

BAB 6

Pembahasan

6.1 Efektivitas Pemberian Vaksinasi Heat Shock Protein HSP65 *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Penurunan Jumlah Sel Foam Mencit Model Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu proses kompleks progresif yang merupakan suatu respon inflamasi kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri. Aterosklerosis melibatkan berbagai macam sel dan produk molekuler. Pada aterosklerosis ada dua macam autoantigen yang berperan yaitu oxidizedLDL dan heat shock protein60 (hsp60). Ketika hsp60 dikeluarkan oleh sel yang mengalami kerusakan saat inflamasi, maka sistem imun tubuh mengenali protein ini sebagai antigen asing sehingga tubuh akan menyerang protein ini dan terjadilah respon autoimun. (Hansson et al., 2002). Patogenesis aterosklerosis diawali oleh oksidasi lipoprotein jenis LDL (Low Density Lipoprotein). Namun dalam studi Khauzik Mandal, 2005, hsp60 berperan penting dalam pembentukan plak pada atherosclerosis. Autoantigen berpengaruh pada proses inflamasi sangat berkembang akhir-akhir ini. Hsp60 mempengaruhi pengeluaran dari mediator proinflamatori pada adiposit tikus. TLR-4 dan CD14 merupakan reseptor yang mengakibatkan respons imun muncul akibat hsp60 (Pfister Gerald et al, 2005).

Heat shock protein 65 pada *Mycobacterium tuberculosis* merupakan protein yang memicu respons imun dalam tubuh. HSP65 merupakan target penting bagi sel T saat terjadi infeksi. (Ju Wei, 2004) HSP 60/65 memiliki kesamaan terdiri atas 97%

homolog dan memiliki rantai asam amino 70%, memiliki epitope protein, dan berada pada lokasi III, IV, dan VIII. Dengan menekan ekspresi HSP 60 oleh arteri yang terbentuk plak maka anti HSP 65 berkontribusi pada atherosclerosis melalui mimikri antigen. Limfosit T berperan penting dalam proses aterosklerosis ini. Mayoritas yang berperan penting adalah CD4+ dengan adanya sel Th1. Sel T mengenal antigen pada hiperkolesterolemia atau pada plak yang mengandung ox-LDL dan HSP 60/65 serta ketika adanya makrofag atau sel dendritik pada plak sehingga terjadilah proses aterosklerosis selanjutnya. Untuk mencegah proses terjadinya aterosklerosis, tubuh mensupresinya melalui sel T regulator. (Israel Gotsman, 2007) Sel T regulator adalah limfosit T yang berperan penting dalam memelihara toleransi tubuh dan mencegah terjadinya sistem autoimun tubuh. Selain itu sel T regulator juga berperan penting dalam menghambat aktivasi dan proliferasi sel T efektor pada limfoid serta menghambat migrasi sel T menuju ke tempat inflamasi sehingga proses atherosclerosis pun tidak terjadi. (A. Schiopu, 2009) Penelitian ini berhasil membuktikan bahwa pemberian vaksin HSP65 *Mycobacterium tuberculosis* secara intranasal mampu menurunkan ekspresi sel foam pada aorta mencit yang telah diinduksi aterosklerosis selama 6 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vaksin HSP65 *Mycobacterium tuberculosis* mampu memicu terjadinya respon toleransi pada sistem imun mencit. Terbentuknya respon toleransi ini sebagai akibat dari adanya peningkatan ekspresi dari sel T regulator yang menyebabkan proses autoimun pada aterosklerosis terhambat.

Induksi toleransi mukosa dapat mengarahkan pada sel Th1 dan sel Th2 atau aktivasi sel T regulator tergantung pada dosis administrasi dari antigen. Berdasarkan

uji Post Hoc, terhadap sel foam didapatkan penurunan jumlah sel foam paling signifikan pada konsentrasi 1 ug dengan $p < 0.05$ ($p = 0.00$). Hal ini menunjukkan bahwa dosis vaksin dengan konsentrasi 1 ug merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan akumulasi sel foam pada aorta mencit model aterosklerosis.

Pada hasil analisis statistik Uji korelasi *Pearson* menunjukkan nilai negatif dengan kekuatan korelasi -0.71 dan didapatkan hasil signifikansi < 0.05 ($p = 0.00$) yang berarti bahwa hubungan korelasinya signifikan. Nilai negatif pada hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara dosis vaksin dengan rata-rata jumlah sel foam pada aorta mencit. Semakin tinggi dosis vaksin HSP65 *Mycobacterium tuberculosis* yang diberikan kepada mencit model aterosklerosis maka semakin rendah akumulasi rata-rata jumlah sel foam yang terbentuk pada aorta mencit. Hal ini juga menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis vaksin yang diberikan, maka semakin efektif dalam menghambat terjadinya progresifitas aterosklerosis.

6.2 Potensi Penggunaan Vaksinasi Heat Shock Protein HSP65 *Mycobacterium tuberculosis* pada Manusia

Penelitian ini berhasil membuktikan bahwa pemberian vaksin Heat Shock Protein HSP 65 *Mycobacterium tuberculosis* sebagai bahan dasar vaksin dapat menurunkan akumulasi sel foam pada aorta mencit yang telah diinduksi aterosklerosis. Oleh karena itu, kandidat vaksin ini berpotensi untuk terus dikembangkan lebih lanjut kedepannya. Untuk rencana jangka panjang dari penelitian ini adalah pengujian preklinis lainnya dan nantinya dilanjutkan penelitian pada

manusia dan akhirnya dapat diproduksi secara luas. Untuk mencapai pada tingkat pengujian terhadap manusia, perlu dilakukan penelitian mengenai keefektifan vaksin dan efek samping yang ditimbulkan.

Metode pemberian vaksin pada manusia sama dengan metode pada hewan coba. Setelah program vaksinasi selesai, diharapkan terjadi peningkatan jumlah sel T regulator sehingga dapat muncul respon toleransi imun terhadap aterosklerosis.

