

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Analisis Hasil

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui apakah terjadi peningkatan atau bahkan penurunan dari jumlah sitokin IL-1 β yang terjadi pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada waktu 8 minggu dan 16 minggu. Pada penelitian ini terdapat variabel bebas berupa kelompok waktu 0, 8, dan 16 minggu, sedangkan variabel tergantung dalam penelitian ini adalah jumlah dari sel-sel otak yang mengekspresikan sitokin IL-1 β pada masing-masing kelompok waktu. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik imunohistokimia. Pemeriksaan dan perhitungan ekspresi sitokin IL-1 β dapat diamati dengan menghitung sel-sel yang menampilkan warna kecoklatan pada sitoplasma dari sel tersebut. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dan sebanyak 20 lapang pandang. Dan hasil dari rata-rata tiap kelompok di analisis untuk mengetahui kekuatan hubungan antara kedua variabel tersebut. Dari hasil uji analisis dengan menggunakan uji *One Way Anova*, tentunya setelah lolos dari uji homogenitas dan normalitas, menunjukkan hasil yang signifikan dan mempunyai kekuatan untuk menolak H_0 .

6.1.1 Ekspresi Protein IL-1 β pada Sel Otak *Mus Musculus* yang terinfeksi bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*

Protein IL-1 β adalah protein yang penting sebagai mediator untuk respon inflamasi, dan terlibat di berbagai aktifitas seluler, termasuk proliferasi sel,

diferensiasi, dan apoptosis. Pada otak mencit yang terinfeksi bakteri *M.tbc*, sebagaimana hal-hal yang lazim terjadi ketika suatu organ terinfeksi bakteri, maka akan terjadi proses inflamasi. Proses inflamasi yang terjadi tentu akan mengekspresikan sitokin-sitokin *proinflamasi* yang salah satunya adalah sitokin IL-1 β . Interleukin 1 β memiliki peranan pada beberapa neuroimmunologi dan neurofisiologi pada aktifitas di dalam otak.

Pada penelitian ini di temukan ekspresi sitokin IL-1 β kelompok kontrol(0 minggu) walaupun tidak sebanyak pada kelompok 8 dan 16 minggu. Hal tersebut disebabkan sitokin IL-1 β memiliki ekspresi konstitutif di otak, yang memang selalu ada pada keadaan fisiologis . Pada otak manusia dewasa normal, protein IL-1 β menunjukkan *baseline* ekspresinya pada otak, yakni pada sel-sel endotel, meninges,dan plexus choroideus (Hagberg *et al.*, 2008; Szaflarski *et al.*,2010). Namun pada penelitian ini, ekspresi basal sitokin IL-1 β hanya dapat terlihat pada sel endotel jaringan otak. Aktivasi basal sitokin IL-1 β berkorelasi dengan aktivasi konstitutif dari sitokin IL-1 β yang berguna untuk fungsi otak yaitu tidur, pemberian makanan, dan proses mengingat (PollMacher *et al*, 2002).

Pada kelompok 8 minggu terdapat peningkatan jumlah sel-sel yang mengekspresikan sitokin IL-1 β dengan rerata sekitar 23 sel per 1 lapang pandang dan hal ini merupakan peningkatan yang signifikan di dibandingkan dengan rerata dari kelompok kontrol yaitu sekitar 9 sel per 1 lapang pandan (seperti yang tersaji pada tabel 5.2) . Hal ini di sebabkan oleh proses inflamasi yang terus terjadi pada sel otak. Sel-sel otak yang mengalami inflamasi mengekspresikan sitokin IL-1 β , terutama sel neuroglia, menunjukkan warna kecoklatan pada sitoplasmanya. Sitoplasma sel neuron juga menunjukkan

warna kecoklatan yang menandakan adanya ekspresi dari IL-1 β , namun pada hal ini sel neuron tidak mengekspresikan IL-1 β namun hanya sebagai reseptor yang mengikat sitokin IL-1 β yang diekspresikan oleh sel-sel glia. Sama halnya dengan neuron, sel-sel otak lainnya, yakni astrosit, oligodendrosit dan sel endotel juga hanya mengikat IL-1 β pada reseptor dan tidak mengekspresikannya, sehingga juga menampilkan warna kecoklatan pada sitoplasma sel tersebut. Namun pada penelitian ini untuk mengidentifikasi masing-masing sel yang menunjukkan warna coklat pada sitoplasma sel di bawah mikroskop tidak bisa dilakukan karena pewarnaan yang hanya menggunakan imunohistokimia.

Pada kelompok 16 minggu tetap terjadi peningkatan jumlah-jumlah sel yang mengekspresikan IL-1 β di banding kelompok kontrol (0 minggu), akan tetapi terjadi penurunan jumlah sel-sel yang mengekspresikan IL-1 β di banding dengan kelompok 8 minggu. Mungkin hal ini disebabkan pada waktu 16 minggu sudah terjadi perubahan peran dari mikroglia yang merupakan turunan dari makrofag yang disebut plastisitas makrofag. Peranan plastisitas dari mikroglia membuat mikroglia melakukan aktifitas yang berlawanan yakni proinflamasi melawan antiinflamasi. Dimana ketika plastisitas mikroglia terjadi, M1 mikroglia mengalami polarisasi menuju M2 mikroglia. Hal ini terjadi biasanya ketika terjadi perubahan suatu tingkatan penyakit dari fase akut menuju ke fase kronik (Sica A;2012). Interleukin IL-1 β merupakan bagian dari sitokin pro-inflamasi dan bukan merupakan bagian dari anti-inflamasi. Oleh sebab itu penurunan sitokin IL-1 β ini terjadi mungkin dikarenakan adanya polarisasi dari mikroglia menuju ke arah plastisitas yang bersifat sebagai antiinflamasi, M2 mikroglia, sehingga yang pada

awalnya mikroglia berfungsi sebagai perangsang proses inflamasi menjadi menekan proses inflamasi yang terjadi.

Dari penjelasan di atas dapat disimpulkan bahwa infeksi *M.tbc* pada otak meningkatkan jumlah sel-sel otak yang mengekspresikan sitokin IL-1 β . Akan tetapi jumlah dari sel-sel otak yang mengekspresikan sitokin IL-1 β menurun sedikit pada kelompok waktu 16 minggu. Hal ini disebabkan mungkin karena perubahan tingkatan inflamasi dari fase akut menuju ke fase kronik.

6.2 Implikasi di Bidang Kedokteran

Tuberculosis pada sistem saraf pusat(SSP) di klasifikasikan menurut tingkat keparahan penyakitnya sebagai TB ekstrapulmonal yang berat. Penyakit TB pada otak merupakan penyakit "peniru", penyakit yang lebih menyerupai penyakit-penyakit lain dan sangatlah susah untuk melakukan diagnosis pasti, dan terkadang untuk melakukan diagnosa pasti tidak bisa dengan menggunakan cairan serebrospinal, dan hanya bisa menggunakan *neuroimaging* yang relatif mahal dan *neuroimaging* sangat bermanfaat jika sudah terbentuk tuberkuloma (Raiser M; 2008). Selain itu, efek sitokin IL-1 β yang tidak dikontrol ekspresinya dalam waktu lama dapat menyebabkan penyakit neuroinflamasi kronik, seperti penyakit alzhemeir (W.Sue,2013).

Merujuk pada variabel penelitian ini, IL-1 β , bukanlah hal yang memang diharapkan dalam proses penggunaan penentuan diagnosis pasti. Akan tetapi, dengan melihat ekspresi sitokin IL-1 β diharapkan bisa lebih membantu dalam proses dari *follow up* penyembuhan dari pasien dan tentunya efisiensi dalam segi

harga di banding dengan harus melakukan pemeriksaan ulang *neuroimaging* dan pemeriksaan cairan serebrospinal.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Dalam proses penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan antara lain :

- a. Rentang waktu yang digunakan hanya 0, 8, dan 16 minggu, mengakibatkan tidak di ketahuinya secara pasti waktu dari penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* dari organ paru menuju ke otak.
- b. Antrian pembuatan slide yang menyebabkan organ otak di rendam formalin terlalu lama, sehingga menyebabkan kondisi ekspresi sitokin IL-1 β dan kondisi organ kurang optimal.
- c. Penggunaan pewarnaan yang hanya menggunakan *indirect* imunohistokimia dan tidak di lakukan double staining sehingga tidak bisa terklasifikasi sel-sel yang mengekspresikan dan terekspresi oleh sitokin IL-1 β .