi menjadi 8 katagori sebagai berikut:

1. Tidak ada reaksi jaringan.
2. Sedikit reaksi dengan sedikit sel-sel inflamasi.
3. Sel-sel inflamasi dengan satu atau dua sel datia.
4. Sel-sel inflamasi, limfosit, sel datia >2, dan jaringan fibrosis <50%.
5. Sel-sel inflamasi, limfosit, sel datia >2, dan jaringan fibrosis >50%.
6. Sel-sel inflamasi, limfosit, hanya 1 sel *datia* dan fibrosis >50%.
7. Jaringan fibrosis <50%, tanpa sel datia.
8. Jaringan fibrosis >50%, tanpa sel datia.

Gambaran histopatologis (HE) pada kulit normal tidak ditemukan sel datia maupun fibrosis, jadi hanya kategori 1 dan 2. Gambaran histopatologis granuloma lebih inflamasi daripada gambaran histopatologis di kulit submental. Reaksi benda asing yang terjadi akibat silikon mirip dengan perjalanan inflamasi awalnya ringan, kemudian menjadi berat dan diakhiri dengan fibrosis.³⁰

4.3 Korelasi antara respons imun yang ada di jaringan granuloma akibat suntikan silikon di dagu dengan daerah kulit submental.

1. Terdapat korelasi bermakna antara gambaran histopatologis berdasarkan 8 kategori di granuloma dengan kulit submental ($p=0,004$, $r=0,507$), karena terjadi penyebaran silikon sehingga reaksi benda asing juga terjadi di kulit submental.
2. Sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ di kulit submental tidak berkorelasi dengan TNF- α , IFN- γ di granuloma, tetapi sitokin anti inflamasi di kulit submental berkorelasi bermakna dengan sitokin di granuloma. IL-10 di kulit submental berkorelasi bermakna dengan IL-10 di granuloma ($p=0,021$, $r=0,412$), enzim IDO di kulit submental berkorelasi bermakna dengan hampir semua sitokin, di granuloma yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan IDO. Ekspresi sel Treg di kulit submental berkorelasi bermakna dengan ekspresi enzim IDO di granuloma ($p=0,034$, $r=0,381$)

Berdasarkan atas adanya korelasi antara ekspresi sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-10, sel Treg serta enzim IDO pada jaringan granuloma di dagu, dengan kulit submental maka **hipotesis minor 2 diterima**. Disimpulkan bahwa di daerah kulit submental sudah terjadi toleransi imun untuk mencegah kerusakan akibat inflamasi oleh reaksi benda asing silikon.

4.4 Hubungan derajat keparahan klinis, gambaran histopatologis granuloma di dagu dan kulit submental dengan durasi terjadinya keluhan, kadar silikon.

1. Derajat keparahan klinis tidak berhubungan dengan durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon pada kelompok granuloma silikon di dagu. Derajat keparahan klinis bukan ditentukan oleh waktu atau kadar silikon tetapi oleh respons imun seseorang.
2. Gambaran histopatologis dari 8 kategori dapat dijadikan 3 fase RBA: (1) Fase inflamasi ringan (kategori 1,2). (2) Fase inflamasi dan sel datia (kategori 4,5,6). (3) Fase toleransi dengan fibrosis (kategori 6,7,8). Gambaran histopatologis 3 fase granuloma berhubungan bermakna dengan derajat keparahan klinis. $p=0,020_{ch^*}$. Pada gambaran klinis yang makin berat maka gambaran histopatologis cenderung makin berat ke arah fibrosis ($r=0,456$, $p= 0,010_{s^*}$, $R_2= 0,207$).

3. Gambaran histopatologis 8 kategori berhubungan bermakna dengan durasi terjadinya keluhan pada kelompok granuloma ($p=0,020$), maupun kulit submental ($p=0,046$). Inflamasi tertinggi di sekitar 10-19 tahun setelah penyuntikan, kemudian inflamasi menurun setelah 19 tahun. Hal tersebut kemungkinan sudah terjadi toleransi imun.
4. Gambaran histopatologis 8 kategori berhubungan bermakna dengan kadar silikon di kulit submental ($p=0,047$), tetapi tidak di granuloma. Reaksi inflamasi meningkat seiring dengan peningkatan kadar silikon di jaringan kulit submental, dan lambat laun reaksinya bergeser ke arah fibrosis (kategori 6,7,8) saat silikonnya mulai berkurang.^{20,23,27} Kadar silikon di submental lebih stabil daripada di granuloma.

Hasil di atas dapat menyimpulkan terdapat hubungan bermakna antara derajat keparahan klinis dengan gambaran histopatologis granuloma di dagu, gambaran histopatologis dengan durasi terjadinya keluhan dan gambaran histopatologis kulit submental dengan kadar silikon. **Hipotesis minor 3 diterima.**

4.5 Peran imun sitokin proinflamasi, anti inflamasi hingga terjadinya toleransi imun pada pasien akibat suntikan silikon di dagu, yang dinilai dari jaringan granuloma, kulit submental dan darah

Tidak terdapat korelasi antara ekspresi toleransi imun IDO yang terjadi di jaringan granuloma dan kulit submental dengan durasi terjadinya keluhan dan kadar silikon, maka untuk hubungan IDO dengan kadar silikon. **Hipotesis minor 4 untuk ekspresi IDO ditolak.**

Setiap individu mempunyai daya toleransi yang berbeda-beda, tidak bergantung pada kadar antigennya. Untuk memicu respons imun, silikon perlu protein pada permukaannya. Tahapan adsorpsi (perlekatan) protein ini merupakan proses yang dinamis dan sulit untuk diprediksi.³¹

Ekspresi sel Treg tidak berkorelasi dengan durasi terjadinya keluhan, tetapi ekspresi sel Treg di granuloma berkorelasi bermakna dengan kadar silikon di granuloma dan kulit submental. **Hipotesis minor 4 untuk ekspresi Treg diterima.** Pada pasien dengan suntikan silikon di dagu sudah terjadi reaksi *delayed type hypersensitivity* (DTH) yang tentunya melibatkan limfosit. Keberadaan silikon yang semakin tinggi densitasnya dalam waktu lama memacu ekspresi sitokin baik proinflamasi maupun anti inflamasi, diperlukan sel Treg yang semakin banyak untuk menyeimbangkan atau homeostasis,²⁷ sehingga kadar silikon berkorelasi positif signifikan ($p=0,033$; $r=0,383$) dengan ekspresi sel Treg di granuloma.

Gambaran histopatologis granuloma tidak berhubungan dengan ekspresi enzimIDO di granuloma, maupun kadarnya di supernatan biakan darah baik PHA, RPMI maupun silikon, tetapi gambaran histopatologis 3 fase di kulit submental ternyata berhubungan bermakna dengan ekspresi enzimIDO di kulit submental. ($p=0,038$), maka **hipotesis minor 5 diterima.**

Ekspresi enzimIDO di kulit submental berkorelasi dengan hampir semua sitokin di granuloma, tidak mengherankan jika enzimIDO juga berkorelasi bermakna dengan gambaran histopatologisnya. Tampaknya enzimIDO sangat berperan di daerah kulit submental ini sehingga enzimIDO dapat dijadikan prediksi adanya toleransi tubuh terhadap silikon di dagu.

Sel Treg di granuloma tidak berhubungan dengan gambaran histopatologis dan derajat keparahan klinis, tetapi ternyata sel Treg di kulit submental berhubungan bermakna dengan derajat keparahan klinis ($p=0,011$). **Hipotesis minor 6 diterima.** Keberadaan sel Treg di kulit submental dapat digunakan untuk prediksi respons imun dan gambaran klinis yang akan terjadi.

Korelasi antara IDO, Treg dengan TNF- α , IFN- γ yang terjadi di jaringan granuloma di dagu, kulit submental, maupun supernatan biakan darah pasien

Kadar sitokin proinflamasi TNF- α dan IFN- γ di supernatan biakan darah tidak berhubungan dengan ekspresi enzim IDO di jaringan. Ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α dan IFN- γ di granuloma berkorelasi bermakna dengan ekspresi enzim IDO baik di jaringan granuloma maupun kulit submental (TNF- α $p < 0,001$, $r = 0,592$; IFN- γ $p < 0,001$, $r = 0,603$). **Hipotesis minor 7 diterima.** Enzim IDO lebih berperan di daerah submental karena makrofag bekerja memakan silikon yang datang dari dagu. Makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) akan mengeluarkan enzim IDO untuk toleransi imun agar tidak terjadi kerusakan jaringan lebih lanjut.³²⁻³⁴ Pemeriksaan enzim IDO dapat dijadikan prediktor respons imun di granuloma.

Sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ cenderung terlokalisir pada granuloma dan tidak menyebar ke jaringan sekitar tetapi sitokin anti inflamasi IDO bergerak dari jaringan granuloma ke sekitarnya. Jadi ada upaya tubuh untuk mencegah atau proteksi meluasnya inflamasi ke jaringan sekitar.

Ekspresi sel Treg tidak berkorelasi dengan sitokin TNF- α , IFN- γ di granuloma maupun di kulit submental, juga di supernatan biakan darah RPMI, maupun silikon. Ekspresi sel Treg di granuloma berkorelasi terbalik dengan TNF- α dan IFN- γ di supernatan biakan darah PHA (TNF- α $p = 0,011$, $r = -0,450$; IFN- γ $p = 0,042$, $r = -0,367$). **Hipotesis minor 7 diterima.** Limfosit akan terstimulasi dengan PHA. Sel Treg merupakan limfosit yang akan bekerja sebagai toleransi imun pada pasien granuloma silikon. Korelasi terbalik karena Treg bekerja sebagai anti inflamasi, sedangkan TNF- α , IFN- γ merupakan sitokin proinflamasi.^{13,27}

Korelasi antara IDO, sel Treg (CD4+CD25+) dengan rasio TNF- α /IL-10 dan rasio IFN- γ /IL-10 baik yang ada di supernatan biakan darah, jaringan granuloma di dagu ataupun kulit submental.

Enzim IDO di granuloma dan submental tidak berhubungan dengan rasio TNF- α /IL-10 dan IFN- γ /IL-10 di supernatan biakan darah PHA, RPMI maupun jaringan granuloma tetapi enzim IDO di granuloma berkorelasi bermakna dengan rasio TNF- α /IL-10 di supernatan biakan darah silikon dan kulit submental. (Darah, $p = 0,019$,

$r=0,418$; Kulit submental, $p= 0,045$, $r= -0,363$), **Hipotesis minor 8 diterima**. Secara umum fungsi Treg dapat dinilai dari rasio $TNF-\alpha/IL-10$. Berdasarkan hal ini dapat dilihat hubungan enzim IDO yang bekerja sama dengan fungsi sel Treg.

Ekspresi Treg di granuloma dan submental tidak berhubungan dengan rasio $TNF-\alpha/IL-10$ dan $IFN-\gamma/IL-10$ di supernatan biakan darah PHA, silikon maupun di granuloma, kulit submental. Ekspresi sel Treg di granuloma berkorelasi terbalik dengan rasio $TNF-\alpha/IL-10$ di supernatan biakan darah RPMI ($p=0,009$, $r= -0,460$). **Hipotesis minor 8 diterima**. Hal ini membuktikan fungsi Treg yang bekerja melalui IL-10.

Analisis prediksi terjadinya granuloma berdasarkan kadar sitokin di darah

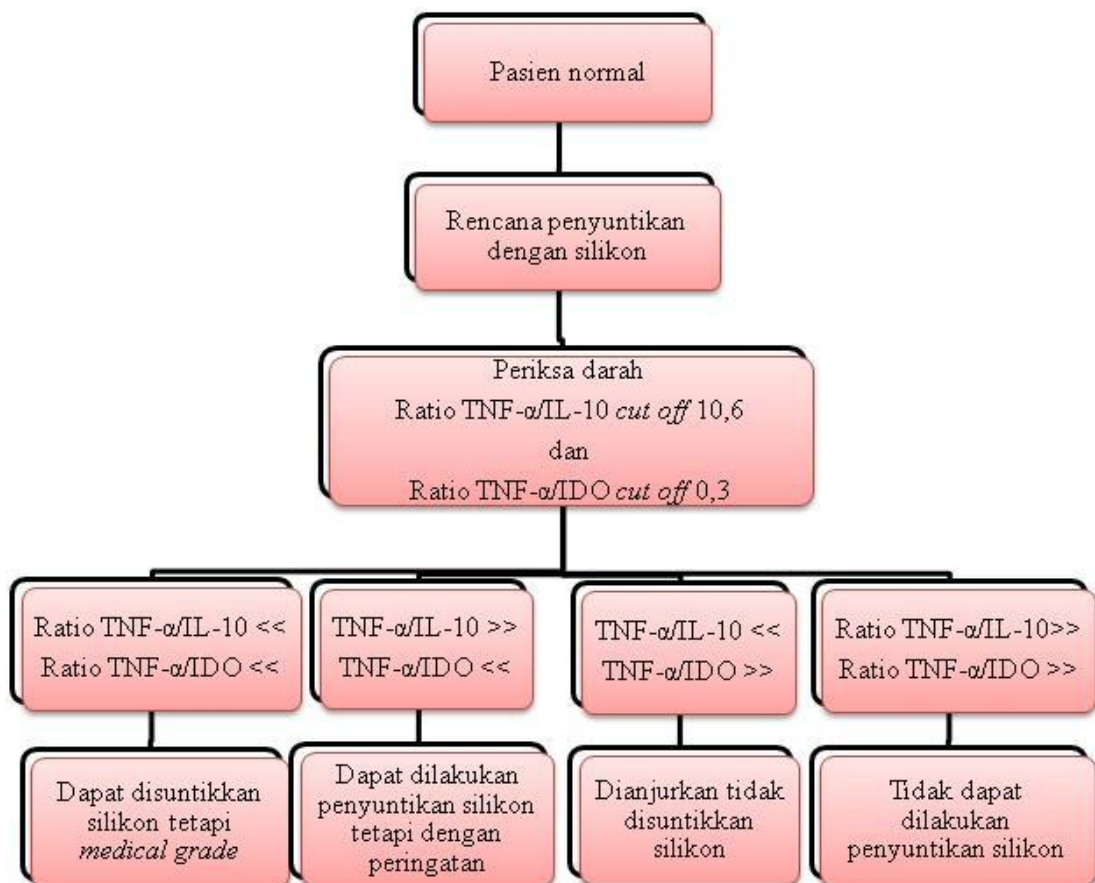
Dengan menilai inflamasi yang terjadi di jaringan dan membandingkan dengan kemampuan tubuh untuk melakukan respons inflamasi dan daya toleransi, yaitu yang diperankan oleh IL-10 dan IDO, maka rasio $TNF-\alpha/IL-10$, $TNF-\alpha/IDO$ di supernatan biakan darah akan lebih akurat untuk dijadikan prediksi terhadap terjadinya granuloma. Hasil perhitungan ternyata yang dapat dijadikan prediksi dari biakan darah adalah $TNF-\alpha/IL-10$ PHA, RPMI dan $TNF-\alpha/IDO$ RPMI, silikon. Semua korelasi terbalik artinya rasio makin rendah maka pasien datang akan lebih lambat atau durasi terjadinya keluhan granuloma makin lambat.

Rasio $TNF-\alpha/IL10$ RPMI ($p=0,038$) dan rasio $TNF-\alpha/IDO$ RPMI ($p=0,028$) dapat digunakan sebagai prediksi waktu timbulnya granuloma. Biakan darah RPMI adalah kontrol negatif atau tanpa stimulasi yang mirip dengan plasma normal sehingga lebih mudah digunakan sebagai bahan pemeriksaan.

Kadar $TNF-\alpha/IL10$ supernatan biakan darah RPMI pada kelompok normal berbeda bermakna dengan kelompok granuloma ($p=0,002$). Kadar $TNF-\alpha/IDO$ supernatan biakan darah RPMI pada kelompok normal berbeda bermakna dengan kelompok granuloma ($p=0,008$).

Berdasarkan atas data tersebut maka dapat ditentukan *cut-off* untuk terjadinya granuloma, yaitu nilai median rasio TNF- α /IL-10 (10,6) pada kelompok granuloma sebagai batas atas dan nilai median rasio TNF- α /IL10 (0,3) pada kelompok normal sebagai batas bawah, sedangkan nilai median rasio TNF- α /IDO (3,8) pada kelompok granuloma sebagai batas atas dan nilai median rasio TNF- α /IDO (0,1) pada kelompok normal sebagai batas bawah. (**Algoritme, Gambar 1**)

Cut-off batas atas digunakan untuk pasien normal yang akan melakukan terapi dengan suntikan silikon, sedangkan pasien yang sudah dilakukan penyuntikan silikon maka digunakan nilai *cut-off* batas bawah dan batas atas untuk menilai prediksi kemungkinan terjadi granuloma.



Gambar 1. Algoritme rencana penyuntikan silikon pada pasien normal

Keterangan:

Pasien yang ingin melakukan penyuntikan silikon dapat dianjurkan melakukan pemeriksaan suprenatan biakan darah lebih dahulu, yaitu sitokin TNF- α , IL-10 dan enzim IDO. Penilaian

berdasarkan rasio TNF- α /IL-10 dan TNF- α /IDO. Hasil di bawah *cut-off* kedua rasio maka dapat dilakukan penyuntikan silikon untuk terapi medis. Rasio di atas *cut-off* TNF- α /IL-10 dan TNF- α /IDO, maka tidak dapat dilakukan penyuntikan silikon. Pada rasio TNF- α /IL-10 di atas *cut-off* dan TNF- α /IDO di bawah *cut-off*, maka dapat dilakukan penyuntikan silikon tetapi dengan peringatan kemungkinan akan terjadi granuloma. Pada rasio TNF- α /IL-10 di bawah *cut-off* dan TNF- α /IDO di atas *cut-off*, maka tidak dianjurkan penyuntikan silikon.

Analisis prediksi terjadinya granuloma melalui jumlah sitokin di jaringan

Pemeriksaan jaringan diperlukan jika ada keraguan dalam pemeriksaan yang ada, baik pemeriksaan fisis maupun hasil pemeriksaan sitokin supernatan biakan darah yang meragukan.

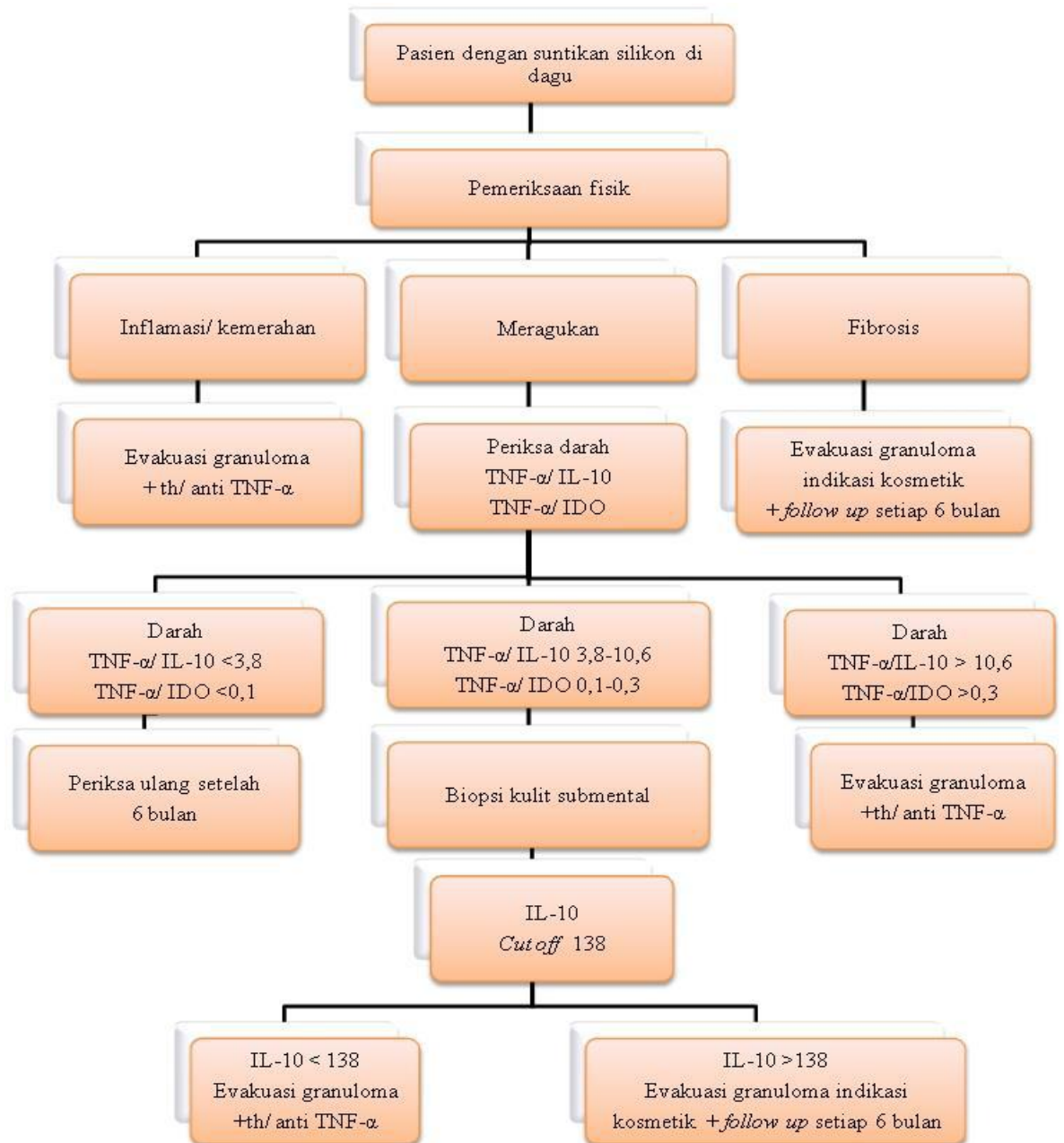
Dari hasil Tabel 11, tampak beberapa sitokin yang berkorelasi dengan gambaran klinis dan durasi terjadinya keluhan. TNF- granuloma berkorelasi bermakna dengan gambaran klinis dan durasi terjadinya keluhan, tetapi secara klinis umumnya pasien tidak ingin dilakukan biopsi daerah yang terlihat seperti dagu, sehingga sebaiknya dipilih daerah kulit submental untuk mewakili respons imun yang terjadi.

Sel Treg dan IL-10 kulit submental dapat digunakan sebagai prediksi respon imun yang akan terjadi. Treg kulit submental berhubungan bermakna dengan derajat keparahan klinis, sitokin IL-10 kulit submental berkorelasi bermakna dengan IL-10 di granuloma.

Untuk perhitungan suatu prediksi menggunakan bantuan statistik multivariat secara regresi logistik dan *receiver operator curve* (ROC). Hasil perhitungan multivariat dengan regresi logistik antara derajat keparahan klinis dengan IL-10 $p=0,028$ dan derajat keparahan klinis dengan Treg didapatkan $p=0,057$. Disimpulkan IL-10 kulit submental dapat dipakai sebagai prediktor yang terbaik. Batas jumlah IL-10 di kulit submental berdasarkan analisis ROC adalah 138.

Pada gambaran klinis berat, kadar sitokin IL-10 ternyata lebih tinggi ($p=0,02$). Sudah dibahas bahwa keparahan klinis berat adalah fibrosis, yang sebenarnya inflamasi sudah membaik secara imunologi, tetapi fibrosis yang ada membuat keluhan bagi pasien. IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi dan merupakan salah satu sitokin yang dihasilkan oleh Treg selain TGF- β .^{20,27,35} TGF- β berperan dalam pembentukan fibrosis. Berdasarkan hasil tersebut apabila di kulit submental jumlah IL-10 di atas 138, sebenarnya granuloma yang ada sudah tidak perlu dievakuasi. Tetapi, evakuasi dapat dilakukan atas indikasi kosmetik, dan harus tetap di *follow up* melalui pemeriksaan supernatan biakan darah standar pasien normal. Hal tersebut diperlukan untukantisipasi timbulnya kembali inflamasi akibat silikon yang masih tersisa. Jika di submental jumlah IL-10 lebih rendah dari 138 maka granuloma perlu dievakuasi dan dianjurkan terapi anti TNF- α atau imunomodulator untuk mencegah timbulnya granuloma akibat silikon yang masih tersisa di jaringan.

Pasien datang sudah dengan suntikan silikon di dagu, maka dilakukan pemeriksaan fisis. Jika pada hasil pemeriksaan ditemukan tanda-tanda inflamasi maka granuloma sebaiknya langsung dievakuasi dan dilanjutkan dengan terapi anti TNF- α . Apabila jelas ada fibrosis maka granuloma dapat dievakuasi atas indikasi kosmetik dan dianjurkan terapi anti TNF- α . Tetapi jika meragukan maka dilakukan pemeriksaan supernatan biakan darah sitokin TNF- α , IL-10 dan enzim IDO. Penilaian berdasarkan atas rasio TNF- α /IL-10 $<3,8$ dan TNF- α /IDO $<0,1$. Bila hasil di bawah kedua rasio tersebut, maka dianjurkan pemeriksanan darah ulang 6 bulan kemudian. Bila hasil di atas batas atas rasio TNF- α /IL-10 $>10,6$ dan TNF- α /IDO $>0,3$, maka granuloma dapat segera dievakuasi dan dilanjutkan terapi anti TNF- α . Rasio di antara kedua *cut-off* TNF- α /IL-10 dan TNF- α /IDO tersebut maka dilakukan biopsi kulit submental untuk pemeriksaan sitokin IL-10. (**Algoritme, Gambar 2**).



Gambar 2. Algoritme penanganan pasien dengan suntikan silikon

Keterangan:

*) Perlu penelitian lebih lanjut terapi anti TNF- α .

Penilaian berdasarkan *cut-off* rasio TNF- α /IL-10 < 3,82 dan TNF- α /IDO < 0,09 sebagai batas bawah dan *cut-off* rasio TNF- α /IL-10 > 10,58 dan TNF- α /IDO > 0,33 sebagai batas atas, jika di antaranya maka dilakukan biopsi kulit submental. *Follow up* berupa pemeriksaan supranatan biakan darah rasio TNF- α /IL-10 dan TNF- α /IDO mengikuti standar pasien normal

5. SIMPULAN

1. Hasil gambaran klinis dan karakteristik pasien granuloma silikon dapat disimpulkan:
 - a) Pasien dengan suntikan silikon di dagu umumnya disuntik di salon, mereka datang berobat rerata 12,5 tahun sejak penyuntikan, perubahan bentuk dagu pada tahun ke-4 dan perubahan warna kulit pada tahun ke-5.
 - b) Kadar sitokin proinflamasi di supernatan biakan darah cenderung lebih tinggi pada pasien granuloma akibat suntikan silikon dibandingkan dengan kelompok normal, sedangkan kadar sitokin anti inflamasi supernatan biakan darah cenderung lebih rendah daripada kelompok normal. Gambaran histopatologis granuloma lebih memperlihatkan respons inflamasi, sedangkan kulit submental lebih memperlihatkan fibrosis.
2. Terdapat korelasi bermakna antara sitokin proinflamasi TNF- di supernatan biakan darah dengan ekspresi TNF- di jaringan granuloma. Kadar TNF- di biakan darah dapat menjadi prediktor untuk menilai respons imun inflamasi yang terjadi akibat suntikan silikon dan ratio TNF- /IL-10 dan TNF- /IDO di supernatan biakan darah dapat dijadikan prediktor terjadinya granuloma akibat suntikan silikon.
3. IL-10 di kulit submental berkorelasi bermakna dengan IL-10 di granuloma. IL-10 di kulit submental merupakan prediktor terbaik untuk menilai respons imun toleransi yang terjadi akibat suntikan silikon.
4. Derajat keparahan klinis berhubungan bermakna dengan gambaran histopatologis. Durasi terjadinya keluhan berhubungan dengan gambaran histopatologis granuloma di dagu dan kulit submental. Gambaran histopatologis di kulit submental berhubungan dengan kadar silikon.
5. TNF- α berperan dalam respons imun inflamasi pada granuloma silikon. IL-10, sel Treg, dan enzim IDO berperan sebagai anti inflamasi dan toleransi imun pada pasien granuloma akibat suntikan silikon.

6. SARAN

1. Hasil penelitian ini memperkuat patogenesis terjadinya granuloma akibat suntikan silikon, namun demikian masih perlu penelitian lebih lanjut tentang protein yang dapat berinteraksi dengan silikon di jaringan sehingga menimbulkan respons imun.
2. Pasien normal yang mempunyai rasio TNF- α /IL-10 dan TNF- α /IDO tinggi di supernatan biakan darah sebaiknya tidak disuntik dengan silikon. (**Algoritme, gambar 7**).
3. Pasien dengan suntikan silikon sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α /IL-10 atau TNF- α /IDO di supernatan biakan darah sebelum tahun ke-4. Bagi pasien granuloma akibat suntikan silikon di dagu dengan rasio TNF- α /IL-10 atau TNF- α /IDO yang tinggi sebaiknya segera dievakuasi. (**Algoritme, gambar 8**).
4. Diperlukan penelitian lebih lanjut data kesetaraan kadar sitokin di supernatan biakan darah in vitro dengan nilai kadar sitokin TNF- α , IL-10 dan IDO secara in vivo di darah plasma dan uji validitas terapi sesuai tatalaksana algoritme yang ada kepada pasien dengan suntikan silikon.
5. Diperlukan penelitian lebih lanjut terapi anti TNF- α atau terapi lain untuk menstabilkan imun dalam mengatasi sisa silikon setelah evakuasi granuloma silikon
6. Hasil penelitian ini dapat menjadi rekomendasi kepada menteri kesehatan untuk mempertimbangkan larangan penyuntikan silikon industri dan menggantikan dengan silikon *medical grade* serta dikerjakan oleh dokter yang terlatih.

1. Prasetyono TOH. Data survey kasus akibat suntikan silikon di Indonesia. PERAPI. 2007.
2. Imelda M. Unusual beauty. Penyalahgunaan silikon ternyata masih banyak. Tersedia di: <http://beautyonwatch.wordpress.com/2009/03/20/penyalahgunaan-silikon-ternyata-masih-marak/>. Diunduh 11 Agustus 2011.
3. Peters W, Fomarsier V. Complication from injectable material used for breast augmentation. *Can J Plastic Surgery*. Autumn 2009; 17(3). Tersedia di: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/june/article/PMC740603>. Diunduh 16 Oktober 2010.
4. James C. Mc Kinley Jr. Woman charged indeath caused by silicone injection. *New York times*. Maret, 2014. Tersedia di: <http://nyti.ms/1foy4dr>. Diunduh 18 Agustus 2014.
5. Aladiw. Radang payudara malinda karena suntik silikon [Internet].2011 [updated 2011 Jun 11;cited 2011 Jun 28]. Tersedia di:
- <http://aladiw-us/radang-payudara-malinda-karena-suntikan-silikon/>
6. Alcon Laboratories, Inc. Liquid silikon injection. Tersedia di:
http://www.yestheyfake.net/liquid_silicone_risks.htm. Diunduh 11 Agustus 2010.
7. Nitzan D, Yahalom R, Taicher S. Silicone granuloma of lip. *Harefuah*. 2004;143(5):335-8, 391.
8. Takenaka M, Tanaka M, Isobe M, Yamagichi R, Kojiro M, Sirouzu K. Angiosarcoma of the breast with silicone granuloma: A case report. *Kurume Med J*. 2009;56:33-7.
9. Syalendra, M. Aura Cantik Berkharisma Cahaya Mutiara [Internet]. 2008 [cited 2011 Aug 8]. Tersedia di:
- <http://www.mariasyailendra.com/produk.html>.
10. Chen YC, Chen ML, Chui YM. A case mimicking angioedema: chin silicone granulomatous reaction spreading all over the face after receiving liquid silicone injection forty years previous. *Chin Med J*. 2011;124(11):1747-50.
11. James S J, Pogribna M, Miller BJ, Bolon B, Muskhelishvill L. Characterization of cellular response to silicone implants in rat: implications for foreign body carcinogenesis. *Biomaterial*. 1997;18(9):667-75.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Acute and chronic inflamation. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, ed. *Robbins and Cotran. Pathologic Basic of Disease*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2004.h.45-77.
13. Baratawijaya KG, Rengganis I. *Imunologi dasar*. Edisi ke-10. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2010.h.257-86.
14. Cakmak O, Turkoz HK, Polat S, Serin GM, Hizal E, Tanyeri H. Histopathologic response to highly purified liquid silicone injected intradermally in rat' skin. *Aesth Plast Surg*. 2011;35:538-44.
15. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg*. 2003;27:354-66. Doi:10.1007/s00266-003-3022-1.
16. Pasternack FR, Fox LP, Engler DE. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):13-5.
17. Agustini C, Semenzato G. Biology and immunology of granuloma. Dalam: James DG, Zumla A ed. *Granulomatous disorders*. United Kindom: Cambrige press; 1999.h.3-16.
18. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Antinuclear antibodies and silicone breast implantts. Dalam: *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: The National Academy Press;1999.h.198-214.
19. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Immunology of silicone. Dalam: *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington: The National Academy Press; 1999.h.179-97.
20. Baratawijaya KG, Rengganis I. *Toleransi imun*. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi ke-10. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2012.h.287-312.
21. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133:775-87.

22. Mottet C, Golsbayan D. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells: from basic research to potential therapeutic use. *Swiss Med wkly.* 2007;137:625-34.
23. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(10):762-74.
24. Guillonneau C, Hill M, Hubert FX, Chiffolleau E, Herve C, Li XL et al. CD40 Ig treatment results in allograft acceptance mediated by CD8+CD45R_Clow T cells, IFN- γ , and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Clin invest J.* 2007; 117(4):1096-106.
25. Egen JG, Rothfuchs AG, Feng CG, Winter N, Sher A, Germain RN. Macrophage and T cell dynamics during development and disintegration of mycobacterial granulomas. *Immunity.* 2008; 28: 271-84.
26. Zaremba J, Losy J. The levels of TNF-alpha in cerebrospinal fluid and serum do not correlate with counts of the white blood cells in acute phase of ischaemic stroke. *Folia Morphol.* 2001; 60(2): 91-7.
27. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunological tolerance and autoimmunity. Dalam: *Cellular and molecular immunology.* Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2015.h.315-38.
28. Rifa'i M. Perkembangan Sel T Regulator perifer dan mekanisme supresi *in vitro.* *J Exp life Sci.* 2010;1:1.
29. Kresno SB. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium.* Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2010.h.50-97.
30. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpissinger T, Feichtinger J, Zelger B, et al. The immunology of fibrosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 107-35.
31. Zhang J M, Xiong J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
32. Opitz CA et al. The indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor 1-methyl -D-tryptophan upregulates IDO1 in human cancer cells. *PLoS ONE.*2011;6(5):e19823. DOI:10.1371/journal.pone.0019823.
33. Romani L, Fallarino F, Luca AD, Montagnoli C, D'Angelo C, Zelante T, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature.* 2008 ;451:211-5.
34. Luft T, Maraskovsky E, Schnurr M. IDO production, adaptive immunity, and CTL killing. *Blood.* 2005;106:2228-9.
35. Lu Y, Giver CR, Sharma A, LI JM, Darlak KA, Owen LM, Roback JD, Galipeau J, Waller EK. IFN- γ and indoleamine 2,3-dioxygenase signaling between donor dendritic cells and T cells regulates graft versus host and graft versus leukemia activity. *Blood.* 2012;119(4):1075-85.