

DISERTASI

RESPONS IMUN NEUROSISTISERKOSIS AKTIF DAN INAKTIF BERDASARKAN POLA LIMFOSIT SUBSET TH1 DAN TH2 (PENELITIAN OBSERVASIONAL ANALITIK PADA BABI)



A. A. RAKA SUDEWI

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004**

**RESPONS IMUN NEUROSISTISERKOSIS AKTIF DAN INAKTIF
BERDASARKAN POLA LIMFOSIT SUBSET TH1 DAN TH2
(PENELITIAN OBSERVASIONAL ANALITIK PADA BABI)**

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Kamis
Tanggal : 01 Juli 2004
Pukul 10.⁰⁰ WIB

PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh :

A. A. RAKA SUDEWI
NIM. 099913646 D

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

Tanggal: 28 Juli 2004

Oleh:

Promotor

Prof. Dr. P.G. Kouthen, dr., Sp.PD (KAI)

NIP. 130 189 825

Kepromotor I

Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc.

NIP. 130 350 278

Kepromotor II

Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.

NIP. 130 934 628

**Telah diuji pada Ujian Disertasi Tahap I (Tertutup)
Pada Tanggal 18 Mei 2004**

Panitia Ujian Disertasi Tahap I :

Ketua : Prof. Dr. Aboe Amar Joesoef, dr., Sp.S(K).

Anggota : 1. Prof. Dr. P.G. Konthen, dr.,Sp.PD (KAI).

2. Prof. Dr. Yoex Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc.

3. Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.

4. Prof. Kuntoro, dr., MPH., Dr.PIL

5. Prof. Dr. Suroto, dr.,SpS(K).

6. Dr. F.M. Judayana, dr., Sp.PK(K).

7. Dr. I Ketut Sudiana, Drs.,M.S.

**Ditetapkan Dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor :3867/JO3/PP/2004
Tanggal:30 Mei 2004**

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan disertasi ini saya awali dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini

Banyak pihak telah ikut membantu terwujudnya disertasi ini sehingga saya sangat berhutang budi. Ungkapan rasa terima kasih yang setulus-tulusnya, sungguh sulit untuk saya sampaikan dengan kata-kata dan semua bantuan serta budi baik tersebut akan tetap saya kenang.

Kepada Prof. Dr. Putu Gede Konthen, dr., Sp PD (KAI), Guru Besar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Promotor saya, saya sampaikan terima kasih atas perhatian, pengertian dan kesabarannya yang telah memberikan petunjuk yang penuh kepastian serta dorongan sejak awal masa studi ini dan juga pada saat-saat sulit yang saya hadapi Bapak telah menunjukkan jalan yang sangat menyejukkan hati saya. Kebaikan budi Bapak akan selalu saya kenang.

Kepada Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc, Guru Besar Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Ko-Promotor I saya, penghargaan yang tulus saya sampaikan atas kesediaan Bapak menjadi pembimbing saya. Bimbingan dan nasehat yang telah diberikan sungguh-sungguh telah memberikan dorongan dan membuka wawasan saya. Ijinkanlah saya menyatakan terimakasih serta kebanggaan saya menjadi bimbingan Bapak

Kepada Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S., Ko-Promotor II saya, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan dorongan yang telah Bapak berikan dengan tekun dan tanpa pamrih kepada saya. Keruhusan Bapak sangat meresap ke dalam hati sanubari saya.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia khususnya Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, saya sampaikan terimakasih atas bantuan finansial yang diberikan melalui Proyek DUE-Iike Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Kepada Prof. Dr. Med. Puruhito, dr., SpB., TKV, Rektor Universitas Airlangga dan Prof. Soedarto, dr., DTMH, PhD, Rektor Universitas Airlangga terdahulu, saya menghaturkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Program Pascasarjana di Universitas Airlangga

Kepada Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., SpP(K), Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Soedjono Tirtowidardjo, dr., SpTHT(K), Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga terdahulu, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama saya menempuh pendidikan ini

Kepada Prof. Dr. Mandojo Rukmo, drg., M.Sc., SpKG, Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran S3 Program Pascasarjana Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Juliatu Hood A., dr., M.S., SpPA(K), FIAC, Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran S3 Program Pascasarjana Universitas Airlangga terdahulu, saya

mengucapkan terima kasih atas segala petunjuk, dorongan dan bimbingan yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan Program Doktor ini.

Kepada Prof. Dr. I Wayan Wita, dr., DSJP, Rektor Universitas Udayana dan Prof. Dr. I Ketut Sukardika, dr., DSMK., Rektor Universitas Udayana terdahulu saya sampaikan terima kasih atas izin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Program Pascasarjana di Universitas Airlangga

Kepada Prof. I Ketut Suata, dr., DSMK., PhD., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, saya sampaikan terima kasih atas dorongan dan bantuannya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Kepada Prof. Dr. Julian Hood A, dr., M.S., SpPA(K), FLAC., konsultan ahli Patologi Anatomi dan imunohistokimia saya mengucapkan terimakasih atas bimbingan dan petunjuk-petunjuk yang telah diberikan.

Kepada Prof. Dr. Aboc Amar Joesoef, dr., SpS(K), Guru Besar dan Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Saraf pada FK UNAIR, konsultan ahli di bidang Ilmu Penyakit Saraf, saya mengucapkan terimakasih atas perhatian, dorongan dan bantuan jurnal/buku yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan ini.

Kepada Prof. Kuntoro, dr., MPH, DrPH, selaku dosen dengan kesihukan Bapak yang sangat padat telah dengan sabar memberikan bimbingan, saran dan petunjuk yang sangat berharga khusus dalam bidang metodologi penelitian dan analisis statistik sehingga disertasi ini dapat diselesaikan, saya mengucapkan terimakasih yang setinggi-tingginya

Kepada Prof. Putu Sutisna, dr., DTMH, Guru Besar pada Laboratorium Parasitologi FK UNUD; dan juga kepada Prof. Akira Ito, PhD., D.M.Sci, Guru Besar Laboratorium Parasitologi Asahikawa University, terimakasih saya ucapkan atas waktu dan ketulusan hati Bapak dalam membimbing saya melakukan teknik menetasakan telur cacing Pita menjadi onkosfer secara invitro.

Kepada Prof. (Emeritus) Sri S. Margono, dr., Guru Besar Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Prof.Dr. I Nyoman Sadra Dharmawan, drh., M.S., Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Hewan UNUD, saya mengucapkan terimakasih atas dorongan dan bantuannya selama saya mengikuti pendidikan ini

Para pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya. Prof.H Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.; Prof. H. Eddy Pranowo Soedibjo, dr., MPH (Alm); Prof. Dr.H.J Glinka SVD; Prof. Dr Koento Wibisono; Prof. Soetandyo Wignyosoebroto, MPA; H Fuad Amsyari, dr., MPH., PhD; Prof. Dr. Sarmanu, drh.,M.S; Prof.Dr.A. Zainudin, Apt.; Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S; Siti Pariant, dr., M.S.,PhD; Dr.F.M Judayana dr.,SpPK(K); Dr.L Dyson, Drs Ma; Dr. Ketut Sudiana, drs., M.S ; Prof Kuntoro, dr., MPH, DrPH; Widodo J Pudjirahardjo, dr., M.S., MPH., DrPH, Prof. Dr. P.G.Konthen,dr., SpPD(KA), Prof. Dr Yoes Prijama Dachlan, dr.,M.Sc.; Prof.Dr Indro Handoyo, dr., SpPK(K); Prof. Rahmat Santoso, dr.,SpPA; Prof. Soedarto, dr.,DTMH, PhD, saya mengucapkan

terimakasih atas bekal ilmu pengetahuan yang telah diberikan sangat berguna bagi pelaksanaan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Para pembimbing serta penguji mulai dari ujian kualifikasi, ujian proposal penelitian, penilaian naskah disertasi, ujian disertasi tahap I (Tertutup) : Prof. Dr. Putu Gede Konthen, dr., SpPD(KAI); Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc ; Prof.Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.; Prof. Dr. Aboe Amar Joesoef, dr., SpS(K); Prof Kuntoro, dr., MPH., DrPH.; Prof. Soedarto, dr., DTMH, PhD. ; Prof.H Eddy Pranowo Soedibjo,dr ,MPH (Alm); Prof.Dr. Indro Handoyo, dr., SpPK(K); Dr J. Palilingan ,dr.,SpP.; A.A. Gde Putra, drh.,MSc., PhD.,SH.; Prof. Dr. Julia Hood A, dr., M.S.,SpPA(K), FIAC.; Prof.Dr. Suroto, SpS(K); Dr.F.M Judayana dr ,SpPK(K); Dr.Ketut Sudiana, drs ,M.S., saya mengucapkan terimakasih atas segala asupan dan perbaikan untuk penyempurnaan disertasi ini.

Kepada Dr. I Ketut Sudiana, drs, M.S., saya mengucapkan terimakasih atas bimbingan, masukan dan dorongan semangat yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan ini

Kepada Dr. Thomas Pentury, Ir, MS., Doktor bidang biostatistik alumni Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Dr Sudarti, dra., MKes., Doktor bidang Ilmu Kedokteran alumni Program Pascasarjana Universitas Airlangga dan Bapak Abdul Cholik. di Lab. Komputasi Statistik Fakultas MIPA Institut Teknologi Surabaya. saya mengucapkan terimakasih atas masukan dan waktu yang telah diluangkan sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Kepada I Gusti Lanang M. Rudiartha, dr.,MHA., Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan dan bantuannya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Kepala Laboratorium SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya Prof . Dr. Aboc Amar Joesoef, dr.,SpS (K), beserta mantan para Guru dan teman sejawat ketika saya mengikuti pendidikan spesialis di bidang Ilmu Penyakit Saraf, saya mengucapkan terimakasih atas perhatian dan dorongan yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan ini

Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Saraf FK UNUD-RSUP Denpasar I Wayan Kondra, dr., SpS(K) dan Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Saraf terdahulu Prof J.G.N.G. Ngoerah, dr , SpS(K) (Alm) beserta mantan para guru ketika saya mengikuti pendidikan pendahuluan yaitu . A.A.B.N. Ngurah Nuartha, dr.,SpS(K) dan D.P.G Purwa Samatra, dr.,SpS(K) saya mengucapkan terimakasih atas perhatian dan bimbingan yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan pendahuluan

Kepada A.A. Gde Putra, drh.,M.Sc., PhD.,SH Kepala Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional Wilayah VI Denpasar, saya ucapkan terimakasih yang setinggi-tingginya karena telah memberikan ijin dan penyediaan fasilitas serta masukan-masukan dalam penelitian yang saya lakukan.

Kepada I Ketut Mastra, drh , Deputi Manajer Parasitologi BPPV Regional VI Denpasar beserta staf, Wayan Wetta, drs : I Ketut Ardioga, saya

sampaikan terimakasih atas waktu serta bantuannya yang telah diberikan sehingga penelitian ini bisa diwujudkan.

Kepada Budi Antono, drh., Deputi Manajer Patologi Teknis BPPV Regional Wilayah V) beserta staf, I Wayan Berati, drs., I Wayan Sudiarika, I Wayan Sudira, saya sampaikan terimakasih atas waktu serta bantuannya yang telah diberikan sehingga penelitian ini bisa diwujudkan

Kepada Ekaana, Mayun, Nyoman Widana, Putu Orbana, staf BPPV Regional Wilayah VI saya sampaikan terima kasih atas waktu serta bantuannya yang telah diberikan sehingga penelitian ini bisa diwujudkan.

Kepada Kepala Dinas Peternakan Kabupaten Jayawijaya, dan Made Putra, drh., Kepala Sub Dinas Kesehatan Hewan/Klinik Hewan Dinas Peternakan Kabupaten Jayawijaya beserta staf saya sampaikan terimakasih atas bantuannya sehingga penelitian ini bisa diwujudkan.

Kepada Ida Bagus Komang Soma Hari Wijaya, drh., Kepala Karantina Hewan Pelabuhan Udara Sentani Jayapura saya sampaikan terimakasih atas bantuannya sehingga penelitian ini bisa diwujudkan.

Kepada Molin Yudiyasa dr., Kepala Dinas Kesehatan Propinsi Bali, Pustaka, dr., Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Buleleng, A.A.Oka Sulaksmi, dr., Kasub P2MI. Kesehatan Kabupaten Buleleng, serta staf Sri Yadhya, saya ucapkan terimakasih atas kesempatan dan kerjasamanya yang baik dalam pencarian kasus taeniasis.

Kepada kepala Puskesmas Kecamatan Banjar Kabupaten Buleleng, beserta staf, kepala Puskesmas Kubutambahan I Kabupaten Buleleng Sri

Nami Dewi, dr., beserta staf, Kepala Puskesmas Kubutambahan II Kabupaten Buleleng . Made Suadi Arka, dr., beserta staf saya ucapkan terimakasih atas kerjasamanya yang baik dalam pencarian cacing pita pada kasus taeniasis.

Kepada Toni Wandra dr, M.Kes , Ditjen PPM & PL Depkes & Kessos R.I saya ucapkan terimakasih atas kerjasamanya yang baik dalam pencarian cacing pita pada penderita taeniasis di Desa Ketewel untuk penelitian pendahuluan

Kepada Prof. Dewa Putu Widjana, dr.. Kepala Laboratorium Parasitologi FK UNUD beserta staf I Nengah Kapti, dr ; Ni Luh Ariwati, dr.; Made Sudarmaja, dr.; saya mengucapkan terimakasih atas dorongan dan bantuanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Kepada Moestikaningsih, dr, SpPA(K), Kepala Laboratorium Patologi Anatomi pada FK UNUD, beserta Ketut Mulyadi, dr, SpPA(K), A.A. Susrami, dr.,SpPA, Herman Saputra, dr.,SpPA saya sampaikan terimakasih atas masukan yang telah diberikan.

Kepada Wayan Kondra, dr,SpS(K), Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Saraf pada FK UNUD dan seluruh Staf Laboratorium Ilmu Penyakit Saraf, A.A.B.N. Nuartha, dr, SpS(K).. D.P.G Purwa Samatra, dr., SpS(K) ; Made Oka Adnyana, dr., SpS ; I G N Budiarsa, dr ,SpS . I G N. Puma Putra, dr., SpS.; Thomas Eko Purwata, dr , SpS., Anna Maritha G dr , SpS ; A A A Laksmidewi,dr , SpS., saya sampaikan terima kasih atas masukan yang telah diberikan dan kesediaan Anda untuk membebaskan saya dari tugas di

Laboratorium serta kesediaan Anda untuk mengambil alih tugas tersebut selama saya mengikuti pendidikan

Kepada teman seangkatan S3 tahun 1999/2000 Program Pascasarjana Universitas Airlangga : Dr. Maryono, drs.,Dipl.,RSL.; Dr. Joewono Soerono, dr.,Sp.PD.,MSc.; Dr. David Sontani Perdanakusuma,dr.,SpBP.; Dr. Bambang Guruh Irianto,Ir.,A.I.M.,M.M.; Dr. Sudarti,dra.,M.Kes.; Achmad Rudiansjah, drs., M.Sc.; Anwar Sanusi, BSc., drs.,M.Kes.; Arti Lukitasari, dr.,SpM.; Asih Kuswardani, dra.,M.Pd.; Dasrul,drh.,M.Si.; Peter Agus, drg.,Sp.BM.; Retty Ratnawati,dr.,MSc.; Ririh Yudhaastuti,drh.,M.Sc.; Soedjoko Hartadhi,dr.,MS.;Sunaryo Hardjowijoto,dr.,Sp.B.,Sp.U.; Suwarno,drh.,M.Si.; Tahan Parsarnan Hutapea,dr.,Sp.P.,MARS; Timbul Supodo, SKM.,M.Kes.; Tinny Endang Hemowati, dr.,Sp.PK.; Titiek Bernyanti,drg.,M.Kes.; Usman Mulyadi, drs.,M.Kes.; Adnil Edwin Nurdin, dr.,Sp.KJ.; Asman Manaf,dr.,SpPD.,KF.; Azarya Aziz,dr.; Ellyza Nasrul, dr.,Sp.PK(K); Eryati Darwin,dr.; Hafni Bachtiar, dr.,MPH.; Isnindiah Koemiati,drg.; Nasrul Zubir,dr.,SpPD.; Masrul, dr.,M.Sc.; Rismawati Yaswir, dr.,SpPK(K); Rusdan Djamil,dr.,M.Sc.; Sofina Rusda, dr.,CERT.Med.Sc.; Suhasyril Z.A., dr., NPH; Yanwirasti,dr.; atas kerja sama yang sangat baik dalam mengikuti perkuliahan dan saling memberi semangat.

Kepada Ibunda Jero Wiraga (Alm) dan Ayahnda A.A Ngurah Yudana terimalah penghargaan ananda, karena telah memberikan dorongan serta doa yang tulus untuk menghadapi kehidupan ini dengan tabah. Kepada Ibu mertua Ida Ayu Made Seni dan Bapak mertua Ida Bagus Putu Danu

(Alm) ananda sampaikan terimakasih dan penghargaan atas segala dukungan dan doa restu selama saya mengikuti pendidikan ini.

Kepada semua anak tercinta, Ida Ayu Sri Wisayanti dan Ida Bagus Putra Pramana, serta suami tercinta Ida Bagus Gede Udiyana, SE,MSi, Ak, yang dengan penuh pengertian serta pengorbanan telah memberikan saya kesempatan untuk lebih berkonsentrasi menyelesaikan disertasi ini, saya sampaikan terimakasih dan penghargaan dari lubuk hati yang paling dalam.

Kepada semua saudara saya tercinta dan semua adik ipar beserta keluarga, saya mengucapkan terimakasih atas dorongan dan doa restunya sehingga saya dapat mengikuti pendidikan ini dengan baik.

Kepada penderita tagniasis yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu saya sampaikan terimakasih yang setinggi-tingginya karena secara sukarela telah memberikan cacing pitanya untuk penelitian ini.

Kepada semua binatang coba saya mohon maaf, dan terimakasih yang tidak terhingga saya sampaikan. Segala pengorbanan yang telah diberikan akan sangat bermartabat bagi kami semua.

Kepada semua pihak yang mungkin terlupakan, dengan kerendahan hati, saya sampaikan banyak terimakasih.

Semoga Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan kurnia dan Rahmat-Nya kepada semua yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyelesaian disertasi ini.

RINGKASAN
RESPONS IMUN
NEUROSISTISERKOSIS AKTIF DAN INAKTIF
BERDASARKAN POLA LIMFOSIT SUBSET TH1 DAN TH2
(PENELITIAN OBSERVASIONAL ANALITIK PADA BABI)

A.A. Raka Sudewi

Neurosistiserkosis (NSS) merupakan penyakit infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh bentuk larva sistiserkus dari parasit cacing pita *Taenia solium* (*T. solium*) (Wadia,1996). NSS dapat menimbulkan kematian dan angka kesakitan yang tinggi, dan NSS diperkirakan sebagai penyebab utama penyakit di bidang neurologi di beberapa negara berkembang dimana infeksi ini endemis. Meskipun penyebab NSS sudah diketahui dengan pasti namun beberapa aspek dari penyakit ini masih belum jelas, salah satu adalah aspek imunopatogenesis pada NSS aktif dan NSS inaktif.

Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif yang mempunyai implikasi pada pengembangan diagnosis dan imunoterapi. Penelitian ini merupakan penelitian *observational cross sectional analytic design* pada babi. Sampel diambil secara *purposive sampling* yaitu berupa NSS aktif dan NSS inaktif yang memenuhi kriteria secara makroskopis dan mikroskopis. Kriteria NSS aktif dan NSS inaktif didasarkan pada perpaduan kriteria yang dikemukakan oleh Carpio A (1994) dan Aluja (1999). Sampel penelitian diperoleh melalui dua cara yaitu. kista pada otak yang dibuat melalui percobaan dan kista pada otak diperoleh dari

babu yang terinfeksi secara alamiah. Variabel tergantung adalah limfosit penghasil IFN- γ , limfosit penghasil IL-10 yang diperiksa dengan pengecatan imunohistokimia, eosinofil, astrosit dan mikroglia diperiksa dengan pengecatan hematoxilin eosin. Ke lima variabel tersebut diperiksa secara lokal pada jaringan NSS aktif, NSS inaktif dan otak babi normal sebagai kontrol. Hal ini dilakukan oleh karena respons imun lokal lebih mencerminkan perubahan biologis yang terjadi di daerah yang mengalami jejas.

Analisis data dilakukan secara multivariat dengan uji statistik pada taraf kemaknaan adalah sebesar 0,05. Beberapa uji yang dilakukan meliputi: uji keajegan untuk menguji konsistensi hasil pengamatan peneliti dengan pengamat terhadap variabel penelitian; Uji normal distribusi sebagai prasyarat sebelum dilakukan analisis statistik, Uji beda Manova dilakukan atas pengamatan variabel tergantung yang berkonsep multivariat dan analisis diskriminan digunakan untuk mendapatkan variabel pembeda respons imun sebagai variabel yang mempunyai kontribusi kuat terhadap proses modulasi respons imun NSS aktif dan NSS inaktif. Atas dasar variabel hasil analisis diskriminan, maka digambarkan pola yang akan digunakan untuk mengungkap imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif.

Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan modulasi respons imun yang bermakna antara NSS aktif dan NSS inaktif. Pada NSS aktif dan NSS inaktif terjadi peningkatan kontribusi fungsi modulasi respons imun pada limfosit penghasil IL-10 dan limfosit penghasil IFN- γ secara bersamaan.

Pada NSS aktif tampak adanya peningkatan yang bermakna pada persentase jumlah limfosit penghasil IL-10 yang menunjukkan aktivitas limfosit subset Th2, sedangkan pada NSS inaktif terjadi peningkatan yang bermakna pada persentase limfosit penghasil IFN- γ yang menunjukkan aktivitas limfosit subset Th1. Ada perbedaan persentase jumlah eosinofil antara NSS aktif dan NSS inaktif, persentase jumlah eosinofil pada NSS aktif lebih dominan dibandingkan dengan NSS inaktif. Pada NSS aktif persentase jumlah astrosit dan mikroglia tidak berbeda secara bermakna, tetapi pada NSS inaktif tampak adanya perbedaan yang bermakna pada astrosit antara kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol. Peningkatan yang bermakna dari astrosit pada NSS inaktif menunjukkan astrosit berperan penting untuk degenerasi parasit pada NSS aktif menjadi NSS inaktif. Hasil analisis diskriminan mendapatkan tiga diskriminator yaitu limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil dan limfosit penghasil IL-10. Berdasarkan hasil klasifikasi anggota dengan menggunakan fungsi diskriminan maka didapatkan hasil klasifikasi anggota ke dalam kelompok dengan ketepatan 100%.

Dari hasil penelitian ini dapat dilakukan intervensi terhadap perubahan dari NSS aktif ke NSS inaktif dengan pemberian antagonis IFN- γ dan agonis IL-10.

SUMMARY

ACTIVE AND INACTIVE NEUROCYSTICERCOSIS IMMUNE RESPONSE BASED ON THE PATTERN OF LYMPHOCYTE SUBSET TH1 AND TH2 (AN OBSERVATIONAL ANALYTIC STUDY IN SWINE)

AA Raka Sudewi

Neurocysticercosis (NCC) is an infectious disease of the central nervous system (CNS) that results cysticercal form of the larvae of the parasite *Taenia solium* (*T. solium*) (Wadia, 1996). NCC may be fatal and produces a high morbidity rate. It is considered as the primary cause of neurological disease in several developing countries where the infection is endemic. Although the cause of NCC had been well recognized, some aspects of the disease remains unclear. One of these is the immunopathogenesis of active and inactive NCC

This study was aimed to disclose the immunopathogenesis of active and inactive NCC required for diagnosis and immunotherapy development. This was an observational cross sectional analytic design in swine. Samples were taken using purposive sampling, presenting as active and inactive NCC that met macroscopic as well as microscopic criteria. The active and inactive NCC criteria were based on combined criteria suggested by Carpio A (1994) and Aluja (1999). Samples were obtained from two sources, i.e., cysts in brain obtained from laboratory experiment and those from naturally-infected

swine. The dependent variable was IL-10 and IFN- γ -producing lymphocytes which were examined using immunohistochemical staining: eosinophil, astrocyte, and microglia, which were observed using hematoxylin eosin staining. The five variables were examined locally in active NCC, inactive NCC, and normal porcine brain as control. This was undertaken due to the reason that local immune response reflects biological changes occurred in injured area

Data analysis was undertaken multivariately using statistical test with significance level of 0.05. The tests used in this study were validity test to test the consistence of the results of observation to studied variables; normal distribution test as requirement to undertake statistical analysis; Manova differential test, which was done to the result of dependent variable that used multivariate concept; and discriminant analysis to obtain discriminant variable of immune response that had the highest contribution to the biological process of immunity modulation. Based on the variables resulted from discriminant test, the author described the pattern that would be used to disclose the immunopathogenesis of active and inactive NCC.

Results of statistical test revealed significant difference in immune response modulation between active and inactive NCC. In active and inactive NCC, there was a simultaneous increase in the contribution of immune response modulation function in IL-10 as well as IFN- γ producing lymphocyte. In active NCC IL-10 producing lymphocyte was more predominant, that reflecting the activity of Th2 subset lymphocyte. In

contrast, in inactive NCC, IFN- γ -producing lymphocyte was more predominant, that reflecting the activity of Th1 subset lymphocyte. There was a difference in the percentage of eosinophil count between active and inactive NCC, in which the percentage in active NCC was more predominant. In active NCC, the percentage of astrocyte and microglial count were not significantly different. However, in inactive NCC significant difference was found in astrocyte between active and inactive NCC and control. Astrocyte significant increase in inactive NCC indicating astrocyte important role in the occurrence of parasite degeneration from active NCC to inactive NCC. Results of discriminant analysis revealed three discriminators, i.e., IFN- γ producing lymphocyte, eosinophyl, and IL-10 producing lymphocyte. The classification of the subjects using discriminant function had successfully assigned the subjects into the respective groups with 100% precision.

Based on the results of this study, it is apparent that an intervention can be undertaken to the change from active to inactive NCC by providing IFN- γ antagonist and IL-10 agonist.

ABSTRACT

**ACTIVE AND INACTIVE NEUROCYSTICERCOSIS
IMMUNE RESPONSE BASED ON THE PATTERN OF
LYMPHOCYTE SUBSETS TH1 AND TH2
(AN OBSERVATIONAL ANALYTIC STUDY IN SWINE)**

AA Raka Sudewi

This study was aimed to disclose active and inactive neurocysticercosis (NCC) based on the pattern of lymphocyte subsets Th1 and Th2. The change of immune response in hosts is related to parasite viability, which plays an important role in the pathogenesis of NCC.

This was an observational cross sectional analytic design in swine. Samples were taken using purposive sampling, i.e., active and inactive NCC that met macroscopic as well as microscopic criteria. These criteria were based on combined criteria suggested by Carpio A (1994) and Aluja (1999). The dependent variable was IL-10 and IFN- γ -producing lymphocytes which were examined using immunohistochemical staining; eosinophil, astrocyte, and microglia, which were observed using hematoxylin eosin staining. The five variables were examined locally in active NCC, inactive NCC, and normal porcine brain as control. This was undertaken due to the reason that local immune response reflects biological changes occurred in injured area.

Data analysis was undergone multivariately with statistical test at significance level of 0,05. Results of statistical test revealed significant difference in immune response modulation between active and inactive NCC in all five variables, except microglia. In active and inactive NCC, there was a simultaneous increase in the contribution of immune response modulation function in IL-10 as well as IFN- γ producing lymphocytes. In active NCC the contribution of immune response modulation function in IL-10 producing lymphocyte was more predominant, that reflecting the activity of Th2 subset lymphocyte, while, conversely, in inactive NCC the contribution of immune response modulation function in IFN- γ producing lymphocyte was more predominant, that reflecting the activity of Th1 subset lymphocyte. Astrocyte significant increase in inactive NCC indicating astrocyte important role in the occurrence of parasite degeneration from active to inactive NCC. Results of discriminant analysis revealed three discriminators, i.e., IFN- γ producing lymphocyte, eosinophil, and IL-10 producing lymphocyte. The classification of the subjects using discriminant function had successfully assigned the subjects into respective groups with 100% precision.

Keywords: immunopathogenesis, active and inactive neurocysticercosis, immune response modulation.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan.....	I
Sampul Dalam	II
Prasyarat Gelar.....	III
Persetujuan.....	IV
Penetapan Panitia.....	V
Ucapan terima kasih.....	VI
Ringkasan.....	XVI
Summary	XIX
Abstract.....	XXII
DAFTAR ISI.....	XXIII
DAFTAR TABEL.....	XXVI
DAFTAR GAMBAR	XXVII
DAFTAR LAMPIRAN.....	XXVIII
DAFTAR SINGKATAN.....	XXIX

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus.....	8

1.4	Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1	Sumbangan teoritis pada keilmuan.....	8
1.4.2	Sumbangan praktis.....	8
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA		
2.1	Segi Parasitologi	10
2.1.1	Morfologi.....	10
2.1.2	Siklus hidup dan penularannya.....	12
2.1.3	Molekul parasit yang memodulasi respons inang	14
2.2	Neurosistiserkosis.....	16
2.2.1	Batasan Neurosistiserkosis.....	16
2.2.2	Epidemiologi.....	17
2.2.3	NSS aktif dan NSS inaktif.....	21
2.2.4	Patogenesis NSS	23
2.2.5	Histopatologi	25
2.2.6	Segi klinis.....	29
2.3	Respons Imun.....	36
2.3.1	Respons imun terhadap infeksi.....	36
2.3.2	Respons imun pada infeksi SSP.....	39
2.3.3	Beberapa komponen yang berperan pada respons Imun NSS	42
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS		
3.1	Kerangka Konseptual	56
3.2	Hipotesis	60
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian.....	61
4.2	Sampel Penelitian.....	61
4.2.1	Sampel penelitian	61
4.2.2	Metode pengambilan sampel.....	61
4.2.3	Besar sampel.....	62
4.2.4	Kriteria sampel NSS aktif dan NSS inaktif.....	63
4.3	Variabel Penelitian.....	63
4.3.1	Variabel bebas.....	64
4.3.2	Variabel tergantung	64
4.3.3	Definisi operasional variabel	64
4.4	Tempat dan Waktu Penelitian.....	65
4.4.1	Tempat penelitian.....	65

4.4.2 Waktu penelitian.....	66
4.5 Prosedur Penelitian.....	66
4.5.1 Penelitian percobaan membuat NSS aktif dan NSS inaktif.....	66
4.5.2 Pengambilan sampel pada hati terinfeksi secara alamiah...	68
4.6 Analisis Data	69
4.6.1 Uji keajegan.....	69
4.6.2 Uji normal distribusi	69
4.6.3 Uji manova	70
4.6.4 Analisis diskriminan.....	70
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS	
5.1 Hasil Penelitian.....	72
5.1.1 Unit analisis penelitian	72
5.1.2 Deskripsi data penelitian	72
5.2 Analisis Hasil Penelitian	74
5.2.1 Uji keajegan.....	74
5.2.2 Uji normal distribusi IL-10, IFN γ , Eosinofil, Astrosit dan Mikrogli.....	78
5.2.3 Uji beda antar kelompok	79
5.2.4 Analisis diskriminan.....	84
5.2.5 Pola respons imun.....	85
5.2.6 Fungsi diskriminan.....	86
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Pembahasan	94
6.2 Temuan Baru.....	108
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	109
7.2 Saran.....	110
DAFTAR PUSTAKA.....	111

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Molekul parasit <i>Taenia metastesoda</i> yang mengganggu respons hospes.....	15
Tabel 2.2 Kriteria diagnostik pada penderita sistiserkosis	22
Tabel 2.3 Tingkat kepastian diagnosis penderita sistiserkosis.....	23
Tabel 5.1 Deskripsi data NSS aktif	73
Tabel 5.2 Deskripsi data NSS inaktif	73
Tabel 5.3 Deskripsi data kelompok kontrol	74
Tabel 5.4 Hasil uji keajegan pada kelompok NSS aktif	75
Tabel 5.5 Hasil uji keajegan pada kelompok NSS inaktif.....	76
Tabel 5.6 Hasil uji keajegan pada kelompok kontrol.....	77
Tabel 5.7 Deskripsi data pengamatan oleh peneliti.....	78
Tabel 5.8 Hasil uji normalitas distribusi data peneliti.....	79
Tabel 5.9 Hasil uji beda kelompok NSS aktif dan kontrol.....	80
Tabel 5.10 Hasil uji beda kelompok NSS inaktif dan kontrol.....	81
Tabel 5.11 Hasil uji beda kelompok NSS aktif dan NSS inaktif.....	82
Tabel 5.12 Hasil uji beda antara kelompok NSS aktif, inaktif dan kontrol.....	83
Tabel 5.13 Variabel yang merupakan model diskriminan sesudah <i>step 3</i>	84
Tabel 5.14 Hasil diskriminan NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol untuk membuat pola respons imun	85
Tabel 5.15 Koefisien Canonical Discriminant Function.....	86
Tabel 5.16 Klasifikasi anggota kelompok berdasarkan fungsi diskriminan	87

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 . Siklus Hidup <i>Taenia solium</i>	13
Gambar 2.2 . Daerah endemik taeniasis / sistiserkosis di Indonesia...	18
Gambar 4.1 Cacing pita <i>Taenia solium</i>	120
Gambar 4.2 . Percabangan uterus gravid cacing pita <i>Taenia solium</i> ...	121
Gambar 4.3 . Proses penetasan onkosfer <i>Taenia solium</i> invitro.....	123
Gambar 4.4 . Purifikasi onkosfer <i>Taenia solium</i> dengan percotti	124
Gambar 5.1 . Grafik rerata limfosit penghasil IL-10, IFN γ , eosinofil, astro sit mikroglia	84
Gambar 5.2 : Grafik pola respons imun NSS aktif, inaktif dan kontrol.....	86
Gambar 5.3 : Neurosistiserkosis aktif dengan pewarnaan HE.	89
Gambar 5.4 : Skoleks pada neurosistiserkosis aktif.....	89
Gambar 5.5 : Neurosistiserkosis inaktif.	90
Gambar 5.6 : Kait pada neurosistiserkosis inaktif.	90
Gambar 5.7 : Limfosit penghasil IL-10 pada neurosistiserkosis aktif	91
Gambar 5.8 : Limfosit penghasil IFN- γ pada neurosistiserkosis aktif,	91
Gambar 5.9 : Limfosit penghasil IL-10 pada neurosistiserkosis inaktif.....	92
Gambar 5.10 : Limfosit penghasil IFN- γ pada neurosistiserkosis inaktif	92
Gambar 5.11 . Otak babi normal (kontrol) dengan pewarnaan imunohistokimia	93
Gambar 5.12 : Otak babi normal (kontrol) dengan pewarnaan imunohistokimia	93

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Perhitungan jumlah sampel masing-masing kelompok... 119
Lampiran 2	Koleksi cacing pita 120
Lampiran 3	Identifikasi cacing pita..... 121
Lampiran 4	Teknik penetasan onkosfer invitro..... 122
Lampiran 5	Cara melakukan purifikasi onkosfer 124
Lampiran 6	Tahapan melakukan inokulasi onkosfer ke intrakranial . 125
Lampiran 7	Tahapan pewarnaan H&K..... 126
Lampiran 8	Monoclonal antibody dan antibody diluent..... 127
Lampiran 9	Tahapan pewarnaan hematoksilin eosin..... 128
Lampiran 10	Data hasil pemeriksaan peneliti... .. 130
Lampiran 11	Data hasil pemeriksaan pengamat 131
Lampiran 12	Uji keajegan 132
Lampiran 13	Uji normalitas distribusi 138
Lampiran 14	Uji beda..... 139
Lampiran 15	Analisis diskriminan..... 148
Lampiran 16	Surat keterangan dari Dinas Peternakan Kabupaten Jayawijaya, Wamena- Papua 160

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	:	antibody dependent cell mediated cytotoxicity
APC	:	antigen presenting cell
BBB	:	blood brain barrier
bFGF	:	basic fibroblast growth factor
C	:	complement
CDC	:	central disease control
CD4	:	cluster of differentiation (juga CD2, CD3, CD8)
CMI	:	cell mediated immunity
CSF	:	cairan serebrospinal
CT	:	computed tomography
DTH	:	delayed type hypersensitivity
ECP	:	eosinophil cationic protein
EAE	:	experimental allergic encephalomyelitis
EAF	:	eosinophil activating factor
EITB	:	electroimmunotransfer blot
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay
EPO	:	eosinophil peroxidase
ESP	:	eosinophil stimulation promotor
FGF-2	:	fibroblast growth factor-2
GDNF	:	glial-cell-line-derived neurotrophic factor
GM-CSF	:	granulocyte macrophage-colony stimulation factor
HE	:	hematoxillin eosin
H₂O₂	:	hydrogen peroxide
ICAM 1	:	intercelluler adhesion molecul
IFN-γ	:	interferon-gamma
IgE	:	immunoglobulin E (juga Ig G1, IgG2, IgG3)
IHK	:	immunohistokimia
IL-3	:	interleukin-3 (juga IL-4, IL-5, IL-10)

MAF	:	macrophage inhibitory factor
MBP	:	major basic protein
Manova	:	multivariate analysis of variance
MgSO₄	:	magnesium sulfat
MIF	:	migration inhibitory factor
Mik/mak	:	mikroglia/makrofag
MHC I	:	major histocompatibility complex (juga MHC II)
MRI	:	magnetic resonance imaging
NaCl	:	natrium chlorite
NGF	:	nerve growth factor
NK	:	natural killer
NSS	:	neurosisiserkosis
OCT	:	optimal compound cutting temperature
PAF	:	platelet activating factor
PBS	:	phosfat buffer saline
PGE₂	:	prostaglandin E₂
PMN	:	polimorfonuklear
SDS-PAGE	:	sodium dodecyl sulfate-plyacrylamide gel electrophoresis
SSP	:	sistemsarafpusat
Th1	:	T helper1 (juga Th2)
TNF	:	tumor necrosis factor
<i>T. solium</i>	:	<i>Taenia solium</i> (juga <i>T. saginata</i>)
VEGF	:	vascular endothelial growth factor
WHO	:	World Health Organisation

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neurosistiserkosis (NSS) merupakan penyakit infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh bentuk larva sistiserkus dari parasit cacing pita *Taenia solium* (*T. solium*) (Wadia,1996). Sistiserkosis yang disebabkan oleh larva cacing pita *T. solium* yang disebut sebagai sistiserkosis solium dapat pula mengenai organ selain SSP seperti pada - jantung, paru, hati, mata, ginjal, lidah dan otot di bawah kulit. Masalah yang serius timbul jika sistiserkosis solium berada di dalam SSP yang dikenal sebagai NSS, karena dapat menimbulkan kematian dan angka kesakitan yang tinggi dengan berbagai gejala neurologi seperti: epilepsi, migrain, arahnoiditis, komplikasi serebrovaskuler, hidrocefalus, dimensia, gangguan penglihatan dan tekanan intrakranial meningkat (Barinagarmentaria, 1989; CDC,1993; Cantu,1996; Roman, 2000). NSS diperkirakan sebagai penyebab utama penyakit di bidang neurologi di beberapa negara berkembang dimana infeksi ini endemis (Bhaskaran,1973; Simanjuntak,1997; White,1997a). Namun sampai saat ini mekanisme patogenesis pada kasus NSS masih belum jelas.

Beberapa kriteria atau klasifikasi untuk diagnosis NSS telah diajukan oleh para pakar di bidang penyakit tersebut. Hal ini disebabkan diagnosis NSS sulit ditegakkan karena parasit berada di dalam jaringan otak sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan biopsi otak pada setiap penderita. Hal yang sama karena bentuk parasit yang pleomorphism, gejala klinis, radiologis dan



pemeriksaan imunologis yang tidak spesifik sering menimbulkan kesulitan untuk mendiagnosis NSS (Del Brutto, 1996). Carpio A (1994) melakukan klasifikasi NSS berdasarkan atas viabilitas parasit pada NSS, yaitu NSS aktif dan NSS inaktif. NSS aktif adalah suatu kejadian yang ditandai oleh adanya kista dengan parasit yang masih hidup dan pada NSS inaktif ditandai oleh adanya kista dengan parasit yang tidak aktif atau mati. Klasifikasi ini mempunyai arti yang penting di bidang klinis neurologis karena perbedaan aktivitas parasit pada kedua bentuk ini berperan penting di dalam menentukan gejala klinis dan penanganan NSS (Cameron, 1991). Meskipun penyebab NSS sudah diketahui dengan pasti namun beberapa aspek tentang penyakit ini masih belum jelas, salah satu adalah aspek imunopatogenesis pada NSS aktif dan NSS inaktif. Hal ini disebabkan oleh karena terjadi interaksi yang kompleks antara parasit dan perubahan respons imun hospes pada NSS (Carpio A, 1994; Sotelo J, 2004). Oleh karena itu penelitian ini berupaya untuk mengungkap mekanisme imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif yang mempunyai implikasi pada pengembangan diagnosis dan imunoterapi pada NSS aktif dan NSS inaktif.

Sampai saat ini hasil penelitian yang dilaporkan menunjukkan belum ada kesesuaian pendapat mengenai respons imun pada NSS. Sementara Restrepo (1998) melakukan analisis terhadap kerusakan imun beberapa pasien NSS yang dikraniotomi, ditemukan respons pada SSP terhadap parasit ini lebih menyerupai respons Th1 dibandingkan Th2. Menurut White AC (1997b), pada parasit yang hidup dihubungkan dengan sitokin Th2 dan supresi respons Th1 hospes dan parasit yang mati dihubungkan dengan respons inflamasi granulomatus. Data dari gambaran biopsi sistiserkus yang degenerasi dihubungkan dengan IL-12,

IFN- γ dan IL-6. Grewal (2000) pada penelitiannya menggunakan telur *T. solium* yang diinfeksi pada babi percobaan menyimpulkan bahwa pada sistiserkosis mekanisme pertahanan humoral dan seluler memegang peranan pada pertahanan hospes. Escutio (2002) pada studi *case-control* terhadap penderita NSS melaporkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara penderita NSS dan kontrol terhadap sel T spesifik yang dimarka (CD3, CD4, CD8), IL-2, IFN- γ , IL-4 dan IL-10 mRNA yang diisolasi dari *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC). Umumnya mamalia merespon infeksi oleh parasit cacing dengan respons imun bermediasi Th2. Gambaran utamanya adalah respons IgE tinggi, peningkatan kadar eosinofil darah dan granuloma kaya eosinofil serta peningkatan sel mast, khususnya dalam kasus parasit usus (Cofmann, 1999). Infeksi spesies *Taenia* dihubungkan dengan peningkatan imunoglobulin. Infeksi *Taenia crassiceps* pada mencit dihubungkan dengan peningkatan IgG1 dan IgE, gambarnya dihubungkan dengan level sitokin Th2. Pada infeksi *Cestoda* lain, IL-6 memacu produksi IgG1 dan IgE, terjadi peningkatan sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-10. Infeksi pada pasien juga menunjukkan peningkatan imunoglobulin spesifik terutama pada infeksi SSP (White AC, 1997b).

Larva sistiserkus *T. solium* dapat dijumpai di berbagai organ atau jaringan berupa kista yang mengandung cairan (*metasestoda*). Di dalam otak kista bulat dengan diameter biasanya kurang lebih 1 cm atau lebih karena cairan di dalam kista yang bertambah. Kista dikelilingi oleh kapsul yang terdiri dari astrosit dan serat kolagen (Brown, 1979; White AC, 1997b). Secara histopatologis gambaran sistiserkosis solium menunjukkan reaksi inflamasi yang hebat di sekeliling larva setelah 4 – 8 minggu pada babi yang diinfeksi dengan

larva *T. solium* dan responsnya tampak lebih kuat pada minggu ke delapan. Pada minggu ke delapan juga tampak reaksi granulomatus dengan infiltrasi eosinofil secara hebat, makrofag, limfosit, sel plasma disertai reaksi inflamasi (Dykova,1978; Willms, 1980; Molinary,1983 ; Kumar,1991). Berdasarkan tinjauan dari segi klinis, jenis reaksi granuloma merupakan reaksi imunologis seluler yang paling patologis. Reaksi granuloma merupakan bentuk reaksi DTH yang paling penting karena dapat menyebabkan berbagai keadaan patologis pada penyakit yang melibatkan respons imun seluler. Biasanya reaksi ini terjadi karena makrofag tidak mampu menyingkirkan mikroorganisme atau partikel yang ada di dalamnya, sehingga partikel ini menetap. Kadang kala reaksi ini juga terjadi akibat kompleks imun yang persisten. Untuk menginduksi reaksi imun seluler diperankan oleh limfosit subset Th1 bukan subset Th2 (Siti,1996).

SSP terisolasi dari proses imunologis yang secara keseluruhan ditentukan oleh ketuhan suatu sistem penghalang yang dikenal sebagai *blood brain barrier*. Bilamana sistem penghalang itu rusak karena proses radang atau faktor vaskuler tertentu, maka protein plasma dan leukosit dapat memasuki SSP, sehingga radang dan proses imunopatologis dapat berkembang. Sel mikroglia, astrosit dan sel endotel mempunyai kemampuan melakukan reaksi imun berupa fagositosis (Tyor,1997). Respons inflamasi pada otak diawali oleh leukosit yang mengadakan kontak dengan sel endotel, merupakan interaksi kritis yang akan menentukan migrasi leukosit ke dalam SSP. Proses infiltrasi leukosit ke sirkulasi SSP selama inflamasi sangat ditentukan oleh tingkat aktivasi sel endotel dan leukosit pada ekspresi molekul adhesi. Beberapa penelitian menunjukkan ekspresi molekul kelas II pada sel endotel di otak sebagai kemungkinan utama

pada penyajian antigen kepada sel T (CD4) selama proses inflamasi. Beberapa imunogen memangkitkan respons imun seluler melalui CD4+ Th1 dengan bantuan fagosit mononuklear dan CD8+ sel sitotoksik. Imunogen lain pertamanya mungkin menimbulkan respons imun humoral melalui CD4+ sel Th2. Pada neuroinflamasi sitokin diproduksi secara lokal dan sistemik (Fyfe, 1997).

Respons imun banyak diperankan oleh limfosit T dalam hal ini T helper yang terdiri dari subset Th1 dan Th2 (Srik, 1996). Subset Th1 dan Th2 ini didasarkan terutama atas sitokin yang dikeluarkan pada stimulasi dengan imunogen. Sitokin utama yang membedakan kedua subset tersebut adalah IFN- γ , IL-2 dan TNF untuk sel Th1 dan IL-10, IL-4 dan IL-5 untuk Th2. IFN- γ merupakan produk utama sel Th1 yang dapat menghambat sekresi IL-10 dan perkembangan Th2. Sebaliknya IL-10 merupakan sitokin utama Th2 yang dapat menghambat sekresi IFN- γ dan perkembangan Th1. IFN- γ dan IL-10 merupakan sitokin penyeimbang bagi Th1 dan Th2 (Coffman, 1999).

Berdasarkan atas uraian tersebut maka pada penelitian ini dipilih sitokin yang dapat mewakili, yaitu IFN- γ sebagai petanda limfosit subset Th1 dan IL-10 sebagai petanda limfosit subset Th2. Pengamatan dilakukan atas gambaran morfofungsi untuk mengidentifikasi variabel yaitu limfosit penghasil IFN- γ dan IL-10. Untuk memastikan limfosit penghasil sitokin tertentu digunakan antibodi monoklonal spesifik terhadap sitokin yang dimaksud dan berlabel agar tampak pada pemeriksaan mikroskop cahaya. Variabel lain yang diamati pada penelitian ini adalah sel yang berhubungan dengan proses peradangan pada NSS yaitu eosinofil, astrosit dan mikroglia. Penelitian ini dilakukan pada babi yang terinfeksi sistiserkosis solum di otak oleh karena babi merupakan hospes

perantara yang paling sering dijumpai pada siklus hidup *T. solium* dan hahi menunjukkan gambaran histologis sistiserkosis yang hampir sama dengan manusia (Londono, 2002). Pengamatan terhadap variabel dilakukan secara lokal pada jaringan NSS aktif, NSS inaktif dan jaringan otak normal sebagai kontrol dengan pengamatan morfologik oleh karena respons imun lokal lebih mencerminkan perubahan patobiologi yang terjadi di daerah yang mengalami jejas (Putra, 1997).

Daerah endemik NSS adalah Afrika, Eropa Timur, Meksiko, Amerika Tengah dan Selatan. *T. solium* dilaporkan di Asia terutama di Cina dan di Indonesia sebagai masalah kesehatan karena mengakibatkan tingkat kesakitan yang tinggi. Daerah endemik di Indonesia yang terutama adalah Sumatera Utara, Bali dan Irian Jaya (Papua). Usaha penanggulangan sistiserkosis solium telah dilakukan oleh *International Task Force for Disease Eradication (ITFDE)* dengan mengadakan intervensi dan surveilans untuk mengidentifikasi pusat penyebaran dan langsung memberikan pengobatan kepada penderita dengan menggunakan praziquantel dan niklosamid (CDC, 1993). Namun usaha ini belum memberikan hasil yang memuaskan sehingga Roman dkk (2000) dalam buletin WHO mengusulkan NSS sebagai penyakit yang dilaporkan sampai ke tingkat Internasional. Perubahan status ini diusulkan untuk mendapatkan angka insidensi dan prevalensi NSS yang lebih akurat. karena menurut *The Pan American Health Organisation* dan *World Federation of Neurology* bahwa data epidemiologi yang akurat tidak ada merupakan halangan rencana pemberantasan dan pencegahan sistiserkosis solium ini. NSS merupakan salah satu penyakit yang menimbulkan dampak kesehatan yang sangat luas terutama di negara

berkembang yang beriklim tropis dengan gejala utama adalah serangan epilepsi. Epilepsi yang disebabkan oleh NSS akan mengakibatkan pengeluaran biaya yang sangat besar dan produktivitas yang hilang di negara berkembang (Roman, 2000).

Berdasarkan uraian di atas peneliti berpendapat bahwa untuk mengungkap imunopatogenesis NSS sebaiknya perubahan respons imun yang terjadi dihubungkan dengan viabilitas parasit di dalam otak sebagai faktor penyebab. dalam hal ini dibedakan menjadi NSS aktif dan NSS inaktif oleh karena viabilitas parasit merupakan salah satu faktor yang menentukan imunopatogenesis NSS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan respons imun NSS aktif dan NSS inaktif berdasarkan pada pola limfosit subset Th1 dan Th2 yang dicerminkan oleh limfosit penghasil IFN- γ dan limfosit penghasil IL-10.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengungkap imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif berdasarkan pada pola limfosit subset Th1 dan Th2 yang dicerminkan oleh limfosit penghasil IFN- γ dan limfosit penghasil IL-10

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan perbedaan respons imun antara NSS aktif, NSS inaktif dan kelompok kontrol berdasar pada pola limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 yang dicirikan oleh limfosit penghasil IFN- γ dan limfosit penghasil IL-10.
2. Mendapatkan variabel respons imun pembeda yang dominan pada NSS aktif, NSS inaktif dan kelompok kontrol.
3. Membuat pola respons imun NSS aktif, NSS inaktif dan kelompok kontrol sehingga dapat menjelaskan mekanisme imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Sumbangan teoritis pada keilmuan

Penelitian ini bermanfaat untuk mengungkap imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif yang selama ini belum diketahui dengan jelas. Dari temuan ini ditemukan konsep baru tentang imunopatogenesis NSS aktif dan NSS inaktif berdasarkan pada pola limfosit subset Th1 dan Th2.

1.4.2 Sumbangan praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat secara praktis antara lain:

1. Sebagai dasar untuk pengembangan diagnosis dalam membedakan NSS aktif dan NSS inaktif.

2. Sebagai dasar untuk pengembangan strategi imunoterapi yang dapat menentukan *outcome* penyakit.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Segi Parasitologi

Cacing pita adalah cacing yang hidup sebagai parasit yang termasuk kelas *Cestoda*, phylum *Platyhelminthes*. Cacing dewasa hidup di dalam traktus digestivus vertebrata dan larvanya hidup di dalam jaringan vertebrata dan invertebrata. Spesies-spesies yang patogen adalah: *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana*, *T. saginata*, *T. solium*, *Echinococcus granulosus* dan *Echinococcus multilocularis* (Brown, 1979).

T. solium adalah cacing pita saluran pencernaan yang tersebar luas di seluruh dunia. Manusia adalah hospes definitif tunggal dan juga merupakan hospes untuk kistanya. Babi adalah hospes perantara yang biasanya mengandung kistanya. Hospes perantara lain kecuali babi adalah monyet, onta, anjing, domba, kucing, tikus dan manusia (Iman H, 2000).

Penderita yang terinfeksi cacing dewasa *T. solium* biasanya tidak menimbulkan gejala yang serius, mungkin ada gangguan pencernaan yang ringan dan menahun seperti nafsu makan tidak tetap, sakit perut yang tidak nyata, diare dan konstipasi bergantian, dan gizi yang tidak baik serta kerusakan yang lebih serius akan timbul jika terinfeksi larva sistiserkus di otak (Brown, 1979).

2.1.1 Morfologi

Cacing dewasa *T. solium* mempunyai ukuran panjang dua sampai empat meter (kadang kala sampai delapan meter) dan bila sudah selesai tumbuh

mempunyai delapan ratus sampai seribu segmen. Skoleks (kepala cacing) yang bulat, dengan ukuran diameter sekitar satu milimeter dilengkapi dengan empat butil isap yang berbentuk mangkuk dan rostellum yang berbantal dan mahkota dengan dua baris kait yang berjumlah dua puluh lima sampai tiga puluh buah. Proglotid (ruas tubuh) yang matang berbentuk persegi tidak sempurna dengan lobang kelamin yang unilateral atau alternatif tidak teratur pada segmen berikutnya. Ovarium yang berlobus terdiri dari dua lobus lateral dan satu lobus kecil. *T. solium* dapat dibedakan dari *T. saginata* yang mempunyai uterus gravid yang mempunyai tujuh sampai dua belas cabang lateral yang tebal pada tiap sisi dari batang utama uterus (Brown, 1979).

Telur cacing *T. solium* yang matang tidak dapat dibedakan dari telur *T. saginata* dan mengandung embrio *hexacanth* dengan kait yang dikelilingi oleh kulit telur yang tebal dan bergaris radial berbentuk bulat atau agak bulat dengan ukuran diameter 30 sampai 40 mikron (Brown, 1979), sedangkan Sciutto dkk, (2000) ukurannya 30 sampai 45 mikron. Di dalam telur terdapat onkosfer (larva imatur) yang juga dikenal sebagai larva *hexacanth* karena mengandung enam kait dan larva ini dilindungi oleh pembungkus *embryopore* (Sciutto dkk, 2000). Proglotid gravid mengeluarkan sekitar 30.000 sampai 50.000 telur bila pecah sebelum atau setelah meninggalkan hospes (Brown, 1979).

Stadium larva yang dewasa dari cacing *T. solium* berbentuk gelembung atau vesikuler yang dikenal sebagai sistiserkus selulosa. Ukuran sistiserkus ini bervariasi, sesuai dengan tingkat perkembangannya. Sistiserkus matang yang dikenal sebagai sistiserkus selulosa merupakan kista bujur yang jernih, berukuran 10 X 5 mm, dengan skolek yang menonjol ke dalam, diperlengkapi

dengan empat batil isap dan kait (Brown, 1979). Kista yang berbentuk bujur ini, mempunyai ukuran diameter kira-kira 5 mm tetapi di dalam otak kista mungkin tumbuh menjadi lebih besar dengan ukuran diameter sampai beberapa sentimeter (Brown, 1979). Sistiserkus yang viabel atau vesikuler tampak mengandung cairan yang jernih, sedangkan nonviabel atau koloïd atau kaseus tampak kista mengandung cairan keruh (Londono, 2002).

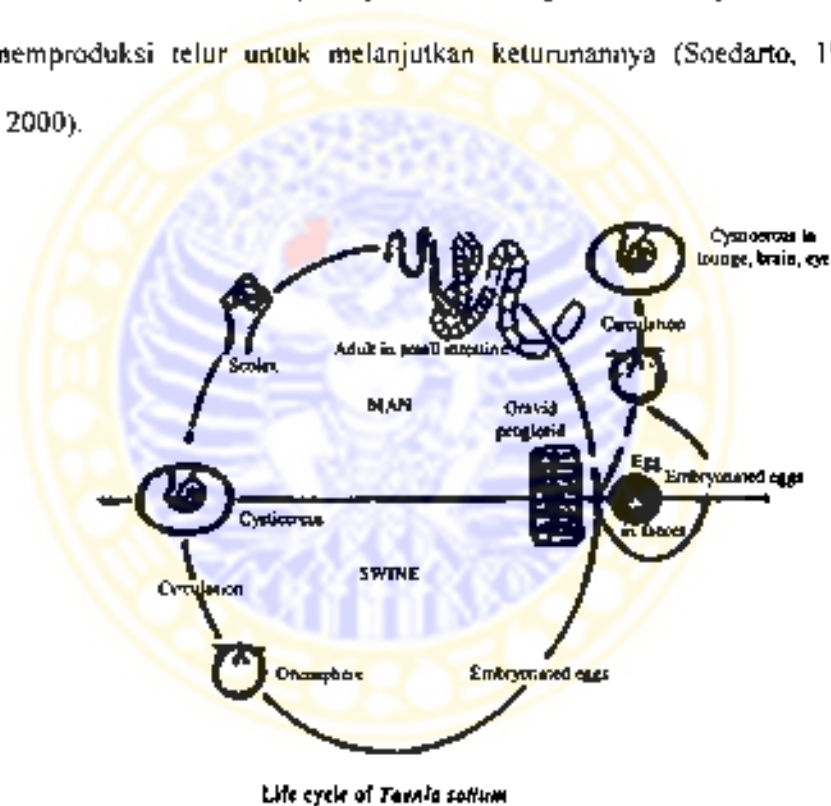
2.1.2 Siklus Hidup dan Penularan

Siklus hidup *T. solium* terutama melibatkan babi sebagai hospes perantara (mengandung sistiserkus) dan hanya manusia sebagai hospes definitif (mengandung cacing pita dewasa). Tempat hidup cacing dewasa adalah bagian proksimal usus halus. Cacing ini mempunyai jangka waktu hidup yang lama yaitu sampai dua puluh lima tahun. Makanannya di dapat dari isi usus. Proglottid gravid pada ujung strobila yang bergerak-gerak sewaktu melepaskan segmennya yang paling ujung sehingga telur telur cacing yang keluar dari segmen yang pecah akan dijumpai di dalam feses penderita. Jika telur tertelan oleh babi, atau hospes perantara yang sesuai dalam usus telur akan pecah dan onkosfer akan terlepas dengan bantuan kait, onkosfer akan menembus dinding usus lalu masuk ke dalam pembuluh darah portal atau saluran limfe di daerah usus. Akhirnya mencapai sirkulasi sistemik dan beberapa organ dengan menggunakan kait sebagai cantelan awal pada jaringan beberapa organ misal : jantung, hati, paru, ginjal, otak, mata dan otot. Otot yang paling disukai adalah otot lidah, leher, bahu dan otot gerak lainnya. Pada jaringan larva akan berkembang menjadi



sistiserkus yang stabil dalam waktu 4-8 minggu (Grewal, 2000), 6-8 minggu (Sciutto, 2000), 60-79 hari (Soedarto, 1995).

Siklus hidup akan berlangsung komplis apabila manusia makan daging babi yang kurang masak, yang mengandung larva sistiserkus yang masih aktif atau hidup. Di dalam usus manusia kista tersebut akan dilarutkan oleh cairan pencernaan inang dan skolek yang menonjol keluar akan melekatkan diri pada mukosa jejunum. Kemudian tumbuh menjadi cacing dewasa dengan membentuk strobila. Dalam waktu dua sampai tiga bulan cacing telah matang seksual dan dapat memproduksi telur untuk melanjutkan keturunannya (Soedarto, 1995; Sciutto, 2000).



Gambar 2.1 Siklus Hidup *T. solium*
(Sumber: Cameron, 1991)

Masalah yang serius timbul jika manusia terinfeksi oleh larva sistiserkus karena menelan telur cacing pita, hal ini bisa terjadi melalui dua cara. Mereka

yang terinfeksi secara langsung melalui makanan yang terkontaminasi telur *T. solium* dan dapat pula melalui autoinfeksi yaitu yang langsung melalui *ana-oral* akibat kebersihan tangan yang kurang dari penderita taeniasis solium, atau autoinfeksi internal karena muntahan telur dalam lambung akibat adanya kontraperistaltik (Herbert, 1974; Brown, 1975; Noble, 1982)

Jika telur cacing yang tidak disengaja tertelan oleh manusia, maka telur di dalam lambung akan mengalami siklus yang sama seperti pada hospes perantara/babi.

2.1.3 Molekul Parasit Yang Memodulasi Respons Inang

Parasit merupakan mikroorganisme kompleks yang berinteraksi dengan hospes dengan cara berbeda. Untuk mampu bertahan dan tumbuh, parasit mendapat makanan dari hospes dan menghindari dari respons imun (Brutto, 2000).

Beberapa molekul parasit yang berperan pada interaksi antara metasestode dengan hospes perantara seperti nampak pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Molekul parasit *Taenia metastesoda* yang mengganggu respons hospes (White AC, 1997b).

Parasite molecules	Effect on the host
Taeniaestatin	inhibits complement protein decreases IL-1 and IL-2 production and lymphocyte proliferation inhibits granulocyte chemotaxis and aggregation
Paramyosin	inhibits the classical complement pathway
Sulfated polysaccharides	activate, consume complement.
Glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and superoxide dismutase	detoxify reactive oxygen intermediates
Cysteine proteinase	digest host immunoglobulin
PGE2	induce Th2 response and suppress the inflammation
Parasite factors that have not been well defined	downregulate macrophage function decrease lymphocyte proliferation and IL-2 and IFN- γ production increase IL-4 and IL-10 production

Metastesoda dan Metabolit oksidatif. Kemampuan detoksifikasi oksigen reaktif sangat penting untuk bertahannya parasit pada jaringan. Superoxide dismutase merupakan enzim metabolit oksidatif yang dimurnikan dari larva *T. taeniaeformis*. Enzim ini adalah tetramer yang berasal dari Mr 64 kD, mengandung Cu dan Zinc. Glutathion-S-transferase (GST) telah dimurnikan dari metastesode *T. taeniaeformis*. Enzim mempunyai berat molekul 26-28 kD dengan SDS-PAGE. Aktivitas glutathione reductase dan glutathione peroxidase juga diidentifikasi dari *T. taeniaeformis*.

Paramyosin. Paramyosin *T. solium* pertama diidentifikasi dari antigen parasit yang berasal dari serum pasien NSS. Ekstrasi parasit dipisahkan dengan counterimmunoelectrophoresis, hanya satu band yang sesuai dengan antigen B. Antigen yang dimurnikan terdiri dari protein multimer 95-kD yang berhubungan dengan kolagen. Studi sekvens asam amino dan antigenisitas menunjukkan

bahwa antigen B adalah paramyosin. Antigen B dijumpai terlokalisasi di dalam parasit dan diekskresi di sekeliling jaringan. Paramyosin berikatan dengan C1 dan menghambat jalur aktivasi komplemen klasik. Paramyosin dihubungkan dengan Fc receptor IgG.

Taeniaestatin. Taeniaestatin adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 9,5 kD dengan filtrasi gel dan 19,5 kD dengan SDS PAGE. Enzim ini menghambat protease inang seperti trypsin dan chemotrypsin. Taeniaestatin menghambat aktivasi jalur klasik dan alternatif komplemen *in vitro*.

Sulfated Polysacharides. Metasesstoda *Taenia* yang utuh di kelilingi oleh halo dengan pengecetan alcian blue. Pada lapisan utuh, hanya ada beberapa sel inflamasi di sekeliling parasit. Karakterisasi fraksi ini terdiri dari *polysulfated mucopolysacharide*, materi yang menyerupai kandungan galaktosa, glukosa dan glukosamin dengan ratio 4:1:4 seperti asam amino. *Glycosaminoglycan* dihubungkan dengan aktivasi komplemen.

Prostaglandin. PGE2 telah diisolasi dari cairan *secretory/excretory* metasesstoda *Taenia*. Prostaglandin dan PGE2 memegang peran penting pada modulasi respons hospes terhadap parasit.

2.2. NEUROSISTISERKOSIS (NSS)

2.2.1. Batasan NSS

NSS merupakan penyakit infeksi pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh bentuk larva sistiserkus dari parasit cacing pita *T. solium* (Wadia, 1996).

2.2.2 Epidemiologi

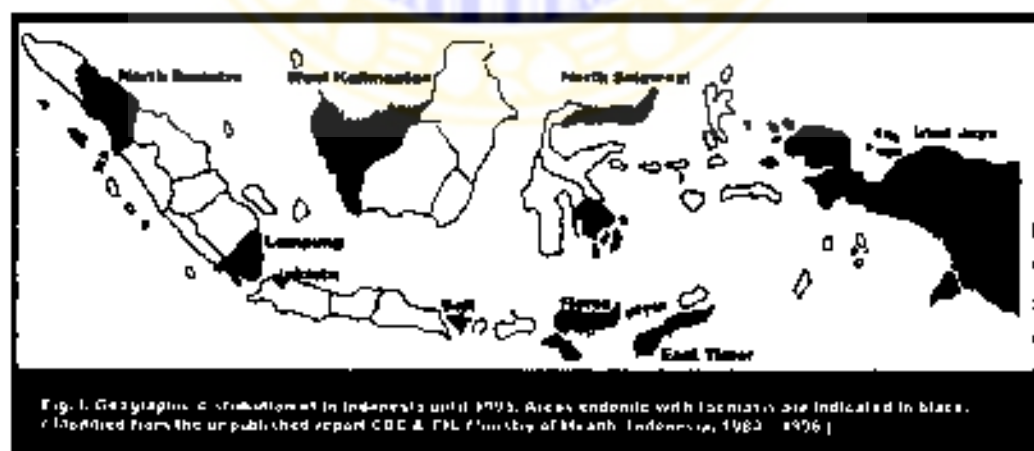
Kejadian NSS tidak bisa dipisahkan dari adanya kasus infeksi cacing pita dewasa *T. solium* yang dikenal sebagai taeniasis dan juga kejadian sistiserkosis pada babi sebagai sumber penularannya. Frekwensi infeksi *T. solium* pada manusia berbeda-beda di dunia. Di negara yang sudah maju parasit dewasa jarang ditemukan pada manusia karena babi tidak diijinkan masuk ke tempat tinja manusia. Kebiasaan menghidangkan makanan dan adat keagamaan yang berhubungan dengan daging babi mempengaruhi ada tidaknya parasit ini (Brown, 1979).

Sampai saat ini belum ada data epidemiologi yang pasti tentang NSS. Daerah endemik NSS adalah Afrika, Eropa Timur, Meksiko, Amerika Tengah dan Selatan. *T. solium* juga dilaporkan di Asia terutama di Cina dan di Indonesia sebagai masalah kesehatan karena dapat mengakibatkan tingkat kesakitan yang tinggi. Setiap tahunnya sistiserkosis mempengaruhi jutaan manusia di Amerika Latin, Afrika dan Asia karena menyebabkan penyakit di bidang neurologi dan kematian. Gejala utama adalah serangan epilepsi yang disebabkan oleh kista dalam otak (CDC, 1993).

Commission on Tropical Diseases Of the International League Against Epilepsy menyatakan bahwa prevalensi epilepsi di negara tropis berkisar antara 10-15 per 1000 penduduk, hampir dua kali lebih banyak dibandingkan di negara Barat. Pemeriksaan *brain imaging* menunjukkan 50-70 % dari penderita NSS disertai dengan serangan epilepsi terutama di negara di mana infeksi ini endemis (Roman, 2000).

Laporan kasus mengenai NSS antara lain dilaporkan oleh : Bandres dkk (1992) melaporkan kasus NSS ekstraparenkim di Texas. Garcia (1993) melaporkan penderita dengan sistiserkosis pada kulit sekitar 65% disertai dengan gejala neurologi dan sistiserkosis sebagai penyebab utama epilepsi di Peru. Yong dkk (1994) melaporkan empat kasus NSS di Australia. Martinez dkk (1995) melaporkan kasus NSS di Meksiko. Agapejev (1996), melaporkan pada pemeriksaan otopsi di Brazil angka prevalensi NSS (0,12-0,9%). Frekwensi di klinik Brazil (0,03-7,5%) dan pada penelitian seroepidemiologi mencapai angka (0,6-5,2 %). Sekitar (30-63%) penderita berasal dari daerah pedesaan dengan umur terutama antara (21-40) tahun. Gambaran klinis yang utama adalah epilepsi (22-92 %) dan tekanan intrakranial meningkat (19-89%) dengan manifestasi gejala psikiatri (9-23%).

Daerah endemik taeniasis/sistiserkosis di Indonesia yang terutama adalah Sumatera Utara, Bali, Irian Jaya (Papua). Daerah endemik lainnya juga dijumpai di beberapa pulau lainnya seperti Timor, Flores, Sulawesi Utara, dan Kalimantan Barat (Simanjuntak, 1997).



Gambar 2.2 Daerah endemik taeniasis/sistiserkosis di Indonesia
(Sumber: Simanjuntak, 1997)

Angka prevalensi taeniasis di Bali bervariasi antara (0,8-3,3)%, sedangkan prevalensi taeniasis di desa Tronyan, Sukawati dan Padangsambian propinsi Bali sekitar 2,2% (Simanjuntak,1977). Antara tahun 1991-1993 Sutisna (1993) melaporkan 6 kasus sistiserkosis pada orang Bali, 5 kasus laki dan 1 wanita dengan umur berkisar antara 12-39 tahun.

Kejadian sistiserkosis pada babi merupakan indikasi yang tidak langsung untuk terjadinya infeksi taeniasis/sistiserkosis pada manusia. Le Coultre (1928) melaporkan kejadian sistiserkosis pada babi Bali 1,8-3,2%. Laporan sistiserkosis oleh unit Veteriner Bali dalam lima tahun berturut-turut antara 1984-1988 : 0,02%, 0,06%, 0,01%, 0% dan 0% (Sri SM, 2001). Dhannawan dkk (1992) menemukan 7 kasus (0,12%) positif sistiserkosis dari 4884 babi yang dipotong di Rumah Potong Hewan Denpasar. Data sistiserkosis pada babi di Irian Jaya masih sangat langka dan tidak komplit. Antara Agustus-September 1998 unit Veteriner Jayawijaya menemukan 15 babi positif sistiserkosis (Sri SM, 2001).

Kasus NSS di Bali pertama kali dilaporkan oleh Ngoerah (1975). Setelah diperkenalkannya CT scan di Rumah Sakit Umum Denpasar pada tahun 1991 maka semakin banyak kasus NSS yang dapat dideteksi. Antara tahun 1995-1997, Raka S dkk (1998) melaporkan 25 kasus yang terdiri dari 15 laki, 10 wanita dengan rentang umur 23-65 tahun, Dari 25 kasus 68% dengan serangan epilepsi, 24% dengan sefalgia, 8% dengan penurunan kesadaran, disorientasi dan penurunan fungsi memori yang progresif.

Di unit kesehatan Asselogaima-Irian Jaya dilaporkan terjadi peningkatan kasus epilepsi yang diperkirakan karena NSS berturut-turut dari tahun 1991,

1992, 1993, 1994, 1995 dengan insiden rate berturut-turut : 0,03%, 0,28%, 0,43%, 0,21 dan 0,83% (Wandra T. 2000).

Kasus ini juga dijumpai di beberapa negara maju seperti yang dilaporkan oleh Walker *et al* (1991) dan Yong *et al* (1994), ternyata setelah ditelusuri beberapa dari kasus ini pernah bepergian ke daerah endemis dan kasus lainnya dihubungkan dengan imigran yang datang dari beberapa negara di daerah endemis.

Sistiserkosis solium merupakan salah satu penyakit infeksi yang ditargetkan untuk diberantas oleh *International Task Force for Disease Eradication (ITFDE)*. Dari 94 jenis penyakit infeksi setelah di skrining dipertimbangkan enam penyakit yaitu: *dracunculiasis, poliomyelitis, mumps, liphatik filariasis dan sistiserkosis solium* untuk diberantas. Intervensi dilakukan dengan mengadakan surveilans untuk mengidentifikasi fokus transmisi dan pengobatan pada manusia dengan menggunakan praziquantel dan niclosamide (CDC, 1993). NSS diusulkan untuk dinyatakan sebagai penyakit yang dilaporkan sampai ke tingkat internasional. Perubahan status ini diusulkan untuk mendapatkan angka insidensi dan prevalensi NSS yang lebih akurat. Hal ini merupakan langkah awal yang penting untuk implementasi mekanisme surveilans yang lebih tepat. *The Pan American Health Organisation* menyatakan bahwa tidak adanya data epidemiologi yang akurat merupakan halangan rencana eradikasi dan pencegahan sistiserkosis solium (Roman. 2000).

2.2.3 NSS aktif dan NSS inaktif

Sampai saat ini ada beberapa klasifikasi atau kriteria yang telah diajukan untuk menegakkan diagnosis NSS. Sotelo (1985) membedakan NSS atas aktif dan inaktif, bentuk ini dibagi lagi tergantung pada lokasi dan gejala klinis yang ditampilkan. Estanol (1986) membagi NSS menjadi bentuk maligna dan benigna tergantung pada prognosisnya. Venkatraman (1989) membedakan NSS atas gejala klinis seperti: sindrom epilepsi, sindrom tekanan intrakranial meningkat. Carpio A. (1994) membedakan NSS menjadi NSS aktif dan NSS inaktif. Bentuk aktif dan inaktif ini tergantung pada kelangsungan hidup parasit. Bentuk aktif apabila sistiserkus masih hidup, bentuk inaktif ketika parasit sudah mati dan bentuk transisional ketika parasit dalam keadaan degenerasi (Carpio A, 1994). Ada juga subklasifikasi ke dalam bentuk parenkimatosus, bentuk ekstra parenkim (Singhal BS, 1997).

Del Brutto dkk (1996) mengusulkan kriteria diagnosis yang terdiri dari kriteria absolut, kriteria mayor, kriteria minor dan kriteria epidemiologi seperti pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Kriteria diagnostik pada penderita sistiserkosis (Del Brutto, 1996)

Absolute criteria
1. Histologic demonstration of the parasite from biopsy of a subcutaneous nodule or brain lesion.
2. Direct visualization of the parasite by fundoscopic examination.
3. Evidence of cystic lesions showing the scolex on CT or MRI.
Major criteria
1. Evidence of lesions suggestive of neurocysticercosis on neuroimaging study.
2. Positive immunologic test for the detection of anticysticercal antibodies.
3. Plain X-ray film showing multiple "cigar-shaped" calcification in thigh and calf muscles.
Minor criteria
1. Presence of subcutaneous nodules (without histological confirmation).
2. Evidence of punctuate soft-tissue or intracranial calcification on plain X-ray film.
3. Presence of clinical manifestation suggestive of neurocysticercosis.
4. Disappearance of intracranial lesions after a trial with anticysticercal drug.
Epidemiologic criteria
1. Individuals coming from or living in an area where cysticercosis is endemic.
2. History of frequent travel to cysticercosis-endemic areas.
3. Evidence of household contact with <i>T. solium</i> infection.

Kriteria diagnostik di atas tidak hanya untuk penderita sistiserkosis pada SSP tetapi juga untuk sistiserkosis okuler, muskuler dan juga kutaneus. Diagnosis NSS hanya pada penderita yang menunjukkan gejala klinis, radiologis atau imunologis yang melibatkan SSP. Dari 13 kriteria pada tabel 2.2 hanya ada 6 penunjang diagnosis untuk NSS. Kriteria absolut : secara histologis menunjukkan adanya parasit pada sampel biopsi otak, dan adanya lesi kistik di otak yang menunjukkan adanya skoleks pada CT atau MRI; mayor kriteria : pada pemeriksaan neuroimaging tampak adanya lesi yang mencurigakan NSS dan test ELISA positif pada pemeriksaan CSF; minor kriteria : adanya kalsifikasi intrakranial pada pemeriksaan X-ray, adanya manifestasi klinis yang mencurigakan NSS dan tidak tampak lesi kistik intrakranial setelah trial obat antisistiserkal.

Interpretasi dari kriteria yang digambarkan di atas dapat dibagi dalam 3 kategori diagnosis seperti pada tabel 2.3.

Tabel 2.3. Tingkat kepastian diagnosis penderita sistiserkosis (Del Brutto, 1996).

Definitive diagnosis
1. Presence of one absolute criterion.
2. Presence of two major criteria.
3. Presence of one major plus two minor, and one epidemiologic criteria.
Probable diagnosis
1. Presence of one major plus two minor criteria.
2. Presence of one major, plus one minor, and one epidemiologic criteria.
3. Presence of three minor, plus one epidemiologic, criteria.
Possible diagnosis
1. Presence of one major criterion.
2. Presence of two minor criteria.
3. Presence of one minor plus one epidemiologic criterion.

Kriteria yang telah diajukan oleh Del Brutto pada tahun 1996 ini kemudian disempurnakan lagi pada tahun 2001.

Aluja AS dkk (1999) membedakan kista dari penampakkannya atas viabel dan nonviabel. Viabel atau vesikuler: cairan kista tampak jernih dan nonviabel atau koloid/kaseus cairan kista tampak keruh.

2.1.4 Patogenesis NSS

Riwayat terjadinya sistiserkosis pada SSP secara alami pada manusia tidak banyak diketahui (Sciutto, 2000; Carpio A, 2002). Manusia terinfeksi karena secara kebetulan menelan makanan yang terkontaminasi telur cacing *T. solium*. Telur cacing yang tertelan di dalam usus akan pecah menjadi onkosfer, dengan bantuan kait yang dimiliki onkosfer akan menembus dinding usus lalu masuk ke dalam pembuluh darah portal atau saluran limfe di daerah usus akhirnya mencapai sirkulasi sistemik. Kemungkinan onkosfer melalui sirkulasi sistemik dapat mencapai SSP dengan bantuan kait yang dimiliki, dapat melewati endotelium kapiler atau epitel pleksus khoroides. Tidak diketahui bagaimana onkosfer secara aktif berpindah ke jaringan spesifik atau hanya secara pasif

berkembang di dalam jaringan dengan curah darah yang tinggi seperti misalnya pada otak dan otot (White AC, 1997b).

Pada babi yang secara eksperimental diinfeksi oleh onkosfer mengakibatkan perdarahan lokal pada liver, infiltrasi eosinofil dan menjadi fibrotik. Onkosfer jarang berkembang pada liver. Empat minggu setelah infeksi dijumpai vesikel kecil berukuran 0,3cm pada otot skeletal, tetapi skoleks dan sistem kanalikuli belum berkembang. Enam sampai dengan delapan minggu setelah infeksi vesikel menjadi 0,6-0,8cm dan semua struktur sudah terbentuk lengkap (Sciurto, 2000).

Onkosfer *T. solium* hidup pada jaringan sebagai kista yang mengandung cairan yang dikenal sebagai metasesstoda. Kista mempunyai dinding yang tipis dan semitransparan dengan skoleks menonjol ke dalam dan nampak sebagai nodul *opaque* pada satu sisi kista. Cairan kista adalah campuran kompleks dari molekul parasit dengan komponen serum inang. Ukuran dan bentuk kista bervariasi. Pada otak kista merupakan bulatan dengan diameter kurang lebih satu sentimeter yang di kelilingi kapsul yang terdiri dari astrosit, fibroblast dan serat kolagen (Wadia, 1996, White AC, 1997b). Pembentukan kapsul merupakan usaha badan dalam mengucilkan parasit dengan membentuk kapsul yang terdiri dari sel-sel inflamasi yang merupakan respons seluler terhadap pelepasan antigen kronik setempat. Dinding kapsul terdiri dari tiga lapis : 1) lapisan kutikula yang mengandung *mikrotrich* (dilapisi karbohidrat *glykokalyx*), 2) lapisan pseudoepitel muskularis dan 3) lapisan jaringan ikat longgar yang mengandung jaringan kanalikuli. Nodul mural mengandung skoleks yang menonjol ke dalam dan dihubungkan dengan kanal spiral, juga dengan membran

trilaminar. Lubang ekskretori kecil dekat akhir kanal spiral berhubungan dengan kanal digestiv menuju jaringan sekitarnya. Bentuk vesikuler mengandung cairan yang jernih di kelilingi sedikit inflamasi, biasanya hanya sedikit sel mononuklear dan eosinofil dalam jumlah yang bervariasi dekat lubang ekskretori (White AC, 1997). Dalam waktu tertentu dan karena beberapa faktor yang belum dimengerti secara komplit kemungkinan karena pengaruh nutrisi (Sciutto, 2000); sedangkan menurut Restrepo (1998) karena faktor usia dan inflamasi; Giordano (2001) karena parasit kehilangan kemampuannya untuk mengontrol pertahanan inang, mengakibatkan sebagian besar larva akan mengalami degenerasi dan cairan vesikuler menjadi keruh, akhirnya menjadi bentuk koloidal. Cairan di dalam vesikel berubah menjadi eksudat kaseosa dan struktur parasit menjadi hancur. Pada stadium ini nampak reaksi inflamasi yang hebat dengan sel yang dominan adalah limfosit, makrofag, *giant cell* dan eosinofil. Akhirnya eksudat kaseosa mengeras dengan kalsifikasi tetapi pada otak babi jarang dijumpai sistiserkus yang mengalami kalsifikasi (Sciutto, 2000). Secara histologis stadium akhir menunjukkan jaringan fibrotik dengan infiltrasi kalkareus.

2.2.5 Histopatologi

Pada pemeriksaan secara kasar sistiserkus nampak sebagai kista semiopaque dengan nodul mural mengandung skoleks 1-2 mm. Pemeriksaan secara histopatologik nampak lapisan luar tegument ditutupi mikrotrich, lapisan seluler bawah mengandung inti sel, dan jaringan retikuler longgar yang ditandai oleh kanalikuli. Ketika parasit hidup nampak sedikit inflamasi di sekelilingnya. Parasit yang mati diserbu oleh sel inflamasi meliputi limfosit, makrofag, sel

plasma, neutrofil dan eosinofil (Giordano, 2001). Pada studi histopatologi menunjukkan bahwa beberapa sistiserkosis dijumpai mengalami degenerasi dengan berbagai stadium. Mulai dari infiltrasi eosinofil dan sel mononuklear ke dalam struktur larva, kerusakan tegumen dan parenkim sampai penyerbuan oleh eosinofil dan kerusakan yang komplis dari larva. Pada kasus lain tampak reaksi granuloma yang terdiri dari beberapa lapis sel. Lapisan dalam terdiri dari beberapa eosinofil yang degranulasi, lapisan tengah terdiri dari fibrosis dengan eosinofil yang menyebar dan beberapa sel plasma dan epitel. Lapisan luar dibentuk oleh limfosit, monosit dan eosinofil yang tersebar.

Gambaran histopatologi pada otak menunjukkan adanya degenerasi neuronal, neuronophagia dan beberapa daerah gliosis. Perkembangan bentuk kista yang nampak pada organ lain seperti pada paru dan otot lidah juga nampak pada perkembangan kista di otak. Kista berkembang mempunyai dinding yang tipis dan permukaan dalam nampak menyerupai villus dan lumen yang kosong. Pada dinding kista nampak endapan pigmen hitam dalam bentuk elips halus di sekitarnya dan kalsifikasi. (Kumar, 1991).

Aluja (1988) membedakan gambaran histopatologi sistiserkosis atas beberapa grade:

Grade 0 : tanpa reaksi inflamasi.

Grade 1 : fokal infiltrasi terutama terdiri dari limfosit, sel plasma dan eosinofil. Bagian ini masuk ke kanal parasit yang dapat diidentifikasi, nampak infiltrasi dari arah berlawanan.

Grade 2 : reaksi fokal meningkat secara luas, di dominasi sel limfosit, eosinofil banyak dan terpencar tetapi nampaknya tertarik menuju ke arah

perbatasan dalam daerah inflamasi pada permukaan rongga yang mengandung parasit. Tampak infiltrasi makrofag yang cenderung berkumpul sepanjang perbatasan bagian dalam. Pada bagian tepi inflamasi pembuluh darah menunjukkan hiperemi dan diapedesis.

Grade 3 : ditandai oleh reaksi granulomatous dengan tingkat variasi yang dimulai dari perluasan di sekitar tepi rongga larva terdiri dari populasi sel yang sama dengan grade 2. Akumulasi eosinofil disekitar reaksi perbatasan bagian dalam. Beberapa melekat ke dinding gelembung parasit antara alur yang dibentuk tegument dan mungkin tampak degranulasi eosinofil. Makrofag tampak antrac menyerupai palisade, batas bebas berhadapan dengan garis eosinofil. Ketika eosinofil melekat pada dinding gelembung tegument menjadi besar dan tampak vakuolisasi di dalamnya. Eosinofil dapat masuk ke kanal spiral. Rongga kantong parasit mengandung materi eosinofil hyalin. Kumpulan sel limfoid membentuk daerah granulomatous.

Grade 4: Reaksi inflamasi di sekitar rongga dan parasit secara komplis. Di antara sel epitel palisade, mungkin ada sel *giant*. Banyak fibroblast pada daerah inflamasi. Banyak eosinofil antara parasit dan sel epitel yang nekrosis. Banyak berkumpul sel limfoid dan juga nampak mitosis. Tampak banyak eosinofil masuk di dalam kanalis spiralis yang nampak bertambah besar dan tegument vakuolisasi. Kapsul tegument tampak degenerasi pada beberapa tempat dimana melekat makrofag yang dapat menghubungkan masuknya eosinofil menyeberangi dinding kapsul, sel subtegument tampak nekrosis. Eosinofil berkurang sepanjang permukaan gelembung kapsul dan berada di antara limfosit, sel plasma dan fibroblast pada bagian tepi granuloma. Rongga kantong di isi

material asidopilik dan sel nekrosis. Eksudat yang sama dapat dijumpai pada sistem kanal.

Grade 5 : parasit mengalami degenerasi komplit. Strukturnya hampir tidak dikenal kecuali calcareous corpuscle dan kait. Gelembung parasit yang rusak mengandung massa asidopilik dari debris yang nekrosis, makrofag dan eosinofil. Tampak kalsifikasi dengan ciri tersendiri Fibroblast dan sel *giant* jumlahnya tambah banyak, sedangkan limfosit, sel plasma dan eosinofil jarang dijumpai pada jaringan granulomatous. Kumpulan limfoid tidak ada dan tampak mengecil.

Grade 6 : tempat bekas parasit diserbu secara komplit oleh jaringan fibrin. Sel inflamasi jarang. Kait dan calcareous corpuscles dapat diidentifikasi pada beberapa bekas jaringan. Tampak beberapa kalsifikasi dengan corak tersendiri. (Aluja, 1988).

Kejadian seluler pada destruksi oleh parasit nampak berurutan. Terjadi peningkatan eosinofil setempat pada jaringan di sekeliling larva, merupakan indikator penting bahwa proses destruksi dimulai (grade 3). Pada saat destruksi pertama berlangsung makrofag atau sel epitel menjadi sangat aktif (grade 4 dan 5). Tampak bentuk sel *giant* menyerbu rongga berisi eksudat untuk memfagositosis debris meliputi sisa parasit (grade 5). Sel limfoid berkumpul seperti folikel (grade 4). Selama stadium ini eosinofil nampak berkurang dari serangan baris pertama dan tersebar di antara element granuloma.

2.2.6 Segi Klinis

NSS mempunyai manifestasi klinis yang bervariasi. Hal ini tergantung dari organ, lokasi kista, lingkungan tempat organisme hidup atau mati dan respons tubuh terhadap infeksi. NSS bisa aktif ataupun tidak aktif tergantung beberapa faktor tersebut. Ada enam sindrom klinis yang bisa tampak yaitu (Cameron, 1991; Wadia, 1996) :

- a. NSS asimtomatis,
- b. NSS parenkimal.
- c. NSS subarahnoid,
- d. NSS intraventrikuler,
- e. NSS spinal,
- f. NSS okuler.

a. NSS asimtomatis

Insiden pasti dari NSS asimtomatis tidak diketahui, hal ini didasarkan pada hasil otopsi di Meksiko menemukan sistiserkosis 1,9 – 3,6%. Studi kasus 500 pasien di Brazil hanya menemukan 6 pasien (1%) asimptomatik.

b. NSS parenkimal

Bentuk ini terjadi jika sistiserkus berkembang di otak, terutama pada perbatasan *substantia grisea* dan *substantia alba*. Kista dapat dalam keadaan hidup atau mati, kista yang hidup ditemukan pada 13,2% pasien. Kalsifikasi merupakan tanda dari kista inaktif atau kista mati, ditemukan pada 57,6% kasus. Variasi gejala klinis dilaporkan berupa kejang, defisit

fokal neurologi dan perubahan status mental. Kejang terjadi pada 36 – 92%, dengan NSS adalah penyebab tunggal yang paling sering. NSS parenkimal dapat menyebabkan defisit fokal neurologis yang luas termasuk hemiplegi, monoplegi, quadriplegia, afasia, hemianopsia homonim, defisit nervus kranialis, vertigo, nistagmus, sindrom parinaud, gejala traktus piramidalis, dismetri, intension tremor dan hiper atau hipostesia. Kemerosotan intelektual atau status mental dan koma dapat muncul pada pasien dengan sistiserkosis parenkimal. Dimensia yang progresif pada beberapa pasien di lembaga mental Meksiko menemukan NSS sebagai penyebabnya. Kerusakan yang luas dari parenkim otak oleh sistiserkosis adalah berupa mekanisme kemunduran intelektual. Dimensia yang berkembang sebagai hasil dari perluasan miliar dari NSS parenkimal. Ensefalitis mungkin merupakan komplikasi luas atau komplikasi miliar dari NSS parenkimal. Dimensia progresif, defisit lokal dan kejang dapat muncul semuanya dalam hubungannya dengan ensefalitis yang bersifat fatal.

c. NSS subarahnoid

NSS subarahnoid biasanya disertai tanda meningitis dan peningkatan tekanan intrakranial. Sakit kepala sering sebagai gejala awal, papil edema, atropi otak, muntah, kesadaran menurun, dimensia, defisit nervus kranialis juga mungkin tampak. Hidrosefalus terjadi akibat komplikasi lanjut dari NSS subarahnoid terjadi pada lebih dari 26% kasus. Sistiserkosis pada sistema basiler sering fatal. Variasi ini terjadi

oleh sumbatan pada ventrikel ke empat. Siringomyeli dan siringobulbi dapat sebagai akibat fatal dari NSS subarahnoid dan NSS ventrikel. Sistiserkosis subarahnoid dapat menyebabkan sindrom neurologis jika lesinya luas dan lokasinya di *cerebellopontine angle*, di *fisura sylvia*. Sistiserkosis subarahnoid mungkin mempunyai hubungan dengan vaskulitis. Biasanya terjadi pada sumbatan arteri terminal oleh sistiserkosis.

d. NSS intraventrikuler

Bentuk ini sering bersamaan dengan NSS subarahnoid, kejadiannya lebih dari 20%, tetapi studi di Meksiko diperoleh hanya 0,7%. Ventrikel empat adalah lokasi kerusakan yang paling sering. NSS intraventrikuler sering terjadi sebagai sindrom hidrosefalus yang subakut dan peningkatan tekanan intrakranial. Hidrosefalus dan tekanan intrakranial meningkat akibat obstruksi foramen ventrikel oleh sistiserkosis. Hidrosefalus dapat subakut tanpa defisit fokal atau terjadi akut dengan kematian mendadak. Kista yang melayang bebas dalam ventrikel menyebabkan sindrom *Bruns*, kondisi ini khas untuk obstruksi foramen yang menyebabkan sakit kepala berulang, vertigo, ataksia dan *drop attacks*.

e. NSS spinal

Bentuk ini jarang terjadi tetapi merupakan NSS yang berat. Dilaporkan terjadi sekitar 1,5-2,7%, bahkan pada beberapa daerah kurang

dari 1%. Sistiserkosis ekstrameduler intradural pada regio servikal paling sering terjadi. Sistiserkosis ekstrameduler muncul ketika sistiserkosis berpindah sepanjang ruang subarahnoid. NSS spinal intrameduler lebih jarang ditemukan. Bentuk NSS spinal lebih sering pada regio toraks. Aliran darah regional spinal dan membran arahnoid adalah faktor penting dalam patogenesis dari NSS spinal intrameduler. Gejala dari sistiserkosis spinal termasuk sindrom *Brown Sequard*, dan sindrom *cauda equina*.

f. NSS okuler

NSS okuler memang jarang dijumpai pada pasien-pasien dengan sistiserkosis, namun sering dijumpai pada literatur-literatur ilmu penyakit mata. Lokasi kista di daerah mata bisa menjadi penyebab proptosis, konjungtivitis kronis, ptosis dan kelumpuhan otot-otot intraokuler. Sistiserkosis intra okuler dapat di temukan di bilik depan, lensa, badan vitreus. Lokasi yang paling umum adalah di subretina, kadang kala bisa juga ditemukan pada makula. Gejala bisa berupa penglihatan kabur atau kebutaan yang mendadak. Jika kista masih hidup, komplikasi dapat berupa reaksi tubuh terhadap benda asing seperti edema orbita yang kronis dan katarak. Sistiserkosis yang mati dalam mata bisa menimbulkan komplikasi berupa infiltrasi eosinofil, abses dan ophthalmitis, fibrosis, nekrosis, degenerasi dan atropi.

Diagnosis klinis NSS harus benar-benar dipertimbangkan dalam menghadapi pasien-pasien dengan keluhan nyeri kepala yang terjadi secara mendadak disertai adanya riwayat pernah terpapar daging babi

yang terinfeksi, riwayat taeniasis, atau ada anggota keluarga yang terinfeksi taenia. Rentangan angka insiden pasien yang pernah terinfeksi taenia untuk menderita NSS adalah antara 2 – 7% (Cameron, 1991).

Sistiserkosis mungkin ada di korteks serebri, selaput otak, ventrikel dan kadang kala di dalam substansi otak. Sistiserkosis biasanya ditemukan di dekat permukaan otak, di lobus frontalis dan parietalis dan sepanjang arteri serebri tengah, kadang kala sistiserkosis ditemukan di daerah oksipital dan di serebelum (Cameron, 1991).

Terdapat edema dan tekanan mak tetapi masih ada toleransi yang relatif bila parasit masih hidup. pembentukan kapsul adalah akibat dari proliferasi neuroglia dan sel jaringan granulasi dengan perubahan vaskuler. Neuroganglion dan sel saraf menunjukkan perubahan karena tekanan atau toksin. Kemudian parasit ini mungkin diserap atau diganti oleh jaringan ikat yang mungkin menyebabkan manifestasi epilepsi pada stadium lebih lanjut. Kadang-kadang terjadi perkapuran dan penyerapan sebagian dari parasit (Brown, 1979).

Gejala nyata biasanya tidak timbul selama 5 sampai 8 tahun bahkan sampai 20 tahun, sampai kematian parasit menimbulkan reaksi peradangan toksik. Gejala lebih dini mungkin disebabkan tekanan kista dan penyumbatan cairan serebrospinal. Tetapi penderita mungkin menunjukkan gejala dalam waktu satu tahun bila sistiserkosis letaknya di daerah yang menguasai fungsi motorik. Manifestasi lambat yang paling menonjol adalah serangan epilepsi tipe *Jackson* yang berulang secara tidak teratur, yang dihubungkan dengan larva yang mengalami fibrosis

dan telah mati atau mengalami pengapuran. Sistiserkosis diberbagai bagian otak menimbulkan berbagai macam gejala motorik fokal, sensorik dan mental. Mungkin ada gejala tumor otak, meningitis, encephalitis, hidrosepalus. Paresis yang kadang kala timbul, penglihatan yang menghilang, sakit kepala yang tiba-tiba, muntah dan mental yang terganggu mungkin merupakan gejala utama. Gejala yang paling nyata adalah gejala psikik, misalnya kekacauan, cepat marah, tidak dapat tidur, ketakutan, kewibawaan yang berubah. Tekanan intra-kranial yang meninggi mungkin menyebabkan edema papil dan atropi. Jenis larva yang *racemosa*, yang bercabang dan tidak mempunyai kapsul terletak di rongga subarahnoid dan pleksus korioides mungkin menimbulkan gejala penyakit otak yang menyeluruh (Brown, 1979).

Eosinofilia pada darah perifer pernah dilaporkan pada 0-37% pasien secara bervariasi. Pemeriksaan telur *T. solium* pada tinja ditemukan pada sebagian kecil kasus. Pemeriksaan cairan serebrospinal mungkin normal pada 19-60% kasus. Pada 5-30% pasien dapat ditemukan adanya peningkatan jumlah protein pada pemeriksaan cairan serebrospinal, pliositosis sel darah putih pada 10-53% dan hipoglikorakia pada 18-25% kasus. Populasi sel darah putih didominasi oleh sel polimorfonuklear (Cameron, 1991).

Pemeriksaan serologis dan cairan serebrospinal penting untuk mendiagnosis NSS. Untuk mendeteksi antibodi dan antigen sistiserkosis, sensitivitas dan spesifisitas dari tes sangat tergantung pada sampel (cairan serebrospinal atau serum), aktivitas kista (aktif atau inaktif) dan

juga sangat tergantung pada metode pemeriksaan. Pemeriksaan ELISA anti-sistiserkus IgM menunjukkan spesifisitas 95% dan sensitivitas 87% pada cairan serebrospinal. Pemeriksaan EITB (*Enzym-linked Immunelectro Transfer Blot*) mempunyai spesifitas 100% dan sensitivitas di atas 93% pada serum sedangkan pada cairan serebrospinal sensitivitasnya 80% (Cameron, 1991).

Teknik imaging sangat diperlukan dalam mendiagnosis NSS. Pada foto kepala menunjukkan adanya kalsifikasi intraserebral dan tanda-tanda peningkatan tekanan intra-kranial, diastase sutura, perubahan pada sela tursika. Gambaran CT (*Computerized Tomography*) scan dapat dikelompokkan sesuai dengan gejala klinisnya. NSS yang tanpa gejala menunjukkan gambaran kalsifikasi dari parenkim. NSS parenkimal memiliki empat gambaran yang berbeda pada CT, yang mencerminkan gambaran penyakit dan aktivitas kista. Gambaran radiografisnya dapat berupa (1) kalsifikasi parenkim didominasi oleh granukoma pada perbatasan antara substansia grisea dan substansia alba, (2) densitas yang rendah sekitar lesi tanpa menunjukkan *enhancement* pada pemberian kontras, (3) hipodens atau isodens di sekitar masa dikelilingi edema yang menunjukkan cincin atau nodul yang menunjukkan *enhancement* pada pemberian kontras, (4) edema otak yang difus dengan ventrikel lateralis yang kecil dengan multipel nodul yang menunjukkan *enhancement* pada pemberian kontras. Kalsifikasi dari parenkim diperlihatkan pada kista yang inaktif. Densitas yang rendah pada lesi tanpa pendesakan ditunjukkan pada kista yang telah menunjukkan reaksi inflamasi.

Visualisasi dari kista merupakan tanda yang patognomonis dari skoleks. Kista intraventrikuler akan lebih sensitif jika dievaluasi dengan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*).

2.3 Respons Imun

Respons imun yaitu suatu rangkaian proses yang dipicu oleh suatu rangsangan imunogen yang bertujuan untuk memusnahkan pemicu rangsangan tersebut (Abbas,1997)

2.3.1 Respons Imun Terhadap Infeksi

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi secara umum dapat di kelompokkan dalam 2 golongan yaitu: 1) respons non-spesifik, dan 2) respons spesifik (Chapel,1993). Walaupun demikian, pada hakekatnya tidak ada batas yang jelas antara kedua golongan sistem pertahanan ini, karena keduanya saling menunjang. Respons spesifik dapat berlangsung baik dengan bantuan beberapa komponen sistem imun non-spesifik, misalnya bantuan makrofag sebagai APC, berbagai sitokin dan lain sebagainya (Siti,1996).

Respons non-spesifik alamiah atau bawaan mencakup *barier* pada permukaan tubuh, sekresi substansi-substansi tertentu, misalnya lysozim yang terdapat pada saliva, air mata dan sekret hidung, serta flora normal yang merupakan pertahanan eksternal, bersama-sama dengan aktivitas fagosit dan komplemen (Chapel, 1993).

Mekanisme pertahanan sistemik secara garis besar digolongkan dalam respons imun seluler dan respons imun humoral. Respons mana yang lebih

berperan bergantung pada jenis mikroorganisme penyebab infeksi. Pada umumnya respons seluler berperan dalam pertahanan terhadap mikroorganisme intraseluler, sedangkan respons imun humoral lebih berperan pada infeksi dengan mikroorganisme ekstraseluler.

Bila mikroorganisme dapat masuk ke dalam jaringan ia pertama-tama akan dilawan oleh sistem imun bawaan atau non-spesifik yang didominasi oleh aktivitas fagosit polimorfonuklear (PMN) dan sel mononuclear (monosit-makrofag). PMN merupakan sel fagosit dalam sirkulasi dengan cadangan dalam jumlah besar dalam sumsum tulang. Banyak komponen mikroorganisme yang dapat dideteksi oleh fagosit tanpa pengenalan lebih dahulu melalui reseptor spesifik pada permukaan sel T maupun B. Jenis pengenalan ini merupakan mekanisme bawaan dengan spektrum luas yang timbul sebelum terjadinya aktivasi sel T spesifik maupun terbentuknya antibodi. Banyak mikroorganisme non-patogen yang umumnya ekstraseluler dapat disingkirkan dari jaringan tanpa memerlukan reaksi imun spesifik. Fagosit mononuklear terutama berfungsi menyingkirkan mikroorganisme yang hidup intraseluler yang umumnya tidak dimusnahkan oleh neutrofil. Interaksi antara makrofag dengan komponen bakteri menghasilkan monokin yang meningkatkan reaksi imunologik non-spesifik. Sel-sel ini disebut sebagai fagosit profesional yang mempunyai reseptor untuk fragmen Fc dan C3 pada membrannya. Beberapa reseptor ini memperlancar fagositosis mikroorganisme yang dilapisi oleh Ig atau C3. Jenis fagosit lain yang termasuk fagosit profesional tetapi fakultatif adalah sel epitel, endotel fibroblast, dan sel-sel lain yang dapat membunuh mikroorganisme dalam kondisi tertentu tanpa memerlukan bantuan Ig atau C3 (Siti, 1996).

Mekanisme pertahanan didapat (*acquired*) yang umumnya merupakan respons spesifik, diawali dengan respons imun seluler yang melibatkan limfosit dan makrofag. Pada awal infeksi, terjadi interaksi antara makrofag dengan limfosit T. Limfosit T yang tersensitisasi dengan antigen memproduksi limfokin yang menyebabkan monosit berkumpul di tempat terjadinya infeksi. Di samping itu limfosit yang tersensitisasi dengan antigen mikroba tertentu dapat memproduksi substansi yang meningkatkan kemampuan makrofag untuk membunuh mikroorganisme bersangkutan (Siti, 1996).

Respons imun seluler, khususnya terhadap mikroorganisme tertentu, dapat berlangsung melalui beberapa mekanisme, yaitu 1) melalui sel T sitotoksik yang dapat mengenal antigen tertentu secara spesifik disertai interaksi dengan MHC kelas I melisiskan sel yang terinfeksi; 2) melalui sel NK yang tanpa harus mengenal antigen bersangkutan sebelumnya dan tanpa melalui interaksi dengan MHC dapat melisiskan sel yang terinfeksi; 3) melalui ADCC, yang diperankan oleh sel-sel yang sama dengan sel NK tetapi yang memerlukan antibodi sebagai opsonin pada permukaan sel sasaran sebelum sel NK dapat menghancurkannya. Mekanisme ADCC tidak memerlukan pengenalan antigen terlebih dahulu dan juga tidak memerlukan interaksi dengan MHC.

Namun demikian, unsur utama respons imun seluler adalah sel T yang diaktivasi oleh APC. Segera setelah proses aktivasi, reseptor IL-2 akan diekspresikan pada permukaan sel T, dan IL-2 serta mediator lain diproduksi. IL-2 dianggap sebagai limfokin utama yang merangsang sekresi beberapa substansi lain oleh sel T CD4, yang diperlukan untuk aktivasi komponen sistem imun yang

lain misalnya sel T sitotoksik dan LAK. Di samping IL-2, IFN- γ juga merupakan substansi penting untuk mengaktivasi monosit dan makrofag (Siti,1996).

Peran sistem humoral dalam pertahanan sistemik terhadap infeksi berlangsung melalui pembentukan dan aktivasi antibodi, komplemen dan mediator lain. Antibodi dapat menghancurkan mikroorganisme tertentu secara langsung tetapi untuk jenis yang lain misalnya virus, antibodi berfungsi menghambat interaksi virus dengan sel sasaran dengan cara menetralisasi atau melapisi virus bersangkutan sehingga virus tidak dapat melekat atau menembus sel sasaran. Dengan cara netralisasi yang sama antibodi dapat mencegah toksin menembus sel sasaran. Peran respons imun humoral yang lain berkaitan dengan peningkatan fungsi fagositosis melalui proses kemotaksis, yang mengakibatkan fagosit bergerak menuju lokasi infeksi, opsonisasi dan aktivasi komplemen yang mengakibatkan bakteriolisis, serta produksi lisozim dan betalisin yang menghancurkan bakteri gram positif. Aktivasi komplemen yang paling efektif adalah melalui jalur klasik dengan pengikataan IgG 1, IgG 3 dan IgM, sedangkan aktivasi melalui jalur alternatif mempunyai peran penting pada tahap awal infeksi, yaitu tahap pre-imun sebelum dibentuk antibodi spesifik (Siti,1996).

2.3.2 Respons Imun Pada Infeksi SSP

Sistem saraf pusat digambarkan mempunyai sistem imun yang istimewa karena relatif terisolasi dari sistem imun sistemik oleh *blood brain barrier* (Tyor,1997).

SSP dan cairan serebrospinal adalah steril, SSP dilindungi dari dalam oleh *blood brain barrier* dan *CSF-brain barrier*, sehingga SSP sukar dimasuki

oleh protein. Terisolasinya SSP oleh proses imunologik ditentukan seluruhnya oleh ketuhan *blood brain barrier*. Bilamana sistem penghalang itu rusak oleh karena proses radang atau faktor-faktor vaskuler tertentu maka protein plasma dan leukosit dapat memasuki SSP, sehingga radang dan proses imunopatologik dapat berkembang (Mardjono, 1978). Pada otak ada sedikit makrofag, limfosit dan imunoglobulin yang berasal dari plasma yang terus menerus mengadakan pengawasan imun (Tyar, 1997).

Blood brain barrier merupakan pertahanan pertama melawan masuknya patogen dan mengisolasi SSP dari sirkulasi sistemik. Sebagai sekatnya adalah celah hubungan pada sel endotel kapiler. Sambungan ketat dari endotelium pembuluh darah serebral biasanya menghalang-halangi masuknya leukosit ke SSP. Tetapi pada proses radang dan imunologik sambungan-sambungan ketat itu dapat menjadi bocor. Leukosit polimorfonuklear terangsang oleh substansi-substansi dari sel yang sudah musnah sehingga ia dapat melintasi pembuluh darah, tanpa menimbulkan kerusakan struktural. Limfosit yang tergolong dalam T sel ternyata dapat juga menyeberangi endotel tanpa menimbulkan kerusakan struktural pada pembuluh darah (Mardjono, 1978).

CSF brain barrier merupakan rintangan bagi transportasi dari likwor ke otak. Terdapat hubungan anatomi antara likwor serebrospinal di dalam ventrikel serta ruang subarahnoid dan berbagai bagian dari otak. Tujuh puluh persen dari likwor dibuat dengan jalan sekresi oleh pleksus khoroideus di atap ventrikel tiga, empat serta dinding ventrikel lateralis. Tiga puluh persen dari likwor berasal dari kawasan kapiler serebral dan sebagian dari air metabolik serebral. Tekanan hidrostatik mendorong likwor untuk mengalir kembali ke darah melalui ventil

dengan jalan searah, yaitu vili arahnoidi yang berpangkal pada ruang subarahnoid dan menonjol serta bermuara di dalam lumen dari sinus dural di otak. Ventil terbuka apabila likwor mengalir dari ruang subarahnoid ke daerah sinus karena tekanan likwor lebih tinggi. Bila tekanan di dalam sinus lebih tinggi maka ventil akan menutup, sehingga mengalirnya darah ke subarahnoid dapat dicegah. Sampah proses metabolik yang berada di darah dan tiba di jaringan otak melalui jalan difusi dihanyutkan ke likwor serebrospinal dan diteruskan ke darah vena dan ke organ yang ditugaskan untuk mengolahnya.

Selama respons inflamasi pada sistemik dan otak, sel darah putih pertama mengadakan kontak dengan sel endotel. Interaksi kritis yang akan menentukan masuknya leukosit ke dalam sirkulasi SSP. Proses infiltrasi leukosit ke sirkulasi SSP selama inflamasi sangat ditentukan oleh tingkat aktivasi sel endotel dan leukosit pada ekspresi molekul adhesi (Tyor, 1997). Infiltrasi leukosit ke dalam otak melalui tahapan proses yang sama seperti pada respons inflamasi sistemik. Tahapan tersebut adalah melambat, menggolir, menempel dan diikuti oleh migrasi transendotel atau ekstrasvasi ke dalam jaringan (Thomas, 1999; Greenwood, 2002). Pada penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* dengan menggunakan sel endotel dari mencit dan manusia dilaporkan bahwa ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1) memegang peranan penting pada migrasi limfosit ke dalam SSP. ICAM-1 diekspresikan oleh berbagai tipe sel yang berinteraksi dengan beta-2 integrins CD11a/CD18(LFA-1) dan CD11b/CD18(MAC-1) pada permukaan leukosit. Pada keadaan normal endotel otak dan astrosit perivaskuler mengekspresikan sedikit ICAM-1 tetapi akan sangat meningkat pada keadaan inflamasi. Ekspresi ICAM-1 pada sel endotel

otak atau astrosit *in vitro* dapat meningkatkan respons sitokin proinflammatory dan menurunkan regulasi antiinflammatory (Greenwood, 2002).

Sistem fagosit mononuklear pada SSP sangat luas yang berkontribusi pada reaksi imun yang disajikan dalam bentuk anatomi berbeda antara lain oleh sel : makrofag/mikroglia, astrosit. Sitokin memegang peranan utama pada proses neuroinflamasi, diproduksi lokal dan sistemik pada inflamasi dan beberapa di jumpai pada cairan serebrospinal (Tyor, 1997).

Akhir-akhir ini diketahui mikroglia dan astrosit mensekresi sejumlah sitokin yang secara luas diterima bahwa sel-sel ini berpartisipasi secara aktif dan terintegrasi antara sel-sel imun yang berada di SSP dan di perifer. Sistem saraf dapat menyala atau menyerang, membatasi dan mengatur sistem imun. Komunikasi antara sel-sel imun dan sistem saraf terjadi melalui koordinasi yang menggunakan struktur permukaan (MHC II, dan molekul adhesi sebagai reseptor) dan mediator solubel seperti: hormon, sitokin, neurotrofik faktor dan transmisi sinaptik (Xiao, 1999)

2.3.3 Beberapa komponen yang berperan pada respons imun

a. Limfosit Th1 dan Th2

Pada fase pematangan sel T lebih lanjut terjadi seleksi dan edukasi limfosit menjadi salah satu subset sel T. Sel T yang kehilangan CD8 tetapi tetap mempertahankan molekul CD4, menjadi sel Th (T *helper* = T penolong) dengan ekspresi CD2+ CD3+ CD4+, kemudian masuk dalam sirkulasi. Th di bagi dalam dua subset yaitu Th1 dan Th2,

Sel Th berperan penting dalam respons terhadap sebagian besar mikroorganisme patogenik. Karena hampir semua fungsi regulator dan efektor langsung sel CD4⁺ dimediasi oleh sitokin. Sel Th1 dan Th2 memiliki fungsi dan pengaruh berbeda terhadap keberhasilan anti pathogen. Sel Th2 menstimulasi produksi tiga komponen penting dalam penyakit alergik, yaitu sel mastoid dan eosinofil serta antibodi IgE yang memediasi degranulasi dua jenis sel. Sitokin yang bertanggung jawab untuk aktivitas tersebut adalah IL-4 untuk produksi IgE, IL-5 untuk eosinofilia dan kombinasi IL-3, IL-4 dan IL-10 untuk produksi sel mastoid.

Sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1 memediasi susunan respons imun yang sangat berbeda. Hal yang terpenting dalam respons ini adalah aktivasi makrofag oleh IFN- γ dan pada taraf tertentu, oleh TNF serta faktor stimulasi koloni granulosit makrofag (GM-CSF) untuk meningkatkan presentasi antigen, fagositosis, ekspresi reseptor Fc dan produksi oksida nitrat (NO) dan superoksida. Perubahan ini sangat meningkatkan kemampuan makrofag untuk membunuh banyak jenis patogen intrasel dan ekstrasel. Berbeda dengan sel Th2, sel Th1 juga memediasi respons inflamasi seluler kompleks yang dikenal sebagai DTH dan dengan sekresi IFN- γ dan TNF, yang langsung sitotoksik terhadap beberapa jenis sel. Dengan demikian masing subset Th menghasilkan dan mengatur susunan fungsi efektor yang koheren dengan sasaran tipe antigen dan patogen spesifik.

Disamping menstimulasi subset khusus respons efektor, sel Th1 dan Th2 juga menghambat fungsi yang dimediasi oleh subset berlawanan. Sifat yang disebut regulasi silang ini memberikan keseimbangan molekuler yang penting untuk respons anti patogen yang benar. Regulasi silang terjadi pada dua tingkat berbeda: penghambatan timbal balik sel Th itu sendiri dan penghambatan timbal balik subset fungsi efektor khusus. IFN- γ , produk utama sel Th1 merupakan inhibitor potensial proliferasi Th2. Sebaliknya sel Th2 menghasilkan IL-4 dan IL-10 yang merupakan penghambat potensial produksi dan proliferasi sitokin. Aktivitas tersebut merupakan kumpulan dan sejumlah aktivitas khusus, khususnya IL-10, terhadap sel Th1 dan sel penyaji antigen. Di samping itu ketiga sitokin yang sama ini merupakan inhibitor banyak fungsi efektor yang dimediasi subset berlawanan. Karena itu IFN- γ merupakan inhibitor potensial produksi IgE bermediasi IL-4, eosinofil bermediasi IL-5, dan penghentian granuloma Th2, sedangkan IL-4 dan IL-10 menghambat respons DTH bermediasi Th1 dan aktivasi makrofag berstimulasi IFN- γ serta pembunuhan patogen (Coffmann, 1999).

b. Mikroglia

Mikroglia, merupakan sel-sel kecil dengan inti oval dan tonjolan-tonjolan protoplasma yang berjumlah amat banyak dan bercabang rumit. Secara embriologik diduga berasal dari sel-sel mesoderm, tidak sama seperti elemen-elemen neuroglia lainnya (astrosit dan oligodendroglia) yang berasal dari sel-sel ektoderm. Mikroglia mempunyai sifat-sifat amoeboid dan fagositik, jadi mereka lebih kurang sesuai dengan sel-sel

makrofag di dalam jaringan ikat biasa. Oleh karena itu, mikroglia memegang peranan penting dalam penghancuran dan penyingkiran sisa-sisa sel di daerah degenerasi atau sisa-sisa bekuan darah sesudah suatu proses perdarahan lokal (Sukardi, 1980).

c. Astrosit

Astrosit, yang merupakan sel yang berbentuk bintang, dengan tubuh sel kecil dan tonjolan-tonjolan protoplasma yang bercabang-cabang amat rumit. Sel semacam ini dapat dijumpai tersebar di dalam substansia grisea dan alba SSP. Dikenal dua macam astrosit : a) astrosit protoplasmik, yang mempunyai sitoplasma yang bersifat berbintik-bintik dan memiliki tonjolan-tonjolan yang rumit dan tidak teratur; dan b) astrosit fibrous, yang memiliki sitoplasma yang mengandung serat halus (fibril halus) dan tonjolan protoplasma yang jumlahnya lebih sedikit, lebih panjang dan lebih halus. Salah satu sifat khusus astrosit ialah hubungannya yang erat dengan pembuluh darah kapiler. Beberapa dari tonjolan protoplasmanya berakhir mendatar dan mengelilingi langsung lapisan endotelium. Hal ini menunjukkan suatu hubungan fungsional yang penting. Astrosit dengan perantara tonjolan-tonjolan protoplasma sekitar pembuluh darah kapiler tersebut merupakan sekat pemisah antara darah dan sel saraf. Membran pemisah antara darah dan sel saraf di dalam SSP dikenal sebagai *blood brain barrier*. Secara anatomik *barrier* ini terdiri atas lapisan endotelium, membran basalis, membran basalis yang homogen yang membungkus kapiler, dan perakhiran tonjolan protoplasma astrosit sekitar pembuluh darah kapiler tersebut. *Barrier*

darah otak ini berfungsi sebagai suatu filter diferensial yang mengatur pertukaran zat-zat antara darah dan sel-sel saraf. Pada proses degenerasi atau lesio di dalam SSP, astrisit itu mengalami proses proliferasi yang nyata yang menyebabkan terjadinya suatu hiperplasia yang dikenal sebagai gliosis. Dengan demikian astrosit memegang peranan juga dalam proses penyembuhan, menyebabkan terbentuknya suatu jaringan cacat (cicatrix). Peran baru astrosit adalah sebagai komponen berpengaruh di lingkungan sel induk lokal, astrosit reaktif meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *fibroblast growth factor-2* (FGF-2) yang potensial meningkatkan proliferasi sel progenitor (Homer PJ, 2003).

d. Eosinofil

Eosinofil merupakan sel efektor utama dalam respons imun terhadap infeksi cacing. Pada permukaan eosinofil terdapat dua jenis reseptor, yaitu Fc γ 2 untuk IgG dan Fc ϵ 2 untuk IgE. Sitoplasma eosinofil mengandung banyak granula spesifik. Di dalam inti dari granula terdapat *major basic protein* (MBP) yang merupakan protein utama dari eosinofil yang bersifat helmintotoksik non ensimatik. Didalam matrik inti granula eosinofil didapatkan *eosinophil cationic protein* (ECP) yang mempunyai sifat helmintotoksik. *Eosinophil peroxidase* (EPO) merupakan enzim oksidase yang mempunyai sifat helmintotoksik

Fungsi utama eosinofil dalam respons imun terhadap infeksi cacing adalah: sebagai sel efektor utama yang merusak cacing dalam proses ADCC, melalui Fc ϵ 2 reseptor pada permukaan eosinofil dan

protein kationik dalam sitoplasma maka sel ini menempel pada permukaan cacing yang menyebabkan kerusakan tegumen dan struktur yang lebih dalam.

Sebagai sel pengendali dari proses anafilaksis lokal (dengan melokalisasi mediator sel mast) oleh karena eosinofil mempunyai enzim seperti arylsulfatase B, fosfolipase dan histaminase D).

Eosinofil mempunyai reseptor permukaan untuk C3b dan dalam keadaan aktif menghasilkan suatu letupan respiratori yang hebat bersamaan dengan terbentuknya metabolit oksigen aktif. Eosinofil juga dilengkapi dengan protein granula yang mampu menghasilkan suatu penyumbat trans membran dalam membran sasaran seperti C9 dan perforin NK.

Sebagian besar cacing dapat mengaktifkan jalur komplemen alternatif namun walaupun tahan terhadap serangan C9, pembungkusan tubuh mereka oleh C3b memungkinkan melekatnya eosinofil melalui reseptor C3b. Apabila kontak tersebut berlanjut ke tahap pengaktifan, eosinofil akan mengawali serangan ekstraseluler termasuk pelepasan MBP dan khususnya protein kation yang merusak membran parasit.

Pada penderita yang mengalami infeksi cacing, aktifitas eosinofil lebih meningkat karena adanya: a) ESP (*eosinophil stimulation promoter*), suatu limfokin yang dihasilkan oleh limfosit T yang dapat meningkatkan sistem asam arakhidonat sehingga dapat menstimulir eosinofil; b) GM-CSF, IL-3 dan IL-5 dapat meningkatkan aktifitas

reseptor permukaan eosinofil dan c) produk monosit yaitu *eosinophil activating factor* (EAF).

e. Immunoglobulin E

Meningkatnya kadar antibodi IgE dijumpai pada semua jenis cacing pita *Taenia* pada manusia dan hewan. Relevansi peningkatan ini belumlah diketahui dengan tepat. Kenyataan bahwa IgE banyak dijumpai pada penderita dengan infestasi cacing menimbulkan dugaan bahwa IgE berperan dalam melindungi tubuh terhadap parasit. Akhir ini terungkap bahwa parasit yang dilapisi IgE lebih mudah dibunuh oleh eosinofil, akan tetapi peran IgE di sini tidak sama dengan peran opsonisasi IgG. IgE akan diikat oleh reseptor Fc IgE pada permukaan mastosit, kemudian mediator-mediator yang dilepaskan oleh mastosit atas rangsangan IgE menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler serta pelepasan ECF-A, merangsang pelepasan *platelet activating factor* (PAF) dan eosinofil peroksidase yang diperlukan untuk menghancurkan parasit (Siti, 1996).

Meningkatnya respons IgE yang ditemukan pada infeksi oleh *T. taeniaformis* kemungkinan erat berkaitan dengan aktivitas sel mast, karena jumlah sel ini ternyata meningkat sepuluh kali lebih banyak dibandingkan keadaan normal pada lamina propria. Ada kemungkinan bahwa antibodi IgE bekerja sama dengan sel mastoid meningkatkan permeabilitas jaringan, sehingga meningkatkan efektivitas antibodi IgG dalam menghancurkan parasit. IgE menjadi penting dengan

ditemukannya reseptor untuk IgE pada eosinofil, makrofag dan trombosit yang berbeda dari reseptor untuk IgE sel mast (Patterson, 1988)

Eosinofil memegang peranan sebagai sel pembunuh dalam sitotoksitas sel yang tergantung antibodi untuk melawan infeksi berbagai cacing. Proses tersebut kemungkinan menyangkut pengikatan pada antibodi di permukaan parasit, degranulasi dan selanjutnya deposisi protein dasar utama eosinofil pada permukaan parasit yang mengakibatkan kerusakan dan kematian (Patterson, 1988).

f. Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi intersejuler yang sangat poten, aktif pada kadar yang sangat rendah (Kamen, 2000).

Pada reaksi imunologis atau reaksi inflamasi banyak substansi berupa hormon yang dilepaskan oleh limfosit T dan B maupun sel-sel lain yang berfungsi sebagai sinyal intersejuler yang mengatur respons inflamasi lokal maupun sistemik terhadap rangsangan dari luar. Substansi ini berperan dalam pengendalian hemopoiesis maupun limfopoiesis dan juga berfungsi dalam mengendalikan respons imun dan reaksi inflamasi dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain (Sini, 1996).

Setiap jenis sitokin biasanya diproduksi oleh lebih dari satu jenis sel dan memberikan dampak yang berbeda-beda pada berbagai sel sasaran. Sitokin merupakan mediator respons imun yang sangat poten dan

mampu berinteraksi dengan reseptor pada permukaan sel dengan aktivitas tinggi.

Banyak sitokin yang telah diidentifikasi, baik struktur molekul maupun fungsinya; beberapa diantaranya merupakan mediator utama yang meningkatkan reaksi imunologis yang melibatkan makrofag, limfosit dan beberapa sel lain; jadi sitokin berfungsi sebagai immunoregulator spesifik maupun non-spesifik.

Sitokin yang mempengaruhi SSP dapat berasal dari organ imun perifer yang menyeberangi BBB (*blood brain barrier*) dan sitokin yang diproduksi oleh sel-sel neuron dalam SSP. Sitokin menyeberangi BBB melalui daerah yang bocor atau melalui transport aktif, sitokin perifer menuju SSP dan bereaksi secara langsung. Adanya sitokin yang bereaksi karena munculnya yang di perifer sebagai hasil aktivasi imun yang secara tidak langsung distimulasi oleh berbagai fungsi SSP. Sitokin yang diproduksi oleh sel-sel neuron dalam SSP hanya diekspresikan pada kondisi sakit, pada keadaan normal produksi sitokin oleh sel otak dalam jumlah yang sangat kecil (Judith, 2001).

Interferon- γ

IFN- γ atau interferon tipe II atau *immun interferon* terutama diproduksi oleh limfosit Th1. IFN- γ dapat meningkatkan ekspresi MHC kelas I dan II. Ekspresi MHC kelas II bukan saja terjadi pada permukaan makrofag tetapi juga pada permukaan sel melanoma dan epitel. IFN- γ juga dapat mempengaruhi aktivitas sel T, sel B dan sel NK. IFN- γ

meningkatkan ekspresi reseptor IL-2 pada permukaan sel T dan menghambat aktivitas sel Th2.

IFN dapat juga memacu diferensiasi sel, tergantung kepada jenis sel dan dosis IFN yang diberikan. Pada beberapa keadaan, efek peningkatan diferensiasi sel sulit dibedakan dari efek hambatan proliferasi. Dampak interferon sangat ditentukan oleh jenis interferon serta adanya faktor imunomodulator dan hormon. Aktivitas imunomodulator IFN ditentukan oleh efek interferon pada beberapa sel yang berperan dalam sistem imun yaitu makrofag, limfosit T dan B serta sel NK. IFN dapat meningkatkan fungsi makrofag sebagai APC serta kemampuannya untuk fagositosis dan meningkatkan sitotoksitas limfosit T dan sel NK, sehingga dengan demikian peran IFN dalam proses pembunuhan sel sasaran cukup penting.

Efek yang ditimbulkan oleh IFN pada makrofag sama dengan yang ditimbulkan oleh *macrophage activating factor* (MAF) atau *migration inhibitory factor* (MIF). Makrofag yang diaktivasi oleh IFN menunjukkan pembentukan pseudopodia dan vakuolisasi. Aktivasi makrofag oleh IFN- α , beta maupun gamma, menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor Fc pada permukaan sel sehingga proses fagositosis dan ADCC berlangsung lebih mudah. Interferon terutama IFN- γ , juga meningkatkan ekspresi MHC kelas II, sehingga antigen yang dipresentasikan oleh APC dapat dikenal oleh sel T. Baik IFN- γ , beta maupun alfa dapat menurunkan atau meningkatkan sintesis dan sekresi enzim proteolitik oleh makrofag. Peningkatan sekresi enzim-enzim itu

meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan antigen.

Selain memberikan efek pada makrofag, IFN juga dapat memberikan efek pada limfosit. Ia dapat meningkatkan atau menurunkan respons imun seluler maupun humoral pada seseorang tergantung dari dosis dan saat pemberian IFN serta sifat genetik orang bersangkutan. Secara umum pemberian IFN sebelum atau bersamaan dengan pemberian antigen menyebabkan efek hambatan, sedangkan bila IFN diberikan sesudah pemaparan antigen, IFN akan meningkatkan respons imun seluler maupun humoral. Hal ini sesuai dengan proses fisiologik, karena IFN- γ umumnya diproduksi relatif lama setelah timbulnya respons imun. Beberapa percobaan *in vitro* telah membuktikan efek sebaliknya, yaitu pemberian IFN dengan dosis tinggi sebelum atau bersamaan dengan antigen dapat menekan proliferasi limfosit dan pembentukan antibodi, sedangkan pemberian interferon dengan dosis rendah meningkatkan limfoproliferasi dan produksi antibodi (Siti, 1996).

Interleukin-10

IL-10 merupakan protein yang diproduksi oleh sel Th2. IL-10 disintesis pula oleh sel mast, tumor sel B dan sel B normal. IL-10 mempunyai kemampuan untuk menghambat sintesis limfokin dari sel Th1 bila ada sel APC. Penelitian lebih lanjut memperlihatkan bahwa peran IL-10 ternyata lebih langsung pada fungsi makrofag dengan menghambat produksi sitokin seperti IL-6 yang dihasilkan oleh sel tersebut. Pada manusia, IL-10 diketahui menghambat produksi IL-1 dan

TNF yang dihasilkan oleh sel mononuklear, menghambat proliferasi sel T supresor (CD8) dan produksi IL-2 oleh sel T helper.

IL-10 mempunyai pengaruh kuat terhadap ketahanan hospes dari serangan parasit. Infeksi parasit seperti *Nippostrongylus brasiliensis* dan *Schistosoma mansoni* diketahui menginduksi respons imunitas yang didominasi oleh sel Th2 tanpa dideteksi adanya aktivitas sel Th1. Penurunan aktivitas sel Th1 berkaitan erat dengan produksi IL-10 oleh sel Th2, sehingga diperkirakan bahwa produksi IL-10 mempengaruhi resistensi terhadap parasit tersebut. Sebaliknya, suseptibilitas hospes akibat infeksi parasit *Trypanosoma cruzi* ditentukan oleh produksi IL-10. Hal ini disebabkan karena resistensi akibat parasit ini dilakukan oleh IFN- γ (sel Th1). Namun bila IL-10 di produksi maka limfokin ini akan menghambat produksi IFN- γ yang berakibat fatal bagi hospes. (Wihaskoro, 1993).

g. Komplemen

Komplemen merupakan mediator terpenting dalam reaksi antigen antibodi, yang terdiri dari sekitar 20 jenis protein yang berbeda satu dengan lain baik dalam sifat kimia maupun dalam fungsi imunologik. Protein ini dibentuk dalam sel hati dan sel-sel sistem retikuloendotel misalnya limfosit dan monosit. Komponen dapat berinteraksi satu sama lain, bereaksi dengan antibodi maupun dengan membran sel. Akibat interaksi ini terjadilah serangkaian aktivitas biologik yang berakhir dengan lisis sel, mikroorganisme atau tirulnya reaksi inflamasi.

Disamping itu komplemen mampu memacu reaksi imunologik lain yang melibatkan aktivasi sel-sel efektor dengan cara berikatan dengan reseptor komplemen yang terdapat pada permukaan sel atau memacu respons imun humoral yang lain.

Dalam keadaan normal komplemen terdapat dalam serum dalam keadaan inaktif. Aktivasi komplemen dirangsang oleh berbagai substansi dan berlangsung melalui 2 jalur, yaitu: jalur klasik dan jalur alternatif.

Aktivasi jalur klasik umumnya terjadi oleh kompleks antigen-antibodi atau agregat imunoglobulin, baik yang larut maupun yang melekat pada permukaan sel. Imunoglobulin yang mampu mengaktivasi jalur klasik adalah IgG1, IgG2 dan IgG3 serta IgM. Aktivasi terjadi melalui pengikatan C1q dengan salah satu bagian fragmen Fc dari satu atau lebih molekul IgG atau IgM. Reaksi ini disusul dengan aktivasi proenzim C1r menjadi enzim protease yang aktif dan dapat memecah C1s. Selanjutnya C1s yang merupakan enzim yang aktif merombak C4 menjadi C4a dan C4b, kemudian C2 yang melekat pada C4b dirombak menjadi C2a yang tetap melekat pada C4b dan C2b yang dilepaskan. Kompleks C4b2a adalah suatu protease yang dapat merombak C3 sehingga disebut C3-convertase; perombakan ini menghasilkan C3a dan C3b keduanya merupakan molekul peptid yang mempunyai fungsi biologik yang sangat penting.

Aktivasi jalur alternatif dapat berlangsung tanpa diawali oleh terbentuknya kompleks antigen-antibodi. Reaksi dapat terjadi bila ada C3b yang melekat pada permukaan sel, yang mungkin berasal dari reaksi

antara C3 dengan faktor B atau enzim dari jaringan yang lain. C3b yang melekat pada permukaan sel bereaksi dengan faktor B membentuk C3bBb yang mampu memecah C3 lebih lanjut. Proses ini lebih ditingkatkan lagi oleh properdin yang memperlambat disosiasi faktor Bb. Reaksi selanjutnya adalah perombakan C5 dan seterusnya berlangsung sama seperti jalur klasik.

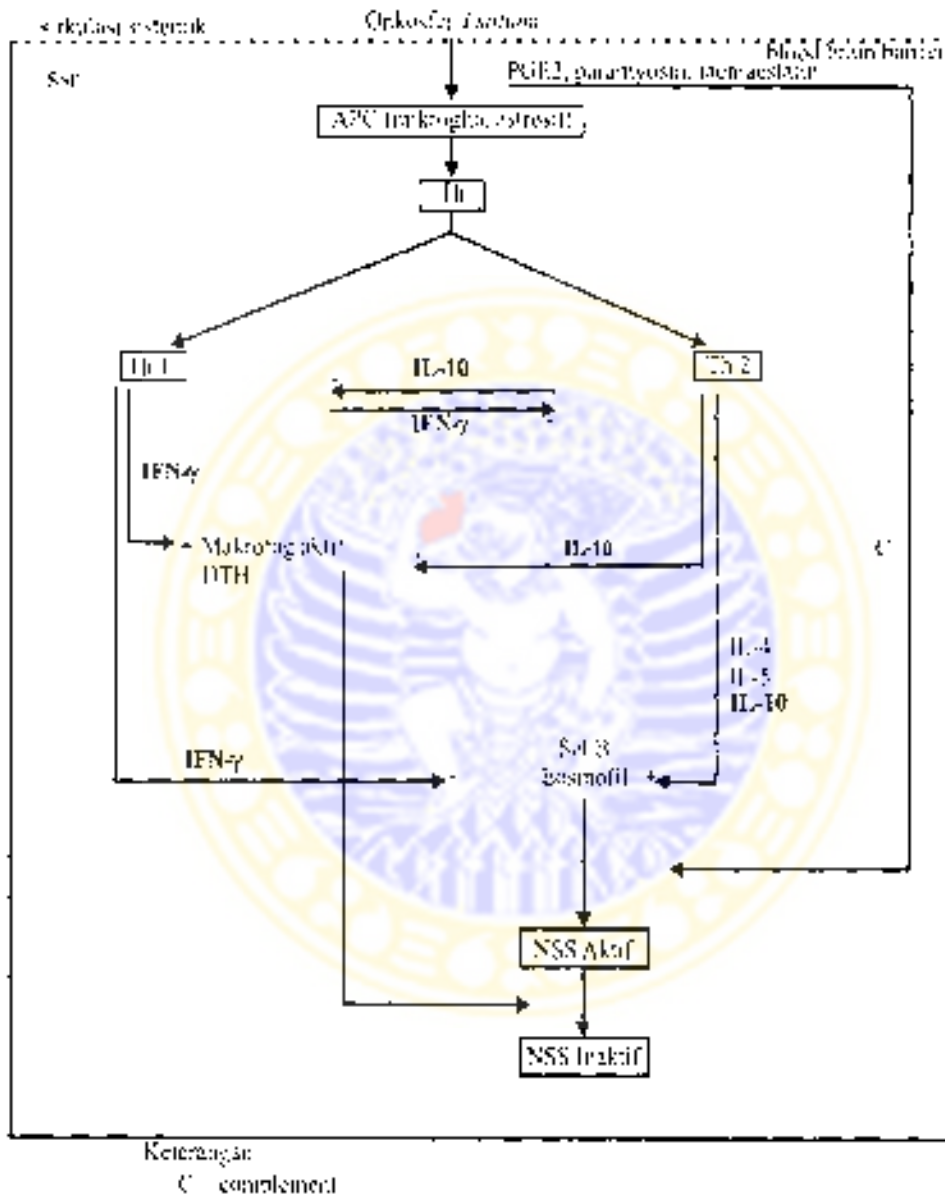
Mekanisme pengrusakan membran sel oleh reaksi C5-C9 diawali oleh perombakan C5 oleh kompleks C4b2a3b.C3bBb atau enzim tertentu. Aktivasi ini menghasilkan C5a yaitu suatu peptide yang mempunyai aktivitas biologik dan C5b yang dapat mengikat C6 dan C7 membentuk kompleks trimolekuler yaitu C5b67 yang cenderung melekat pada permukaan sel. Perlekatan ini dapat dihambat oleh protein-S. Kompleks C5b67 kemudian mengikat C8 dan pada saat ini mulailah pengrusakan sel, dan pengrusakan selanjutnya ditingkatkan dengan pengikatan C9. kompleks yang terdiri atas molekul C5b, C6, C7, C8 dan beberapa molekul C9 merupakan dasar proses sitolitik dari sistem komplemen.

Reaksi komplemen yang berlebihan dapat dicegah karena pengikatan komponen satu dengan yang lain bersifat stabil. Selain itu dalam serum terdapat berbagai jenis protein yang berfungsi sebagai inhibitor, misalnya C1 inhibitor yang dapat menghambat C1 maupun plasmin, kalikrein, faktor XII dan XI.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



Penjelasan Kerangka Konseptual

Onkosfer sampai di sirkulasi sistemik karena manusia atau hospes perantara secara kebetulan menelan makanan yang terkontaminasi telur cacing *T. solium*. Telur cacing yang tertelan, di dalam usus menetas menjadi onkosfer dan dengan bantuan kait onkosfer menembus dinding usus masuk ke dalam pembuluh darah portal atau saluran limfe di daerah usus dan akhirnya mencapai sirkulasi sistemik. Tidak diketahui cara onkosfer perpindahan ke jaringan spesifik secara aktif atau hanya secara pasif berkembang di dalam jaringan dengan curah darah yang tinggi seperti pada otak (White AC, 1997b). Kemungkinan onkosfer dengan bantuan kait yang dimiliki menembus *blood brain barrier* dan melewati endotelium kapiler sampai di otak. Onkosfer (larva imatur) di otak berkembang menjadi larva yang dewasa di dalam kista yang mengandung cairan yang dikenal sebagai NSS. Respons imun lokal di otak berperan pada perubahan NSS aktif dan NSS inaktif. Molekul parasit seperti paramyosin merupakan antigen B terdiri dari protein multimer 95-kD, taeniaestatin, PGE2 dan molekul parasit lainnya dapat menimbulkan respons imun pada SSP. Pada respons imun di SSP, makrofag mengekspresikan MHC II sebagai kemungkinan utama pada berbagai jenis sel pada SSP yang dihubungkan dengan penyajian antigen kepada sel T CD4+ (*T helper*). Paramyosin dan molekul parasit lainnya di otak akan diproses terlebih dahulu di dalam makrofag atau mikroglia dan astrosit sebagai *antigen presenting cells* (Aschner, 1998; Hall, 1999) kemudian ditampilkan pada permukaan sel bersama MHC II untuk dapat dikenal oleh Th.

Respons imun banyak diperankan oleh limfosit T dalam hal ini *T helper* yang terdiri dari subset Th1 dan Th2. Subset Th1 dan Th2 ini didasarkan terutama pada sitokin yang dikeluarkan pada stimulasi antigen. Sitokin utama yang membedakan kedua subset tersebut adalah IFN- γ , IL-2 dan TNF untuk sel Th1 dan IL-10, IL-4 dan IL-5 untuk Th2. IFN- γ merupakan sitokin utama pada respons Th1 yang dapat menghambat sekresi IL-10 dan perkembangan Th2. IL-10 merupakan sitokin utama Th2 yang dapat menghambat sekresi IFN- γ dan perkembangan Th1. IFN- γ dan IL-10 merupakan sitokin penyeimbang bagi Th1 dan Th2 (Coffman, 1999). Atas dasar kenyataan tersebut maka dipilih sitokin yang dapat mewakili, yaitu IFN- γ sebagai petanda Th1 dan IL-10 sebagai petanda Th2.

Sel Th1 dan Th2 selain menstimulasi subset khusus respons efektor, juga menghambat fungsi yang dimediasi oleh subset berlawanan yang disebut regulasi silang. Regulasi silang terjadi pada dua tingkat berbeda, yaitu penghambatan timbal balik sel Th itu sendiri dan penghambatan timbal balik subset fungsi efektor khusus seperti yang tampak pada kerangka konseptual. Sel Th2 menghasilkan IL-4 dan IL-10 yang merupakan penghambat potensial produksi dan proliferasi sitokin Th1 dan makrofag aktif, sebaliknya IFN- γ produk utama sel Th1 merupakan penghambat potensial proliferasi Th2. IFN- γ merupakan penghambat potensial produksi IgE yang dimediasi IL-4, eosinofilia dan pembentukan granuloma Th2. Sel Th2 menstimulasi komponen penting dalam penyakit parasit yaitu eosinofil dan antibodi terutama IgE yang dibentuk oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi sel B. Sitokin yang bertanggung jawab untuk

aktivitas tersebut adalah IL-4 untuk produksi IgE, IL-5 untuk eosinofilia (Coffman, 1999).

Onkosfer *T. solium* yang masuk ke dalam hospes perantara rentan terhadap antibodi dan komplemen. Meskipun hospes membentuk respons antibodi, parasit mulai berubah menjadi metasesstoda yang resisten terhadap destruksi komplemen. Metasesstoda mengadakan pengelakan antara lain melalui paranyosin dengan menghambat pengikatan C1q, taeniastatin menghambat jalur alternatif dan jalur klasik komplemen, dan sulfated polysacharides yang mengaktifasi komplemen jauh dari parasit (White AC, 1997b). Pada saat ini parasit berkembang menjadi metasesstoda yang dewasa yang dikenal sebagai NSS aktif.

NSS aktif dapat berubah menjadi NSS inaktif karena beberapa faktor. Londono (2002) menemukan peningkatan jumlah makrofag aktif pada NSS dengan parasit yang mati. Berdasarkan pada kerangka konseptual aktivasi makrofag dipengaruhi oleh IFN- γ produk Th1. Makrofag yang diaktifasi oleh IFN- γ menunjukkan morfologi yaitu menjadi besar dan menunjukkan pembentukan pseudopodia dan vakuolisasi. Peningkatan ekspresi MHC II berlaku pada berbagai tipe sel, selain makrofag juga pada sel endotel dan astrosit, dapat meningkatkan dan menurunkan sintesis dan sekresi enzim proteolitik oleh makrofag.

Peningkatan sekresi enzim ini meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan imunogen dan dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan sampai terjadi nekrotik. pada saat ini sistiserkus

inaktif atau mati. Menurut Giordano (2001) parasit mengalami kematian karena kehilangan kemampuannya untuk mengontrol pertahanan inang.

3.2. Hipotesis

Ada perbedaan respons imun NSS aktif, NSS inaktif dan kelompok kontrol berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2 yang dicerminkan oleh limfosit penghasil IFN- γ dan limfosit penghasil IL-10.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *observational cross sectional analytic design* oleh karena pengambilan data dilakukan pada satu saat tertentu.

4.2 Sampel Penelitian

4.2.1 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah otak babi yang ditumbahi kista yang disebut sebagai neurosistiserkosis (NSS). Selanjutnya klasifikasi NSS berdasarkan atas viabilitas parasit pada NSS, yaitu NSS aktif dan NSS inaktif. NSS aktif adalah NSS dengan parasit yang masih hidup dan pada NSS inaktif dengan parasit yang tidak aktif atau mati. Sebagai kontrol adalah otak babi normal tanpa kista.

4.2.2 Metode pengambilan sampel

Metode pengambilan sampel menggunakan *Purposive Sampling*, yaitu sampel yang diambil dari otak babi yang memenuhi kriteria sebagai NSS aktif dan NSS inaktif. Untuk mendapatkan sampel dalam penelitian ini dilakukan melalui 2 cara, yaitu :

1. NSS buatan melalui percobaan

NSS buatan dilakukan dengan cara memberikan telur cacing melalui oral dan inokulasi onkosfer intrakranial. 12 ekor babi diberikan telur

cacing melalui oral dan inokulasi onkosfer intrakranial setelah dinekropsi hanya didapatkan satu otak babi yang ditumbuhi satu buah kista dengan NSS aktif.

2. NSS pada babi yang terinfeksi secara alamiah

NSS pada babi yang terinfeksi secara alamiah diperoleh melalui observasi pada babi yang dipelihara oleh penduduk. Sampel penelitian dari babi yang terinfeksi secara alamiah ditemukan selama periode 21 Nopember sampai dengan 21 Desember 2003 diperoleh tiga ekor babi dengan gejala sistiserkosis pada mata atau lidah dan diperkirakan menderita NSS. Babi pertama ditumbuhi 3 kista aktif, babi kedua ditumbuhi 4 kista inaktif, dan babi ketiga ditumbuhi 5 kista inaktif.

3. Kontrol

Sebagai kontrol adalah otak babi normal, yaitu diambil dari otak 6 ekor babi yang sama sekali tidak ditumbuhi kista.

4.2.3 Besar Sampel

Unit analisis dalam penelitian ini adalah kista yang tumbuh di otak, sehingga besar sampel dalam penelitian ini adalah:

1. Sampel NSS aktif, besar sampel untuk kelompok NSS aktif adalah 4 buah kista aktif yang tumbuh di otak babi.

2. Sampel NSS inaktif, besar sampel untuk kelompok NSS inaktif adalah 9 buah kista inaktif yang tumbuh di otak babi.
3. Sampel kontrol, besar sampel untuk kelompok kontrol adalah 6 buah otak babi normal.

4.2.4 Kriteria sampel NSS aktif dan NSS inaktif.

NSS aktif dan NSS inaktif terletak di parenkim otak, dan kriteria sampel yang tergolong NSS aktif dan NSS inaktif ditentukan secara makroskopis dan mikroskopis berdasarkan kriteria dari Carpio A (1994) dan Aluja (1999) yang dimodifikasi.

1. NSS aktif : secara makroskopis kista tampak vesikuler (cairan dalam kista berwarna jernih) dan secara mikroskopis gambaran histopatologis tampak parasit yang masih aktif atau utuh.
2. NSS inaktif : secara makroskopis kista tampak koloid atau kaseosa (cairan dalam kista berwarna keruh) dan secara mikroskopis gambaran histopatologis tampak parasit yang tidak aktif atau degenerasi/tidak utuh.

4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah terdiri dari variabel bebas (*independent*) dan variabel tergantung (*dependent*).

4.3.1 Variabel bebas

Sebagai variabel bebas adalah NSS aktif dan NSS inaktif pada otak babi.

4.3.2 Variabel tergantung

Sebagai variabel tergantung adalah respons imun, sebagai variabel respons imun dalam penelitian ini antara lain:

1. Limfosit penghasil IFN- γ (sebagai petanda Th1) diambil dari spesimen jaringan otak di sekitar sistiserkus.
2. Limfosit penghasil IL-10 (sebagai petanda Th2) diambil dari spesimen jaringan otak di sekitar sistiserkus.
3. Sel imunokompeten NSS
Sel imunokompeten dalam respons imun NSS meliputi eosinofil, astrosit, mikroglia, yang diperoleh dari spesimen jaringan otak di sekitar sistiserkus.

4.3.3 Definisi Operasional Variabel

Selanjutnya variabel dalam penelitian ini didefinisikan sebagai berikut.

1. NSS aktif: kelainan pada SSP yang ditandai oleh larva sistiserkus solium dan pada pemeriksaan makroskopis kista tampak vesikuler (cairan dalam kista berwarna jernih), secara mikroskopis gambaran histopatologis tampak parasit yang masih aktif atau utuh.
2. NSS inaktif : kelainan pada SSP yang ditandai oleh larva sistiserkus solium dan pada pemeriksaan makroskopis kista tampak koloid atau kaseosa (cairan dalam kista berwarna keruh), secara mikroskopis

gambaran histopatologis tampak parasit yang tidak aktif atau degenerasi.

3. **Limfosit penghasil IFN- γ dan limfosit penghasil IL-10 adalah jumlah limfosit penghasil IFN- γ sebagai petanda respons limfosit Th1, dan limfosit penghasil IL-10 sebagai petanda limfosit Th2 pada NSS aktif dan NSS inaktif yang dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia, diperiksa dengan mikroskop cahaya binokuler dan dihitung dengan graticulae dalam luas tertentu dan dinyatakan dalam persentase jumlah sel.**
4. **Sel imunokompeten NSS : sel imunokompeten dalam respons imun NSS yaitu : eosinofil, astrosit, dan mikroglia, yang di peroleh dari jaringan di sekitar sistiserkus dengan pengecatan HE dan dihitung dengan graticulae dalam luas tertentu dan dinyatakan dalam persentase jumlah sel.**

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

4.4.1 Tempat penelitian

1. NSS buatan melalui percobaan

Cacing pita yang digunakan untuk membuat NSS melalui percobaan diperoleh dari penderita taeniasis di wilayah Puskesmas Banjar, Puskesmas Kubutambahan I dan Puskesmas Kubutambahan II, Kabupaten Bulcleng Singaraja, Bali. Selanjutnya penelitian

percobaan membuat NSS aktif dan NSS inaktif dilakukan di Balai Penyelidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional VI Denpasar.

2. NSS pada babi yang terinfeksi secara alamiah

Pengambilan sampel NSS aktif dan NSS inaktif pada babi yang terinfeksi secara alamiah dilakukan di desa Tenunggame, Distrik Bolakme, Kabupaten Jayawijaya, Wamena- Papua.

3. Pemeriksaan

Pemeriksaan imunohistokimia dan pengecatan hematoksin eosin dilakukan di BPPV Reg. VI Denpasar dan hasilnya dikonsultasikan ke divisi imunohistokimia di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

4.4.2 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan selama kurang lebih 12 bulan (Januari-Desember 2003).

4.5 Prosedur Penelitian

4.5.1 Penelitian percobaan membuat NSS aktif dan NSS inaktif

Penelitian diawali dengan koleksi cacing pita yang didapat secara sukarela dari penderita taeniasis. Pencarian kasus taeniasis dilakukan dengan bekerja sama dengan Dinas Kesehatan daerah tingkat II kabupaten Buleleng dan tenaga medis, paramedis di Puskesmas Banjar, Puskesmas Kubutambahan I,

Puskesmas Kuburambahan II daerah tingkat II kabupaten Buleleng. Daerah ini dipilih berdasarkan laporan Departemen Kesehatan (2002). Penderita dengan keluhan mengeluarkan potongan cacing pita di dalam feses ataupun secara spontan diberikan obat praziquantel masing-masing dosis 600 mg/ tablet (*single dose*) dan laksansia (garam Inggris/MgSO₄) dosis 30 gram per orang. Cacing pita yang diperoleh (lihat lampiran 2) dibawa ke Laboratorium Parasitologi BPPV Regional VI Denpasar untuk diidentifikasi secara morfologis (identifikasi cacing pita lihat pada lampiran 3). Cacing yang digunakan untuk percobaan adalah cacing pita yang diidentifikasi sebagai *T. solium*.

Dari lima belas ekor cacing pita yang diperoleh, lima ekor yang diidentifikasi secara morfologi sebagai *T. solium*. Sepuluh proglotid gravid dari bagian terminal yang akan dipakai untuk penelitian ini diproses menjadi telur dan sebagian telur ditetaskan secara in vitro dengan menggunakan NaOCl 0,5% menjadi onkosfer (Ito, 1997), (teknik penetasan onkosfer in vitro lihat pada lampiran 4). Onkosfer yang telah ditetaskan di purifikasi menggunakan percoll (teknik purifikasi lihat pada lampiran 5).

Sejumlah 100.000 telur cacing pita *T. solium* dalam 3cc PBS diberikan melalui oral (Grewal, 2000) dan 2500 onkosfer dalam 0,25 cc PBS steril (berdasarkan penelitian pendahuluan) diinokulasi ke intrakranial melalui titik perpotongan antara garis supraorbital kanan-kiri dengan garis tengah anterior-posterior pada bagian atas kepala babi (lampiran 6).

Pengambilan unit analisis otak babi pada hewan percobaan dan kontrol dilakukan dengan melakukan nekropsi pada enam ekor babi dengan perlakuan pada minggu ke enam, dan pada minggu kedua belas dinekropsi enam ekor babi

dengan perlakuan, enam ekor babi kontrol. Pemilihan waktu minggu ke enam dan ke dua belas didasarkan atas pertimbangan bahwa kista tumbuh mulai minggu ke enam sampai ke delapan.

Unit analisis berupa otak yang mengandung kista dan otak babi kontrol sebagian disimpan dalam bahan fiksasi buffer formalin untuk pemeriksaan hematoksilin eosin, sedangkan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan jaringan segar yang dilumuri dengan OCT *compound* dan dipotong dengan kriostat.

4.5.2 Pengambilan sampel pada babi yang terinfeksi secara alamiah

Sampel diperoleh dengan cara *door to door* dalam periode waktu 21 Nopember sampai dengan 21 Desember 2003 di desa Tenunggame Distrik Bolakme Kabupaten Jayawijaya, Wamena Papua. Otak babi yang dicurigai mengandung NSS diambil, dibungkus dalam aluminium foil dan dimasukkan ke dalam termos yang mengandung "dry ice" untuk dikirim ke Bali dan dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

Selanjutnya unit analisis otak babi yang mengandung kista sebagian disimpan dalam bahan fiksasi buffer formalin untuk pemeriksaan hematoksilin eosin, sedangkan untuk pemeriksaan imunohistokimia digunakan jaringan segar dan pemotongan dilakukan dengan kriostat.

Spesimen jaringan otak yang disimpan dalam buffer formalin diproses untuk diblok dengan parafin, dipotong 4 μ kemudian dipulas dengan pulasan rutin HE (Haematoxyllin Eosin). Sediaan dengan pulasan HE dimaksudkan untuk mengamati sel eosinofil, astrosit dan mikroglia pada bagian jaringan otak.

Spesimen jaringan otak segar dihuat blok kecil, dilumuri dengan OCT *compound*, dipotong 5 μ dengan kriostat kemudian dilakukan pewarnaan IHK (imunohistokimia) dengan menggunakan monoklonal antibody, yaitu anti porcine IL-10 dan anti porcine IFN- γ . Metode yang digunakan untuk pewarnaan IHK adalah cara tidak langsung dengan Labeled Streptavidin Biotin (LSB).

Penghitungan data tiap variabel menggunakan graticulae dan mikroskop cahaya binokular dengan pembesaran 400X. Hasil perhitungan data tiap variabel dinyatakan dalam jumlah sel positif per jumlah sel total dalam luas tertentu $\times 100\%$.

4.6 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan uji statistik pada taraf kemaknaan adalah sebesar 0,05.

4.6.1 Uji keajegan

Uji keajegan dilakukan untuk menguji konsistensi hasil pengamatan peneliti dengan pengamat terhadap variabel penelitian.

4.6.2 Uji normal distribusi

Beberapa analisis statistik yang akan digunakan dalam penelitian ini mensyaratkan bahwa data yang akan dianalisis harus mengikuti distribusi normal. Oleh karena itu pengujian normal distribusi dilakukan terhadap variabel dalam penelitian ini.

4.6.3 Uji manova

Uji beda Manova dilakukan atas pengamatan variabel tergantung yang berkonsep multivariat.

4.6.4 Analisis diskriminan

Analisis diskriminan dalam penelitian ini, antara lain digunakan untuk:

a. Mendapatkan variabel pembeda (diskriminator) kuat yang dapat mencerminkan pembeda antar kelompok.

b. Membuat pola respons imun

Pola respons imun dalam penelitian ini adalah pola yang digambarkan dengan diagram Bar berdasarkan skor diskriminan dari fungsi diskriminan Fisher. Pola respons imun dalam penelitian ini digunakan untuk menggambarkan kontribusi fungsi variabel diskriminator respons imun pada NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol. Skor diskriminan dari fungsi diskriminan Fisher dalam penelitian ini didapatkan dari hasil perkalian koefisien Fisher dengan nilai rerata masing-masing variabel diskriminator.

c. Membuat persamaan fungsi diskriminan

Fungsi diskriminan dalam penelitian ini berguna untuk menentukan suatu kasus termasuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau kontrol. Fungsi diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fungsi diskriminan Canonical.

d. **Membuat Territorial Map**

Mengingat analisis diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis diskriminan 3 faktor, maka untuk menentukan suatu kasus masuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau ke dalam kelompok kontrol, maka menurut Santoso (2002) lebih efektif menggunakan Territorial Map. Territorial Map pada dasarnya adalah menetakan (mapping) batas setiap kelompok berdasarkan sumbu X (fungsi diskriminan I) dan sumbu Y (fungsi diskriminan II), sehingga dengan melihat koordinat sebuah kasus pada sumbu Territorial Map, dengan mudah dapat ditentukan kasus tersebut masuk ke dalam kelompok tertentu.



BAB 5

HASIL DAN ANALISIS

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Unit analisis penelitian

Unit analisis data dalam penelitian ini adalah kista pada otak babi yang memenuhi kriteria NSS aktif, NSS inaktif, dan sebagai kontrol adalah otak babi normal. NSS aktif dan NSS inaktif dalam penelitian ini diperoleh secara buatan melalui percobaan dan mencari babi yang sudah terinfeksi secara alamiah di daerah endemik di desa Tenunggame distrik Bolakme Kabupaten Jayawijaya, Wamena - Papua.

Dari duabelas ekor babi yang diberi perlakuan, ditemukan satu kista yang sesuai dengan kriteria NSS aktif. Tiga ekor babi yang diperoleh dari daerah endemik ditemukan tiga NSS aktif pada satu ekor babi dan sembilan NSS inaktif pada dua ekor babi (lampiran 10), sedangkan sebagai kontrol adalah otak babi tanpa kista, diambil dari enam ekor babi normal. Semua kista yang diperiksa diambil dari jaringan parenkim otak, dengan ukuran kista sekitar 0,6 X 0,8 cm.

5.1.2 Deskripsi data penelitian

Sebagai variabel dalam penelitian ini adalah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia yang dinyatakan dalam jumlah sel positif per 100 sel atau persentase jumlah sel. Pengamatan terhadap kelima variabel pada ketiga kelompok dalam penelitian ini selain

dilakukan oleh peneliti juga dilakukan oleh pengamat (seorang yang berpengalaman dalam bidang Patologi Anatomi dan imunohistokimia). Apabila ada keraguan antara peneliti dan pengamat dikonsultasikan kepada ahli Patologi Anatomi dan imunohistokimia. Deskripsi data hasil pengamatan peneliti dan pengamat disajikan dalam tabel di bawah ini.

a. Deskripsi data NSS-aktif

Hasil pemeriksaan variabel penelitian terhadap kelompok NSS-aktif disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.1 Deskripsi data NSS-aktif

Variabel	Peneliti (n=4)		Pengamat(n=4)	
	Rerata	SD	Rerata	SD
IL-10	8,50	0,5774	8,00	0,8165
IFN- γ	3,25	0,5000	3,50	1,0000
Eosinofil	9,00	0,8165	8,75	0,5000
Astrosit	32,25	4,4253	31,00	4,6904
Mikroglia	36,50	5,6862	37,00	4,1633

Tabel 5.1 di atas menunjukkan nilai rerata dan SD dari hasil pengamatan persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS aktif.

b. Deskripsi data NSS inaktif

Hasil pemeriksaan variabel penelitian terhadap kelompok NSS inaktif disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.2 Deskripsi data NSS inaktif

Variabel	Peneliti (n=9)		Pengamat(n=9)	
	Rerata	SD	Rerata	SD
IL-10	4,1111	0,7817	4,0000	0,7071
IFN γ	10,4444	1,2360	10,2222	1,4814
Eosinofil	1,3333	1,1180	1,4444	1,2360
Astrosit	40,1111	4,3429	39,6667	4,4159
Mikroglia	34,5556	4,1866	35,0000	4,6637

Tabel 5.2 di atas menunjukkan nilai rerata dan SD dari hasil pengamatan persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS inaktif.

c. Deskripsi data kelompok kontrol

Hasil pemeriksaan variabel penelitian terhadap kelompok kontrol (otak normal) disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.3 Deskripsi data kelompok kontrol

Variabel	Peneliti (n=6)		Pengamat(n=6)	
	Rerata	SD	Rerata	SD
IL-10	0	0	0	0
IFN γ	0	0	0	0
Eosinofil	0	0	0	0
Astrosit	28,6667	4,9666	29,0000	2,9665
Mikroglia	31,1667	1,4720	30,8333	1,8348

Tabel 5.3 di atas menunjukkan nilai rerata dan SD dari hasil pengamatan persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok kontrol. Tampak bahwa pada kelompok kontrol tidak ditemukan adanya limfosit penghasil IL-10 maupun limfosit penghasil IFN- γ , serta eosinofil, hanya terdapat astrosit dan mikroglia.

5.2 Analisis Hasil Penelitian

5.2.1 Uji keajegan data peneliti dan pengamat

Pengamatan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia dalam penelitian ini selain dilakukan oleh peneliti juga dilakukan oleh pengamat (seorang yang

berpengalaman dalam bidang Patologi Anatomi dan imunohistokimia). Oleh karena itu dilakukan uji keajegan untuk menguji konsistensi hasil pengamatan peneliti dengan pengamat terhadap ke lima variabel pada kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kelompok kontrol.

Pengujian keajegan dilakukan dengan menggunakan *Hotelling's Trace* untuk melihat konsistensi hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat terhadap ke lima variabel pada ke tiga kelompok penelitian. Pengujian ini juga ditunjang dengan pengujian untuk tiap variabel yang menggunakan statistik F. Hasil pengujian disajikan dalam tabel di bawah ini.

a. Uji keajegan kelompok NSS-aktif oleh peneliti dan pengamat

Hasil pengujian keajegan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS aktif adalah sebagai berikut.

Tabel 5.4. Hasil Uji Keajegan Pada Kelompok NSS aktif

Variabel	Peneliti		Pengamat		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	8,50	0,5774	8,00	0,8165	1,000	0,356
IFN- γ	3,25	0,5000	3,50	1,0000	0,200	0,670
Eosinofil	9,00	0,8165	8,75	0,5000	0,273	0,620
Astrosit	32,25	4,4253	31,00	4,6904	0,150	0,712
Mikroglia	36,50	5,6862	37,00	4,1633	0,020	0,892

Hotelling's Trace = 0,526, p = 0,930

Berdasarkan hasil pengujian keajegan dilakukan dengan menggunakan *Hotelling's Trace*, menunjukkan bahwa hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS aktif tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini selain ditunjukkan dengan nilai *Hotelling's Trace* = 0,526 dan p = 0,930 (lampiran 12). Berdasarkan

analisis ini, maka dapat dinyatakan bahwa hasil pengamatan terhadap ke lima variabel dalam kelompok NSS aktif oleh peneliti dan pengamat adalah konsisten.

b. Uji keajegan kelompok NSS inaktif oleh peneliti dan pengamat

Hasil pengujian keajegan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS inaktif adalah sebagai berikut.

Tabel 5.5. Hasil Uji Keajegan Pada Kelompok NSS-inaktif

Variabel	Peneliti		Pengamat		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	4,1111	0,7817	4,0000	0,7071	0,100	0,756
IFN- γ	10,4444	1,2360	10,2222	1,4814	0,119	0,734
Eosinofil	1,3333	1,1180	1,4444	1,2360	0,040	0,844
Astrosit	40,111	4,3429	39,6667	4,4159	0,046	0,832
Mikroglia	34,5556	4,1866	35,0000	4,6637	0,045	0,834

Hotelling's Trace = 0,017, $p = 0,999$

Berdasarkan hasil pengujian keajegan dilakukan dengan menggunakan *Hotelling's Trace*, menunjukkan bahwa hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok NSS inaktif tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini ditunjukkan dengan nilai *Hotelling's Trace* = 0,017 dan $p = 0,999$. Berdasarkan analisis ini, maka dapat dinyatakan bahwa hasil pengamatan terhadap ke lima variabel dalam kelompok NSS inaktif oleh peneliti dan pengamat adalah konsisten.

c. Uji keajegan kelompok kontrol oleh peneliti dan pengamat

Hasil pengujian keajegan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia atau makrofag pada kelompok kontrol adalah sebagai berikut.

Tabel 5.6. Hasil Uji Keajegan Pada Kelompok kontrol

Variabel	Peneliti		Pengamat		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	0,000	0,000	0,000	0,000		
IFN- γ	0,000	0,000	0,000	0,000		
Eosinofil	0,000	0,000	0,000	0,000		
Astrosit	28,6667	4,9666	29,000	2,9665	0,020	0,891
Mikroglia	31,1667	1,4720	30,8333	1,8348	0,120	0,736

Hotelling's Trace = 0,032, $p = 0,869$

Berdasarkan hasil pengujian keajegan dilakukan dengan menggunakan *Hotelling's Trace*, menunjukkan bahwa hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia pada kelompok kontrol tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini selain ditunjukkan dengan nilai *Hotelling's Trace* = 0,032 dan $p = 0,869$ (lampiran 12). Berdasarkan analisis ini, maka dapat dinyatakan bahwa hasil pengamatan terhadap ke lima variabel dalam kelompok kontrol oleh peneliti dan pengamat adalah konsisten.

Berdasarkan hasil pengujian keajegan dengan menggunakan *Hotelling's Trace* untuk melihat ke lima variabel pada masing-masing kelompok penelitian, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan pengamatan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia antara peneliti dan pengamat terhadap ke tiga kelompok penelitian. Hal ini berarti bahwa hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat adalah konsisten, sehingga untuk kepentingan analisis selanjutnya

dalam penelitian ini digunakan hasil pengamatan peneliti dengan deskripsi data seperti disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.7 Deskripsi Data Pengamatan Oleh Peneliti

Variabel		NSS-Aktif (n=4)	NSS Inaktif (n=9)	Kontrol (n=6)
IL-10	Rerata	8,50	4,1111	0,000
	SD	0,5774	0,7817	0,000
IFN γ	Rerata	3,25	10,4444	0,000
	SD	0,5000	1,2360	0,000
Eosinofil	Rerata	9,00	1,3333	0,000
	SD	0,8165	1,1180	0,000
Astrosit	Rerata	32,25	40,111	28,6667
	SD	4,4253	4,3429	4,9666
Mikroglia	Rerata	36,50	34,5556	31,1667
	SD	5,6862	4,1866	1,4720

Deskripsi data dalam tabel di atas merupakan data hasil pengamatan peneliti dalam bentuk persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, jumlah limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia terhadap ke tiga kelompok penelitian.

5.2.2 Uji normal distribusi persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , Eosinofil, Astrosit, dan Mikroglia

Beberapa analisis statistik yang akan digunakan dalam penelitian ini mensyaratkan bahwa data yang akan dianalisis harus mengikuti distribusi normal. Oleh karena itu pengujian normal distribusi dilakukan terhadap variabel dalam penelitian ini (lampiran 13). Hasil pengujian normal distribusi disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.8 Hasil Uji Normalitas Distribusi Data Penelitian

Variabel		NSS-Aktif	NSS-Inaktif	Kontrol
IL-10	Rerata	8,50	4,1111	0,000
	SD	0,5774	0,7817	0,000
	K-S	0,614	0,670	0,000
	p	0,846	0,761	0,000
IFN- γ	Rerata	3,25	10,4444	0,000
	SD	0,5000	1,2160	0,000
	K-S	0,883	0,646	0,000
	p	0,417	0,798	0,000
Eosinofil	Rerata	9,00	1,3333	0,000
	SD	0,8165	1,1180	0,000
	K-S	0,500	0,840	0,000
	p	0,964	0,480	0,000
Astrosit	Rerata	32,25	40,111	28,6667
	SD	4,4253	4,3429	4,9666
	K-S	0,537	0,803	0,495
	p	0,935	0,539	0,967
Mikroglia	Rerata	36,50	34,5556	31,1667
	SD	5,6862	4,1866	1,4720
	K-S	0,540	0,376	0,525
	p	1,000	0,999	0,946

Hasil pengujian untuk ke lima variabel diatas pada ke tiga kelompok penelitian, menunjukkan bahwa semua variabel pengamatan berdistribusi normal, dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* (K-S), statistik K-S memberikan nilai signifikan yang lebih besar dari α ($p > \alpha$; $\alpha = 0,05$).

5.2.3 Uji beda antar kelompok

Uji beda antar kelompok dalam penelitian ini dilakukan antara kelompok NSS aktif dan kontrol; kelompok NSS inaktif dan kontrol; NSS aktif dan NSS inaktif, dan antara kelompok NSS aktif, kelompok NSS inaktif, kelompok kontrol terhadap ke-lima variabel tersebut. Analisis ini menggunakan *multivariate analysis of variance* (Manova) dengan statistik *T Hotelling* (lampiran 14). hasil analisis disajikan dalam tabel di bawah ini.

a. Uji beda antar kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol

Uji beda antar kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol dilakukan untuk melihat perubahan variabel penelitian yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia antara kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol. Analisis ini menggunakan *multivariate analysis of variance* (Manova) dengan statistik *T Hotelling*, hasil analisis disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.9 Hasil Uji Beda Kelompok NSS-aktif dan kontrol

Variabel	NSS-Aktif		kontrol		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	8,50	0,5774	0,000	0,000	1387,200	0,000
IFN- γ	3,25	0,5000	0,000	0,000	270,400	0,000
Eosinofil	9,00	0,8165	0,000	0,000	777,600	0,000
Astrosit	32,25	4,4253	28,6667	4,9666	1,354	0,278
Mikroglia	36,50	5,6862	31,1667	1,4720	5,065	0,055

Hotelling's Trace = 124.424 , $p = 0,000$

Hasil uji beda untuk kedua kelompok di atas, menunjukkan bahwa, terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap variabel persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , dan eosinofil antara kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol. Namun pada astrosit dan mikroglia antara kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol tampak tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).

b. Uji beda antar kelompok NSS-inaktif dan kelompok kontrol

Uji beda antar kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol dilakukan untuk melihat perubahan variabel penelitian yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia antara kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol. Analisis ini menggunakan

multivariate analysis of variance (Manova) dengan statistik *T Hotelling*, hasil analisis disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.10 Hasil Uji Beda Kelompok NSS-inaktif dan kontrol

Variabel	NSS-Inaktif		Kontrol		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	4,1111	0,7817	0,000	0,000	161,791	0,000
IFN- γ	10,4444	1,2360	0,000	0,000	417,702	0,000
Eosinofil	1,3333	1,1180	0,000	0,000	8,320	0,013
Astrosit	40,111	4,3429	28,6667	4,9666	22,353	0,000
Mikroglia	34,5556	4,1866	31,1667	1,4720	3,558	0,082

Hotelling's Trace = 108,318 , $p = 0,000$

Hasil uji beda untuk kedua kelompok di atas, menunjukkan bahwa, terdapat perbedaan secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap variabel persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, dan astrosit antara kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol. Namun pada mikroglia antara kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol tampak tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).

c. Uji beda antar kelompok NSS-aktif dan kelompok NSS-inaktif

Uji beda antar kelompok NSS aktif dan kelompok NSS inaktif dilakukan untuk melihat perubahan variabel penelitian yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia antara kelompok NSS aktif dan kelompok NSS inaktif. Analisis ini menggunakan *multivariate analysis of variance* (Manova) dengan statistik *T Hotelling*, hasil analisis disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 5.11 Hasil Uji Beda Kelompok NSS-aktif dan NSS-inaktif

Variabel	NSS-Aktif		NSS-Inaktif		F	Prob.
	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	8,50	0,5774	4,1111	0,7817	99,639	0,000
IFN- γ	3,25	0,5000	10,4444	1,2360	121,544	0,000
Eosinofil	9,00	0,8165	1,3333	1,1180	149,205	0,000
Astrosit	32,25	4,4253	40,111	4,3429	8,979	0,012
Mikroglia	36,50	5,6862	34,5556	4,1866	0,485	0,500

Hotelling's Trace = 28,828 , $p = 0,000$

Hasil uji beda untuk kedua kelompok di atas, menunjukkan bahwa, terdapat perbedaan secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap variabel persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, dan astrosit antara kelompok NSS aktif dan kelompok NSS inaktif. Namun hanya jumlah mikroglia antara kelompok NSSaktif dan kelompok NSS inaktif tampak tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).

d. Uji beda antar kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol

Uji beda antar kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol dilakukan untuk melihat perubahan variabel penelitian yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit, dan mikroglia antara kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol. Analisis ini menggunakan *multivariate analysis of variance* (Manova) dengan statistik *T Hotelling*, hasil analisis disajikan dalam tabel di bawah ini.

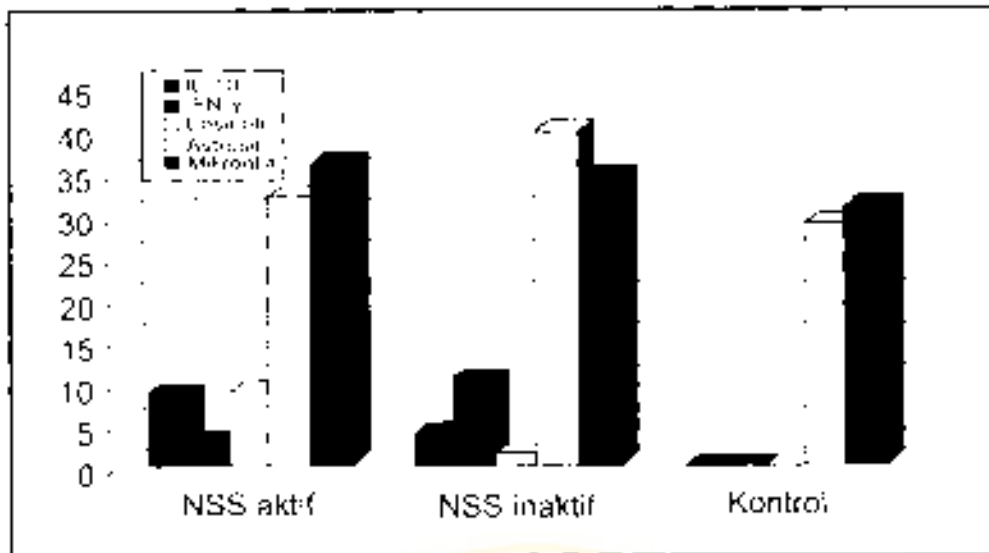
Tabel 5.12 Hasil uji beda antara Kelompok NSS Aktif, Inaktif dan Kontrol

Variabel	NSS Aktif		NSS Inaktif		Kontrol		F	Prob
	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD		
IL-10	8.50	.58	4.11	.78	.00	.00	238.82	0.000
IFN- γ	3.25	.50	10.44	1.24	.00	.00	259.91	0.000
Eosinofi	9.00	.82	1.33	1.12	.00	.00	145.83	0.000
Astrosit	32.25	4.43	40.11	4.34	28.67	4.97	12.15	0.001
Mikroglia	36.50	5.69	34.56	4.19	31.17	1.47	2.44	0.119

Hotelling's Trace = 116,324 , $p = 0,000$

Hasil uji beda untuk ke tiga kelompok amatan (NSS aktif, inaktif dan kontrol) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap variabel persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ , eosinofi dan astrosit antara NSS aktif, inaktif dan kontrol. Namun pada mikroglia antara kelompok NSS aktif, inaktif dan kontrol tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).

Berdasarkan hasil uji beda antar kelompok dalam penelitian ini, maka untuk lebih jelasnya disajikan grafik batang terhadap nilai rerata variabel untuk tiga kelompok penelitian ini sebagai berikut.



Grafik 5.1. Rerata persentase jumlah limfosit penghasil H-10, IFN- γ , eosinofil, astroosit dan mikroglia.

5.2.4 Analisis Diskriminan

Analisis diskriminan dengan menggunakan metode *stepwise* ini bertujuan untuk mendapatkan variabel diskriminator yang digunakan untuk membedakan ketiga kelompok amaran yaitu kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol. Hasil analisis disajikan dalam berikut.

Tabel 5.13 Variabel yang merupakan model diskriminan sesudah *step ke 3*.

Step		Tolerance	Sig. of F to Remove	Wilk's Lambda
1	IFN- γ	1.000	.002	
2	IFN- γ	.655	.000	.052
	Eosinofil	.655	.000	.070
3	IFN- γ	.645	.000	.006
	Eosinofil	.654	.005	.001
	H-10	.982	.008	.001

Hasil analisis yang disajikan pada tabel 5.13, pada *step* 3 menunjukkan variabel persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil dan limfosit penghasil IL-10 sebagai diskriminator yang dapat digunakan untuk membedakan ke tiga kelompok amatan (NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol).

5.2.5 Pola Respons Imun

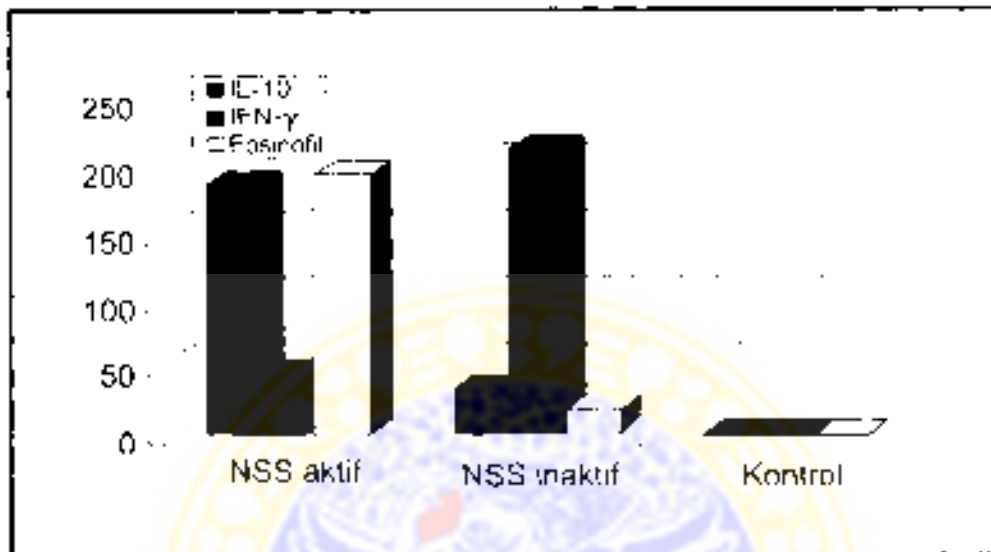
Pola respons imun adalah gambaran dalam bentuk bar diagram yang mencerminkan kontribusi diskriminator modulasi respons imun pada NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol. Gambaran kontribusi modulasi respons imun tersebut dibuat berdasarkan hasil analisis diskriminan, yaitu nilai koefisien Fisher yang dikalikan dengan rerata amatan untuk masing-masing variabel diskriminator yang dominan.

Tabel 5.14 Hasil diskriminan NSS-aktif, NSS-inaktif, dan kontrol untuk membuat pola respons imun

Kelompok		IL-10	IFN- γ	Eosinofil
NSS-aktif	Rerata	8,50	3,25	9,00
	Koef. Fisher's	21,738	14,308	21,347
NSS-inaktif	Rerata	4,11	10,44	1,33
	Koef. Fisher's	8,335	20,381	14,464
Kontrol	Rerata	0,000	0,000	0,000
	Koef. Fisher's	0,000	0,000	0,000
Skor diskriminan NSS-aktif		184,773	46,501	192,123
Skor diskriminan NSS-inaktif		34,257	212,778	19,237
Skor diskriminan Kontrol		0,000	0,000	0,000

Berdasarkan tabel di atas, tampak bahwa pada skor diskriminan NSS aktif maupun NSS inaktif untuk semua variabel bernilai positif (+), sementara skor diskriminan untuk kontrol adalah nol. Hal ini berarti bahwa, persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil dan limfosit penghasil IL-10

mempunyai kontribusi positif pada kelompok NSS-aktif dan NSS-inaktif, namun ke tiga variabel tersebut tidak memiliki kontribusi pada kelompok kontrol. Untuk lebih jelasnya pola diskriminan ini disajikan dalam grafik sebagai berikut



Grafik 5.2 Pola respons imun kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol

5.2.6 Fungsi diskriminan

Fungsi diskriminan dalam penelitian ini berguna untuk menentukan suatu kasus termasuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau Kontrol. Fungsi diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fungsi diskriminan Canonical dengan nilai koefisien variabel diskriminator sebagai berikut.

Tabel 5.15 Koefisien Canonical Discriminant Function

	1	2
IL-10	.851	-.830
IFN- γ	1.001	.895
Eosinofil	1.021	-.208
(Constant)	-11.395	-1.412

Unstandardized coefficients

Berdasarkan tabel 5.16 tersebut, dapat disusun dua fungsi diskriminan Canonical untuk membedakan ketiga kelompok penelitian ini sebagai berikut.

a. Persamaan I (antara kelompok NSS-aktif dan NSS-inaktif)

$$D_1 = -11,395 + 0,851 IL-10 + 1,001 IFN-\gamma + 1,021 Eosinofil.$$

b. Persamaan II (antara kelompok NSS-inaktif dan Kontrol)

$$D_2 = -1,412 - 0,830 IL-10 + 0,895 IFN-\gamma - 0,208 Eosinofil$$

D_1 akan memilah kasus NSS aktif dan NSS inaktif, sementara D_2 akan memilah kasus NSS inaktif dan Kontrol. Untuk lebih jelasnya hubungan kedua fungsi tersebut dapat digambarkan dengan diagram sebagai berikut.



Berdasarkan fungsi diskriminan yang didapat tersebut, terbukti dapat digunakan untuk mengklasifikasi anggota kedalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol. Hasil lengkap klasifikasi disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 5.16 Klasifikasi anggota kelompok berdasarkan Fungsi Diskriminan

Kelompok			Predicted Group Membership			Total
			NSS AKTIF	NSS INAKTIF	KONTROL	
Original	Count	NSS AKTIF	4	0	0	4
		NSS INAKTIF	0	9	0	9
		KONTROL	0	0	6	6
%		NSS AKTIF	100	0	0	100
		NSS INAKTIF	0	100	0	100
		KONTROL	0	0	100	100

Hasil ini menunjukkan bahwa fungsi diskriminan yang didapatkan dengan tiga variabel diskriminator yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, dan persentase jumlah eosinofil mampu untuk mengklasifikasi suatu individu ke dalam NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol dengan ketepatan 100%.

Mengingat analisis diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis diskriminan 3 faktor, maka untuk menentukan suatu kasus masuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau ke dalam kelompok kontrol, maka menurut Santoso (2002) lebih efektif menggunakan Territorial Map. Territorial Map pada dasarnya adalah memetakan (*mapping*) batas setiap kelompok berdasarkan sumbu X (fungsi diskriminan I) dan sumbu Y (fungsi diskriminan II), sehingga dengan melihat koordinat sebuah kasus pada sumbu Territorial Map, dengan mudah dapat ditentukan kasus tersebut masuk ke dalam kelompok tertentu (Lampiran 15.10).

GAMBAR HASIL PENELITIAN

Gambar 5.3 Neurosistiserkosis aktif dengan pewarnaan HE, tampak jaringan otak (panah putih), dan parasit (panah hitam) dengan pembesaran 200 X



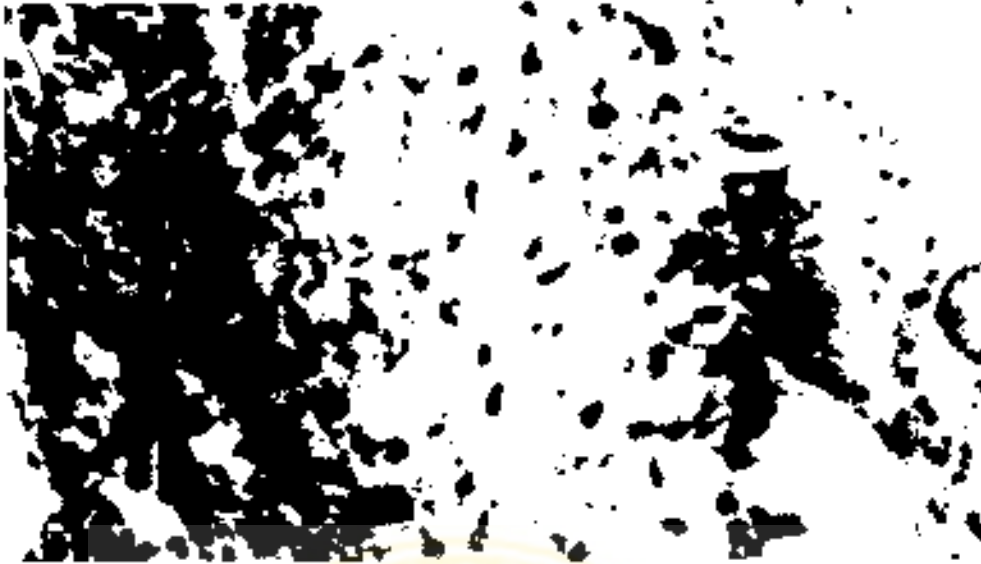
Gambar 5.4 Skoleks pada neurosistiserkosis aktif dengan pembesaran 200 X



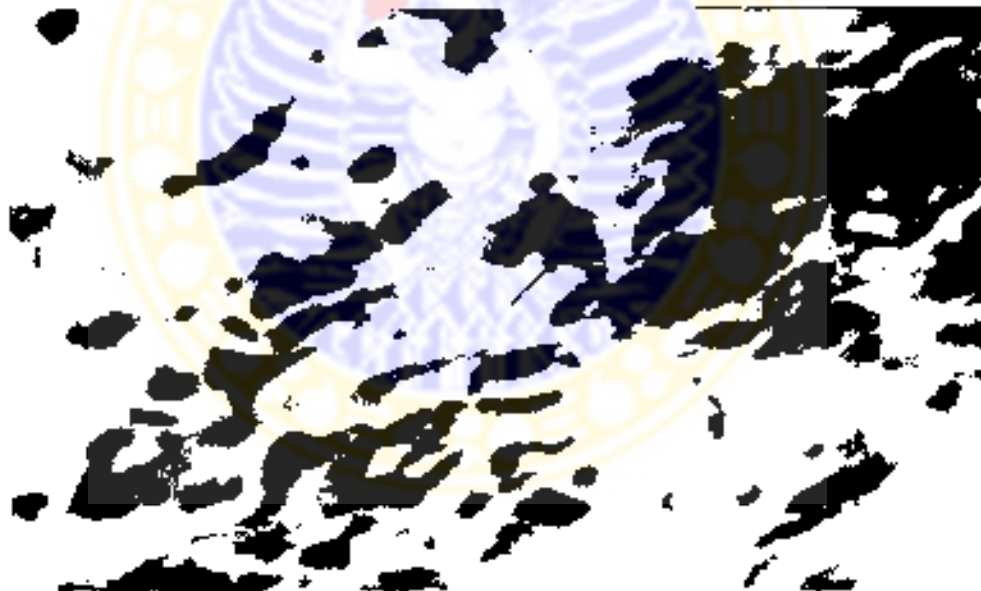
Gambar 5.5 Neurosisistercosis inaktif dengan pewarnaan HE. dengan pembesaran 200 X



Gambar 5.6 Kait (ujung panah) pada neurosisistercosis inaktif dengan pembesaran 400 X



Gambar 5.7 Limfosit penghasil H-10 (→) pada neurosistiserkosis aktif dengan pembesaran 200 X.



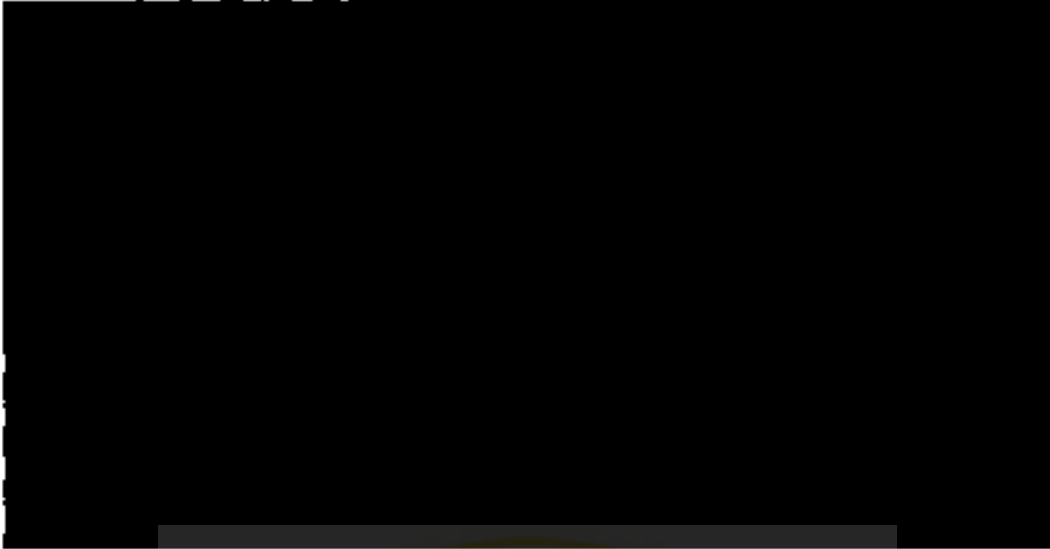
Gambar 5.8 Limfosit penghasil IFN- γ (→) pada neurosistiserkosis aktif dengan pembesaran 400X.



Gambar 5.9 Limfosit penghasil IL-10 pada neurosistiserkosis inaktif dengan pembesaran 400 X



Gambar 5.10 Limfosit penghasil IFN- γ pada neurosistiserkosis inaktif dengan pembesaran 1000X



Gambar 5.11 Otak Babi normal (kontrol) dengan imunohistokimia dengan pembesaran 100 X



Gambar 5.12 Otak babi normal (kontrol) dengan imunohistokimia dengan pembesaran 400 X

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Penelitian ini adalah penelitian *observational cross sectional analytic design*. Penelitian ini bertujuan mengungkap imunopatogenesis pada neurosistiserkosis (NSS), baik pada NSS aktif maupun NSS inaktif. Pengambilan data dilakukan pada satu saat tertentu dan pemeriksaan dilakukan terhadap variabel dari unit analisis jaringan otak oleh karena respons imun lokal lebih mencerminkan perubahan biologis yang terjadi pada daerah yang mengalami jejas (Putra, 1997). Oleh karena itu pencermatan terhadap perubahan variabel limfosit penghasil IFN- γ , limfosit penghasil IL-10 dan jumlah eosinofil, astrosit dan mikroglia pada jaringan otak yang ditumbuhi kista sistiserkosis solium diharapkan dapat menggambarkan mekanisme imunopatogenesis pada kasus NSS.

Variabel penelitian ini adalah sel penghasil sitokin, yang diperiksa dengan menggunakan metode imunohistokimia terhadap variabel limfosit penghasil IFN- γ , limfosit penghasil IL-10 dan sel imunokompeten lainnya yaitu eosinofil, astrosit dan mikroglia yang diperiksa dengan pengecatan hematoksilin eosin. Pengecatan dengan menggunakan metode imunohistokimia tersebut untuk mengidentifikasi limfosit penghasil sitokin tertentu dengan menggunakan antibodi monoklonal spesifik terhadap sitokin dimaksud dan berlabel agar tampak pada pemeriksaan mikroskop cahaya. Penghitungan sel dilakukan dengan menggunakan *graticulae*, yang membagi lapang pandang mikroskop

cahaya dengan luas tertentu. Pemeriksaan tersebut masih mengandung unsur subjektivitas, maka untuk meyakinkan hasil pemeriksaan dalam penelitian ini peneliti dibantu oleh pengamat kedua yaitu peneliti yang sudah berpengalaman terhadap pengamatan variabel dalam penelitian ini. Selanjutnya dilakukan uji keajegan terhadap hasil pengamatan peneliti dengan pengamat.

Data hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan analisis multivariat. karena modulasi respons imun yang terjadi pada NSS sebagai akibat interaksi dari semua variabel yang terkait, seperti yang nampak pada kerangka konseptual. Melalui analisis multivariat diharapkan penelitian ini dapat membuktikan dan menjelaskan mekanisme modulasi respons imun NSS aktif dan NSS inaktif. Perubahan terhadap variabel penelitian ini dapat menunjukkan bahwa perbedaan modulasi respons imun tersebut didasarkan atas suatu proses yang melibatkan semua variabel yang saling berinteraksi satu dengan yang lain. Analisis diskriminan dilakukan untuk mendapatkan variabel pembeda dominan (diskriminator) atas modulasi respons imun NSS aktif dan NSS inaktif. Diskriminator ini diperlukan untuk membangun pola respons imun yang mencerminkan kontribusi fungsi setiap diskriminator pada proses modulasi respons imun NSS aktif dan NSS inaktif. Pola respons imun dibentuk berdasarkan atas hasil analisis diskriminan, yaitu nilai koefisien Fisher yang dikalikan dengan rerata amatan untuk masing-masing variabel diskriminator yang akan memberikan pengaruh pada pengelompokan. Pembuatan pola respons imun sebagai pola konseptual tersebut dimaksudkan untuk membantu menjelaskan mekanisme modulasi respons imun yang diakibatkan oleh NSS aktif dan NSS inaktif. Pola respons imun ini merupakan model komplementasi

besaran kontribusi fungsi diskriminator dalam mewujudkan modulasi respons imun.

Hasil uji keajegan data hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat terhadap kelima variabel pada kelompok NSS aktif, kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol dengan menggunakan analisis Multivariat dengan statistik *Hotelling's Trace* menunjukkan bahwa hasil pengamatan terhadap persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, jumlah limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil, astrosit dan mikroglia pada ketiga kelompok penelitian antara peneliti dan pengamat tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini berarti bahwa hasil pengamatan antara peneliti dan pengamat adalah konsisten, sehingga untuk kepentingan analisis selanjutnya dalam penelitian ini digunakan hasil pengamatan peneliti. Selanjutnya berdasarkan hasil uji normal distribusi dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, menunjukkan bahwa data semua variabel penelitian ini berdistribusi secara normal, dengan nilai yang signifikan lebih besar dari α ($p > \alpha$; $\alpha = 0,05$). Oleh karena itu analisis lanjutan terhadap data hasil penelitian ini dapat dilakukan dengan menggunakan analisis parametrik.

Uji beda antara 3 kelompok penelitian secara bersama untuk melihat perbedaan lima variabel penelitian secara bersama dengan menggunakan *multivariate analysis of variance (Manova)* dengan statistik *T Hotelling*. Hasil analisis menunjukkan bahwa secara bersama kelima variabel penelitian pada tiga kelompok penelitian terdapat perbedaan secara bermakna untuk variabel persentase limfosit penghasil IFN- γ ($p = 0,000$), persentase limfosit penghasil IL-10 ($p = 0,000$), dan persentase jumlah eosinofil ($p = 0,000$), persentase jumlah astrosit ($p = 0,001$). Sementara untuk variabel persentase jumlah mikroglia tidak

berbeda secara bermakna ($p = 0,119$). Uji beda dengan menggunakan *multivariate analysis of variance* (Manova) dengan statistik *T Hotelling*, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna untuk variabel persentase limfosit penghasil IFN- γ ($p = 0,000$), persentase limfosit penghasil IL-10 ($p = 0,000$), persentase jumlah eosinofil ($p = 0,000$) antara kelompok NSS aktif dan kelompok kontrol. Sementara tidak ada perbedaan secara bermakna untuk variabel persentase jumlah astrosit ($p = 0,278$), dan persentase jumlah mikroglia ($p = 0,055$). Perbedaan tersebut dicerminkan oleh peningkatan secara bermakna ($p < 0,05$) pada variabel persentase limfosit penghasil IFN- γ , persentase limfosit penghasil IL-10, dan persentase jumlah eosinofil pada kelompok NSS aktif dibandingkan dengan kontrol. Terdapat perbedaan secara bermakna untuk variabel persentase limfosit penghasil IFN- γ ($p = 0,000$), persentase limfosit penghasil IL-10 ($p = 0,000$), jumlah eosinofil ($p = 0,013$), dan persentase jumlah sel astrosit ($p = 0,000$) antara kelompok NSS inaktif dan kelompok kontrol. Sementara tidak ada perbedaan secara bermakna untuk variabel persentase jumlah mikroglia ($p = 0,082$). Perbedaan tersebut dicerminkan oleh peningkatan secara bermakna ($p < 0,05$) pada variabel persentase limfosit penghasil IFN- γ , persentase limfosit penghasil IL-10, persentase jumlah eosinofil, dan persentase jumlah astrosit dibandingkan dengan kontrol. Terdapat perbedaan secara bermakna untuk keempat variabel penelitian yaitu persentase limfosit penghasil IFN- γ ($p = 0,000$), persentase limfosit penghasil IL-10 ($p = 0,000$), persentase jumlah eosinofil ($p = 0,000$), persentase jumlah sel astrosit ($p = 0,012$), kecuali pada persentase jumlah mikroglia ($p = 0,500$) antara kelompok NSS Aktif dan kelompok NSS inaktif.

Perbedaan tersebut dicerminkan oleh peningkatan secara bermakna pada persentase limfosit penghasil IFN- γ yang disertai dengan penurunan secara bermakna pada persentase limfosit penghasil IL-10, penurunan secara bermakna persentase jumlah eosinofil, yang disertai dengan peningkatan secara bermakna pada persentase jumlah sel astrosit pada NSS inaktif dibandingkan dengan NSS aktif.

Pada NSS aktif tampak terjadi peningkatan persentase limfosit penghasil IFN- γ sebesar 3,25 peningkatan persentase limfosit penghasil IL-10 mencapai 8,50 dan peningkatan persentase jumlah eosinofil sebesar 9,00. Sementara persentase jumlah astrosit dan mikrogliia tidak terjadi perubahan secara bermakna terhadap kontrol. Hal ini mencerminkan bahwa pada NSS aktif terjadi peningkatan aktivitas Th2 dan penekanan aktivitas Th1 yang dicerminkan oleh peningkatan produksi IL-10 lebih tinggi dibandingkan dengan produksi IFN- γ . Hasil penelitian ini relevan dengan pernyataan White AC (1997b), bahwa pada parasit hidup (NSS aktif) ditemukan aktivitas respons Th2 melalui produksi sitokin, dan terjadi supresi respons Th1 hospes. Peningkatan aktivitas Th2 pada NSS aktif tidak terlepas dari molekul parasit yaitu PGE2 yang mempunyai peranan penting dalam menginduksi respons Th2 hospes. Menurut Marin (2002), membran permukaan tegument dari parasit dalam hal ini molekul ekskresi-sekresi menunjukkan kemampuan imunomodulator dengan menghambat aktivasi komplemen dan menurunkan proliferasi sel Th1 dan produksi IL-2.

Pada NSS inaktif tampak terjadi peningkatan persentase limfosit penghasil IFN- γ sebesar 10,44 sementara peningkatan persentase limfosit penghasil IL-10 mencapai 4,11 dan peningkatan persentase jumlah eosinofil

sebesar 1,33, peningkatan persentase jumlah astrosit sebesar 40,11. Sementara persentase jumlah mikroglia tidak terjadi perubahan secara signifikan terhadap kontrol. Hal ini mencerminkan bahwa pada NSS-inaktif terjadi peningkatan aktivitas Th1 dan penekanan aktivitas Th2 yang dicerminkan oleh peningkatan produksi IFN- γ lebih tinggi dibandingkan dengan produksi IL-10. Hasil penelitian ini mendukung penelitian Restrepo (1998), yang menyatakan adanya respons Th1 dominan pada spesimen jaringan penderita NSS yang dikraniotomi. Persentase jumlah astrosit pada NSS inaktif meningkat jika dibandingkan pada NSS aktif dan otak normal, dan beberapa sel astrosit menunjukkan aktivasi baik pada NSS aktif dan NSS inaktif yang tampak pada pengecatan imunohistokimia. Dilaporkan bahwa astrosit berpartisipasi secara aktif dan terintegrasi antara sel-sel imun yang berada di SSP dan di perifer (Judith, 2001). Peningkatan aktivasi astrosit pada NSS inaktif juga dikemukakan oleh Londono (2002), diduga astrosit berperan dalam mempengaruhi gambaran yang unik dari infeksi otak seperti pengecilan pembentukan granuloma dan pengecilan ukuran lesi. Astrosit juga berpengaruh terhadap permeabilitas *blood brain barrier* dengan mengekspresikan adhesin dan sitokin yang berperan pada respons inflamasi lokal. Komunikasi antara sel imun dan sistem saraf terjadi melalui koordinasi yang menggunakan struktur permukaan (MHC II, dan molekul adhesi sebagai reseptor) dan mediator solubel yang diantaranya adalah sitokin. Diduga ada keseimbangan antara mikroglia dan astrosit dalam meregulasi respons Th1 dan Th2

NSS aktif dapat berubah menjadi NSS inaktif karena beberapa faktor. Londono (2002) menemukan adanya peningkatan jumlah makrofag aktif pada

NSS dengan parasit yang mati. Berdasarkan pada kerangka konseptual aktivasi makrofag dipengaruhi oleh IFN- γ produk Th1. Makrofag yang diaktivasi oleh IFN- γ menunjukkan morfologi yaitu menjadi besar dan menunjukkan pembentukan pseudopodia dan vakuolisasi. Peningkatan ekspresi MHC II berlaku pada berbagai tipe sel, selain makrofag juga pada sel endotel dan astrosit, dapat meningkatkan dan menurunkan sintesis dan sekresi enzim proteolitik misalnya elastase dan kolagenase. Peningkatan sekresi enzim ini meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan imunogen dan dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan sampai terjadi nekrotik, pada saat ini sistiserkus inaktif atau mati. Menurut Giordano (2001) parasit mengalami kematian karena kehilangan kemampuannya untuk mengontrol pertahanan inang.

Di tinjau dari konsep keseimbangan limfosit Th1 dan Th2 oleh Romagnani (1997), bahwa pada NSS aktif maupun pada NSS inaktif tampak terjadi usaha untuk menuju keseimbangan Th1 dan Th2. Pada NSS aktif, tampak terjadi peningkatan aktivitas Th2 yang dicerminkan oleh peningkatan produksi IL-10 yang disertai oleh penekanan aktivitas Th1 yang dicerminkan oleh penekanan produksi IFN- γ . Hal ini sesuai dengan teori Romagnani, bahwa peningkatan produksi IL-10 oleh Th2 berperan terhadap penekanan aktivitas Th1, sehingga produksi IFN- γ oleh Th1 tertekan. Sebaliknya pada NSS inaktif terjadi respons berlawanan terhadap NSS aktif. Tampak bahwa pada NSS inaktif terjadi peningkatan respons Th1 yang dicerminkan oleh peningkatan produksi IFN- γ yang disertai dengan penekanan aktivitas Th2 yang dicerminkan oleh penekanan produksi IL-10. Namun jika dibandingkan dengan kontrol aktivitas Th1 dan Th2 pada NSS aktif dan NSS inaktif adalah meningkat. Menurut

Romagnani, bahwa peningkatan produksi IFN- γ oleh Th1 berperan terhadap penekanan aktivitas Th2, sehingga produksi IL-10 oleh Th2 tertekan. Diduga keseimbangan Th1 dan Th2 yang dicapai pada kasus NSS aktif maupun NSS inaktif telah memodulasi respons imun ke tahap patologis yang ditandai oleh adanya peningkatan persentase jumlah limfosit penghasil IL-10 dan limfosit penghasil IFN- γ baik pada NSS aktif maupun pada NSS inaktif. Hal ini mengingat bahwa pada kondisi normal terdapat *blood brain barrier* yang melindungi jaringan otak, sehingga adanya limfosit penghasil IL-10 dan limfosit penghasil IFN- γ pada jaringan otak menunjukkan kejadian yang patologis. Hal ini mendukung hasil penelitian Grewal (2000) yang menyatakan bahwa mekanisme pertahanan humoral dan seluler memegang peranan pada pertahanan hospes terhadap sistiserkosis solium.

Perubahan yang terjadi terhadap variabel penelitian pada kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol digunakan untuk menggambarkan modulasi respons imun. Terjadi perbedaan modulasi respons imun yang dicerminkan oleh perubahan variabel penelitian pada ketiga kelompok NSS aktif, NSS inaktif dan kontrol. Didapatkan bahwa terjadi peningkatan produksi IL-10 oleh Th2, pada NSS aktif, dan terjadi peningkatan produksi IFN- γ oleh Th1 pada NSS-inaktif. Restrepo B1 (2001) juga melaporkan adanya peningkatan IFN- γ yang cukup tinggi pada NSS dan sedikit peningkatan IL-4, IL-13 dan IL-10. Peningkatan variabel yang terjadi secara bersamaan tersebut menunjukkan bahwa keseimbangan limfosit Th1 dan Th2 berjalan secara tidak fisiologis (Romagnani, 1997). Pada keadaan inflamasi astrosit dan mikroglia mengadakan komunikasi dua arah dalam meregulasi keseimbangan respons Th1 dan Th2 Hasil penelitian

yang ada menunjukkan bahwa astrosit dan mikroglia mensekresi sejumlah sitokin yang secara luas diterima bahwa sel-sel ini berpartisipasi secara aktif dan terintegrasi antara sel-sel imun yang berada di SSP dan di perifer. Sistem saraf dapat meningkatkan, membatasi dan meregulasi sistem imun lokal. Komunikasi antara sel-sel imun dan sistem saraf terjadi melalui koordinasi yang menggunakan struktur permukaan (MHC II, dan molekul adhesi sebagai reseptor) dan mediator solubel (hormon, sitokin, neurotropik faktor dan transmisi sinaptik). Diduga ada keseimbangan antara mikroglia dan astrosit dalam meregulasi respons Th1 dan Th2 (Xiao dkk. 1999). Pada proses demyelinisasi SSP, mikroglia menginduksi respons sel Th1 dan produksi protease, TNF- α dan NO, sedangkan astrosit menginduksi respons Th2 dan sekresi NGF (*nerve growth factor*), GDNF (*glial-cell-line-derived neurotrophic factor*), dan bFGF (*basic fibroblast growth factor*) yang berperan pada proses penyembuhan demyelinisasi. Astrosit dapat mengurangi aktivasi mikroglia melalui pembentukan TGF- β dan PGE2. Produksi PGE2 oleh astrosit merupakan mekanisme balik yang membatasi aktivasi mikroglia dan respons Th1, sedangkan IFN- γ yang diproduksi oleh mikroglia aktif dan sel Th1 berperan pada penurunan regulasi astrosit dan respons sel Th2.

Keseimbangan astrosit dan mikroglia dalam meregulasi respons Th1 dan Th2 pada proses demyelinisasi SSP berbeda dengan hasil penelitian ini. Pada hasil penelitian ini terjadi peningkatan yang bermakna ($p < 0.05$) pada persentase jumlah astrosit pada NSS inaktif, yang disertai dengan peningkatan yang bermakna pada persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ yang menunjukkan aktivitas limfosit subset Th1. Hal ini dapat terjadi mengingat keanekaragaman

fungsi astrosit, sehingga keseimbangan astrosit dan mikroglia dalam meregulasi respons Th1 dan Th2 dapat bergeser tergantung pada *microenvironment* dan respons imun lokal. Astrosit pada NSS inaktif meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kelompok NSS aktif dan kontrol. Peningkatan persentase jumlah astrosit pada NSS inaktif bersifat protektif terhadap hospes. Astrosit merespons cepat terhadap berbagai keadaan di dalam SSP dan mempunyai arti fisiologis penting dalam mengeleminasi neurotoksin (Alvarez, 2002). Astrosit yang meningkat secara bermakna pada NSS inaktif, pada penelitian ini menunjukkan bahwa astrosit berperan penting pada perubahan NSS aktif menjadi NSS inaktif. Astrosit merupakan sel imunokompeten yang memegang peranan pada pertahanan hospes. Astrosit dapat mengekspresikan perforin yaitu protein sitolitik yang sebelumnya hanya dideteksi pada limfosit T sitotoksik dan sel NK. Astrosit juga mampu memproduksi komplemen (Morgan BP, 1996). Adanya peningkatan jumlah limfosit penghasil IFN- γ pada NSS inaktif juga meningkatkan kemampuan astrosit dalam memproduksi komplemen. Keberadaan IFN- γ dan beberapa sitokin inflamasi seperti IL-1 β dan TNF mampu meningkatkan produksi sistem komplemen yang komplit dan fungsional. Keadaan ini ditambah oleh kemampuan astrosit untuk membentuk sitokin inflamasi seperti IFN- γ , sehingga menyebabkan astrosit melakukan *switching* ke pembentukan komplemen yang membunuh parasit. Keadaan ini dapat dianggap sebagai titik membaliknya respons inflamasi kearah respons monosit-makrofag yang diperankan oleh astrosit dan IFN- γ yang dihasilkan oleh limfosit pada proses degenerasi dan kematian parasit. Gambaran morfologis dari respons

tersebut tampak pada perubahan kista dari vesikuler menjadi koloid (NSS aktif menjadi NSS inaktif).

Selanjutnya analisis diskriminan dilakukan dalam penelitian ini ditujukan untuk membuat model diskriminan dalam bentuk fungsi diskriminan dari *Fisher* atau *Canonical* yang dapat berfungsi menunjukkan perbedaan secara signifikan antara kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kelompok kontrol. Berdasarkan skor diskriminan dalam penelitian ini akan dibentuk pola respons imun yang dapat menggambarkan modulasi respons imun yang dicerminkan oleh perubahan kelima variabel penelitian yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, persentase jumlah eosinofil, persentase jumlah astrosit, dan persentase jumlah mikroglia secara simultan. Hasil analisis diskriminan terhadap kelima variabel penelitian pada tiga kelompok, yaitu kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kelompok kontrol, didapatkan bahwa variabel persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , dan persentase jumlah eosinofil merupakan variabel diskriminator dalam penelitian ini.

Pola respons imun dalam penelitian ini adalah pola yang digambarkan dengan diagram Bar berdasarkan skor diskriminan dari fungsi diskriminan Fisher. Pola respons imun dalam penelitian ini digunakan untuk menggambarkan kontribusi fungsi variabel diskriminator atau variabel yang dominan dalam memodulasi respons imun pada NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol. Skor diskriminan dari fungsi diskriminan Fisher dalam penelitian ini didapatkan dari hasil perkalian koefisien Fisher dengan nilai rerata masing-masing variabel diskriminator. Selanjutnya berdasarkan nilai koefisien Fisher

pada masing-masing variabel diskriminator dapat dihitung skor diskriminan dari fungsi diskriminan Fisher pada setiap variabel tersebut. Tampak bahwa skor diskriminan baik pada kelompok NSS aktif maupun NSS inaktif untuk semua variabel bernilai positif (+), sementara skor diskriminan untuk kelompok kontrol adalah nol. Hal ini berarti bahwa persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ dan persentase jumlah eosinofil mempunyai kontribusi positif pada mekanisme respons imun yang terjadi pada NSS aktif dan NSS inaktif, namun ketiga variabel tersebut tidak memiliki kontribusi pada mekanisme respons imun pada kelompok kontrol. Didapatkan bahwa kontribusi fungsi persentase jumlah limfosit penghasil IL-10 dan persentase jumlah eosinofil lebih dominan terhadap mekanisme respons imun pada kasus NSS aktif. Kontribusi fungsi limfosit penghasil IL-10 pada NSS aktif sekitar lima kali lebih besar dibandingkan dengan NSS inaktif. Peningkatan kontribusi fungsi limfosit penghasil IL-10 menunjukkan aktivitas limfosit subset Th2 yang dominan pada NSS aktif. IL-10 menurunkan bioaktivitas sitokin proinflammatory dan menghambat pembentukan IFN- γ . Penurunan aktivitas IFN- γ berkaitan erat dengan produksi IL-10 oleh limfosit subset Th2. IL-10 juga menurunkan kemampuan makrofag untuk bereaksi sebagai presentasi antigen atau sel kostimulator sehingga parasit tetap bertahan pada NSS aktif. Sementara kontribusi eosinofil paling tinggi dibanding kontribusi fungsi diskriminator yang lain pada NSS aktif, peningkatan kontribusi eosinofil pada NSS aktif sekitar sembilan kali lebih besar dibandingkan dengan NSS inaktif, namun kontribusi fungsi eosinofil tampak menurun pada NSS inaktif. Keadaan yang serupa juga dilaporkan oleh Restrepo (2001). Eosinofil bergerak kearah sel sasaran karena

rangsangan mediator yang diproduksi oleh sel T, mastosit dan basofil. IL-5 yang diproduksi oleh sel Th2 merupakan sitokin yang berperan dalam diferensiasi dan terjadinya eosinofilia. Adanya peningkatan IL-5 pada serum dan cairan serebrospinal penderita NSS dilaporkan oleh Evans CA (1998) dan Rodrigues (2000). Eosinofil mempunyai reseptor untuk C3b yang memungkinkan sel tersebut melekat pada sel sasaran yang dilapisi oleh komplemen. Namun aktivasi komplemen dihambat oleh paramyosin dan taeniaestatin yang disekresi oleh parasit yang hidup pada NSS aktif. Paramyosin mempunyai kemampuan untuk menghambat komplemen klasik *pathway* untuk berikatan dengan C1q sedangkan taeniaestatin menghambat jalur alternatif sehingga dalam hal ini eosinofil tidak dapat melekat pada sel sasaran dan menghasilkan *respiratory burst* dan pelepasan *major basic protein* (MBP) serta protein bermuatan positif yang dapat merusak membran sel sasaran, sehingga parasit tetap bertahan hidup pada NSS aktif. Sementara kontribusi fungsi persentase limfosit penghasil IFN- γ lebih dominan pada kasus NSS inaktif, dengan kontribusi peningkatan limfosit penghasil IFN- γ sekitar empat kali dibandingkan dengan NSS aktif. Peningkatan kontribusi limfosit penghasil IFN- γ pada NSS inaktif menunjukkan aktivitas limfosit subset Th1 yang dominan pada NSS inaktif. Tampak pada otak normal (kontrol) tidak ada sel limfosit penghasil IL-10, limfosit penghasil IFN- γ dan eosinofil. Hal ini disebabkan karena pada otak normal masih terdapat *blood brain barrier* yang masih berfungsi dengan baik sehingga sel imunokompeten tidak dapat masuk ke jaringan otak (Tyor, 1997).

Fungsi diskriminan dalam penelitian ini berguna untuk menentukan suatu kasus termasuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau kontrol. Fungsi diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fungsi diskriminan Canonical. Berdasarkan fungsi diskriminan yang didapat tersebut, terbukti dapat digunakan untuk mengklasifikasi anggota ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa fungsi diskriminan yang didapatkan dengan tiga variabel diskriminatur yaitu persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ , persentase jumlah limfosit penghasil IL-10, dan persentase jumlah eosinofil mampu untuk mengklasifikasi suatu individu ke dalam NSS aktif, NSS inaktif, dan kontrol dengan ketepatan 100%. Mengingat analisis diskriminan yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis diskriminan 3 faktor, maka untuk menentukan suatu kasus masuk ke dalam kelompok NSS aktif, NSS inaktif, atau ke dalam kelompok kontrol, maka menurut Santoso (2002) lebih efektif menggunakan Territorial Map. Territorial Map pada dasarnya adalah memetakan (mapping) batas setiap kelompok berdasarkan sumbu X (fungsi diskriminan I) dan sumbu Y (fungsi diskriminan II), sehingga dengan melihat koordinat sebuah kasus pada sumbu Territorial Map, dengan mudah dapat ditentukan kasus tersebut masuk ke dalam kelompok tertentu.

Berdasarkan uraian di atas, maka untuk menempatkan kasus NSS suatu individu, maka berdasarkan hasil pemeriksaan variabel limfosit penghasil IFN- γ , limfosit penghasil IL-10, dan eosinofil dapat dihitung skor diskriminan berdasarkan fungsi diskriminan I (D_1) dan skor diskriminan berdasarkan fungsi diskriminan II (D_2). Selanjutnya skor D_1 berfungsi sebagai sumbu X dan skor D_2 berfungsi sebagai sumbu Y, dan pertemuan koordinat (X, Y) pada Territorial

Map, akan didapatkan informasi individu tersebut masuk ke dalam kelompok tertentu.

6.2 Temuan baru

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan dalam penelitian ini, maka temuan baru yang dapat dikemukakan adalah sebagai berikut.

1. Mekanisme modulasi respons imun pada NSS aktif dan NSS inaktif terbukti ada perbedaan yang didasarkan pada pola limfosit subset Th1 dan Th2
2. Pada NSS aktif, respons limfosit subset Th2 yang lebih dominan dari pada limfosit subset Th1.
3. Pada NSS inaktif, respons limfosit subset Th1 yang lebih dominan dari pada limfosit subset Th2.
4. Peningkatan yang bermakna pada persentase jumlah astrosit pada NSS inaktif menunjukkan astrosit berperan penting untuk degenerasi parasit dari NSS aktif menjadi NSS inaktif.

BAR 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat dikemukakan kesimpulan sebagai berikut.

1. Mekanisme modulasi respons imun pada NSS aktif dan NSS inaktif terbukti ada perbedaan berdasar pola limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2.
2. Pada NSS aktif kontribusi fungsi limfosit subset Th2 yang dominan, dicerminkan oleh adanya peningkatan yang dominan pada persentase jumlah limfosit penghasil IL-10.
3. Pada NSS inaktif kontribusi fungsi limfosit subset Th1 yang dominan, dicerminkan oleh adanya peningkatan yang dominan pada persentase jumlah limfosit penghasil IFN- γ .
4. Yang berperan sebagai diskriminator pada NSS aktif, inaktif dan kontrol adalah: limfosit penghasil IFN- γ , eosinofil dan limfosit penghasil IL-10.
5. Ada perbedaan persentase jumlah eosinofil antara NSS aktif dan NSS inaktif, pada NSS aktif persentase jumlah eosinofil lebih dominan dibandingkan dengan NSS inaktif.
6. Pada NSS inaktif terjadi peningkatan yang bermakna pada persentase jumlah astrosit dibanding dengan NSS aktif, peningkatan persentase jumlah astrosit berperan penting pada perubahan dari NSS aktif menjadi NSS inaktif.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Pemeriksaan terhadap variabel limfosit penghasil IFN- γ , limfosit penghasil IL-10 dan eosinofil dapat digunakan sebagai indikator untuk menentukan status pada individu dengan NSS ke dalam kelompok NSS aktif atau NSS inaktif, pada kasus yang ada indikasi operasi.
2. Dari hasil penelitian ini dapat dilakukan intervensi terhadap perubahan NSS aktif ke NSS inaktif dengan pemberian antagonis IFN- γ dan agonis IL-10.
3. Pencegahan NSS dapat dilakukan dengan memotong salah satu mata rantai atau lebih titik penting dalam daur hidup *T. solium*.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. 1997. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia; W.B. Saunder Company: 493pp.
- Agapejev S. 1996. Epidemiology of Neurocysticercosis in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de San Paulo*: 38 (3); 207-216.
- Aluja A S De, Vargas S. 1988. The histopathology of porcine cysticercosis. *Veterinary Parasitology* ; 28 . 65-67.
- Askandar T., Pudjirahardjo WJ., Putra ST. 1996. *Pedoman Penelitian Kedokteran*. Airlangga University Press .Surabaya , 39-44.
- Aschner M. 1998. Astrocytes as mediators of immune and inflammatory responses in the CNS. *Neurotoxicology*. 19(2).269-281.
- Bandres J.C., White A.C. Jr., Sarno F., Murphy E.C., Harris R.I. 1992. Extraparenchymal Neurocysticercosis Report of five cases and Review of Management. *Clinical Infectious Diseases*. 15 (5): 779-811.
- Barinagermenteria F, Del Brutto OH. 1989. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol*. 46:415-417.
- Bhaskaran, CS. 1973 Cerebral Cysticercosis as A Cause of Unnatural Death. *Indian J. Med. Sci*. 27: 545-547.
- Brown H.W. 1979. *Dasar Parasitologi Klinis (Edisi Indonesia)*. Pribadi W., editor, Jakarta; Gramedia; 315-318.
- Brutto OH(D., Dolezal M., Castillo PR., Garcia IIII. 2000. Neurocysticercosis and oncogenesis. *Archives of Medical Research*;31:151-155.
- Cameron M.L., Durack D.T. 1991. Helminthic Infection of The Central Nervous System. In: Scheld W.M., Whitley R.J, Durack D.T., editors. *Infection of The Central Nervous System*. New York: Raven Press; 825-857.
- Carpio A, Placencia M, Santillan F, Escobar A 1994. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Can. J. Neurol. Sci*. 21 ; 43-47.
- Carpio A, Ugalde J. 2002. Neuroimaging in neurocysticercosis. *eMedicine Journal*. 3(2):1-19.
- CDC. 1992. Update: International Task Force for Disease Eradication, 1992. *MMWR*: 41 (37): 697-698

- CDC. 1993. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. 1; 42 (RR16): 1-23.
- Chapel HL, Haeney M. 1993. Infection. In: Essentials of Clinical Immunology. London Blackwell Scientific Publication ; 33-51.
- Cheng T.C. 1986. General Parasitology. Academic Press Inc. London. 827pp.
- Coffman RL. 1999 Cytokines in infectious diseases. In: Theze J, ed. The Cytokines Network and Immun Functions. Oxford University; 285-292.
- Couldwell W.T., Ching Shing Zee. 1996. Parasitic Infections. In: Wilkins R.H., Rengachary S.S., editors. Neurosurgery 2 nd. New York: Mc Graw Hill; 3395-3403.
- Christina Z., Giulio S., Stuart JR., Maria G., John R., Olga C., Carol C., Italo M. 1997. Biological Activity of interleukin-10 in the central nervous system. Neurochem Int.;30;4/5:433-439.
- Cueter AC., Garcia Bobadila J., Guerra LG., Martinez FM., Kaim B. 1997. Neurocysticercosis: Focus on Intraventricular Disease. Clinical Infections Diseases : 157- 164.
- Davson H., Zlokovic B., Rakic L., Segal MB. An Introduction to the Blood Brain Barrier. London. The MacMillan Press; 1993 : 1-11.
- Del Brutto OH., Wadia NH., Dumas M., Cruz M., Tsang VCW., Schantz. 1996. Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. J. of the Neurological Sciences; 142: 1-6.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (DITJEN PPM & PL). 2002. Umpan balik laporan P2 pes, anthraks, taeniasis/ sistiserkosis, P2 rabies, penyediaan VAR dan Sar serta penggunaannya.
- Dharmawan N.S. 1990. Tingkat Kejadian Sistiserkosis Menurut Metode Pemeriksaan Kesehatan Daging Babi Di Rumah Potong Hewan Denpasar. Tesis Program Pascasarjana Institut Pertanian Bogor. 102 halaman.
- Dharmawan N.S. 1995. Pelacakan terhadap Kehadiran Taenia Saginata Taiwanensis di Bali. Melalui kajian parasitologi dan Serologi. Disertasi Program Pascasarjana Institut Pertanian Bogor. 161 halaman.
- Evans CA., Garcia HH., Hartnell A., Gitman RH., Jose PJ., Martinez H Remick DG., Williams TJ., Friedland JS. 1998. Elevated concentration of

ectaxin and interleukin-5 in human neurocysticercosis. *Infect-Immun* 66(9): 4522-5.

- Garcia H.H., Gilman R., Martinez M., Tsang V.C.W., Piccher J.B., Herrera G., Diaz F., Alvarado M. Cysticercosis Work Group Peru. 1993. Cysticercosis as a Major Cause of Epilepsy in Peru. *Lancet (North American Edition)* 341 (8839): 197-200.
- Grewal JS., Kaur S., Bhatti G., Sawhney IM., Ganguli NK., Mahajan RC., Malla N. 2000. Kinetics of humoral & cellular immune responses in experimental cysticercosis in pigs infected with *Taenia solium*. *Indian Journal of Medical Research*: 111: 43-49.
- Grewal JS., Kaur S., Bhatti G., Sawhney IM., Ganguli NK., Mahajan RC., Malla N. 2000. Cellular immune responses in human neurocysticercosis. *Parasitology Research* 86 (6): 500-503.
- Greenwood J, Maneville SE, Adamson P, Couraud PO. 2002. Lymphocyte migration into the central nervous system: Implication of ICAM-1 signaling at the blood-brain barrier: 38; 315-322.
- Griffin DE., Johnson RT. Host response to infection. In: Asbury AK., Mc Kibbin GM., Mc Donald WL., ed. *Diseases of the Nervous System Clinical Neurobiology*, 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders Company. 1992; 1350-56.
- Gutierrez. 1991. Control of *Taenia Solium* Taeniasis and Cysticercosis by Focus Oriented Chemotherapy of Taeniasis. *Food Borne Parasitic Zoonosis: Impact on Agriculture and Public Health*. Proceeding of 33rd Scaeco-Tropmed, Regional Seminar Supplement to *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public health*; Vol. December.
- Hall GL. 1999. Recall Antigen Presentation by γ -Interferon-Activated Microglia Result in T cell Activation and Propagation of the Immune Response. *J of Neuroimmunology* ; 98 : 105-111.
- Harlina. 2000. Respons imunopatobiologis mukosa mulut untuk mengungkap imunopatobiogenesis infeksi *Candida albicans* pada penderita diabetes mellitus. Disertasi Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Hebert I.V., Oberg C. 1973. Cysticercosis in pig due to infection with *Taenia solium*. In: Soulsby E.J.L., ed. *Parasitologic Zoonoses Clinical and Experimental Study*. Academic Press Inc. New York; 199-211.
- Horner PJ, Palmer TD. 2003. New roles for astrocytes: The nightlife of an "astrocyte". *La vida loca*. *TRENDS in Neurosciences*;26(11): 597-603.

- Iman H, Sri SM. 2000. Cacing pita yang penting di Indonesia. Dalam : Srisasi G, Herry D1, Wira P, ed. Parasitologi Kedokteran. Balai Penerbit FKUI, Jakarta. 92-96.
- Ito A, Ito M, Eom KS, Chung WC, Chen CC, Ma L, Endo S, Fan PC. 1997. In vitro hatched oncospheres of Asian *Taenia* from Korea and Taiwan develop into cysticerci in the peritoneal cavity of female *scid* (Severe Combined Immunodeficiency) mice. *International J. for Parasitology* 27 (6) : 631-633.
- Janeway C.A., Travers P., Walport M., Capra J.D., 1999. Immunobiology. The Immun System in Health and disease. New York; Garland Publishing: 116-118.
- Johnson R.T., Warren K.S. 1992. Parasitic Infections. In: Asbury A.K., Mc Khann G.M., Mc Donald W.I., editor. Disease of The Nervous System Clinical Neurobiology, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1350-1356.
- Judith S. 2001. Cytokines and the central nervous system. *Brain research Bull*; 54(4): 329-338.
- Kamen G. B. 2000. *Imunologi Dasar*. Jakarta; Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 315 halaman.
- Ko-RC; Ng-TF. 1998. Evaluation of excretory/secretory products of larva *Taenia solium* as diagnostic antigen for porcine and human cysticercosis. *J. Helminthol*; 72 (2): 147-54.
- Kumar D., Gaur S.N.S., Varshney K. C. 1991. Host tissue response against *Taenia solium* cysticercosis in pigs. *Indian Journal of animal sciences*; 61 (3) : 270-273.
- Lauw FN, Pajkt D, Heck CE, Kusimoto M, Van Deventer SJ, Van der Poll T, 2000. Pro inflammatory of IL-10 during Human Endotoxemia. *J Immunol*, 165 (5) : 2783 – 2789.
- Londono DP, Alvarez JI, Trujillo J, jaramillo MM, restrepo BI. 2002. The inflammatory cell infiltrates in porcine cysticercosis: immunohistochemical analysis during various stage of infection. *Veterinary Parasitology*;109:249-259.
- Luna L.G. 1988. *Manual of Histologic Staining Methods*. New york; McGraw-Hill Company: 21-37
- Mardjono M., Sidharta P. 1978. *Neurologi Klinis Dasar*. Cetakan ketiga. Jakarta : PT Dian Rakyat :332-344.

- McKean P.G., Pritchard D.I. 1989. The action of a mast cell protease on the cuticular collagens of *Necator Americanus*. *Parasite Immunol* 11: 293-297.
- Molinari J. L., Meza R., Tato P. 1983. *Taenia solium* cell reactions in the larva (*Cysticercus cellulosae*) in naturally parasitized immunized hogs. *Experimental Parasitology* ; 56 : 327-38.
- Noble E.R., Noble G.A. 1982. *The Biology of animal Parasites*. Fifth ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 521pp.
- Patterson R. M. 1988. Respons imun terhadap parasit cacing (Edisi Indonesia). In Burgess G.W. Editor. *Teknologi Edisa Dalam Diagnosis dan Penelitian*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 498-549.
- Putra ST. 1984. Perubahan Gambaran Sitologi Kelenjar Getah Bening dan Kadar Gama Globulin Serum Marmut Akibat Infeksi Vaksin Marek. Tesis Program Magister. Program Pascasarjana. Universitas Airlangga, Indonesia.
- Putra ST. 1997. Konsep Patobiologi dan Imunomukosal dalam Imunologi Mukosal Edisi I. Surabaya: Gramik FK.UNAIR.
- Raka Sudewi A.A., Nuantha A.A.B.N. 1998. Neurosistiserkosis di Rumah Sakit Umum Pusat Denpasar. Musyawarah Kerja dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Malang, Indonesia.
- Reeves G, Todd I. 1996. *Immunology*. Third ed. Blackwell Science, Oxford. 285 pp.
- Restrepo BJ, Ulagano P, Sandoval MA, Enciso JA, Teale JM. 1998. Analysis of immune lesions in neurocysticercosis patients : central nervous system response to helminth appears Th-1 like instead of Th2. *J. of Neuroimmunol*. 89 : 64-72.
- Rodrigues V Jr., de-Mello FA., Magalhaes E.P., Ribeiro SB., Marques JO. 2000. Interleukin-5 and Interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patient with active neurocysticercosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research - Revista Brasileira de Pesquisa Medicas e Biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica ... (et al .)* 33 (9): 1059-1063.
- Roitt I. 2002. *Imunologi*. Edisi 8. Widya Medika. 296-302.
- Romagnani S. 1997. The Th1/Th2 Paradigm *Immunologi Today*. 18 (6) : 263 - 256.

- Roman G, Sotelo J, Brutto OD. 2000. A Proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull of WHO*, 78 (3): 399-406.
- Santoso S. 2003. *Buku Latihan : Statistik Multivariat*. Cetakan kedua, Jakarta : Gramedia, 143-208.
- Sciutto E, Fragoso G, Fleury A, Lacleite JP, Sotelo J, Aluja A, Vargas J., Larralde C. 2000. *Taenia solium* disease in human and pig: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global demensions. *J. Microbes and Infection* 2:1875-1890
- Silvermen PH. 1954. Studies on the biology of some tapeworm of the genus *Taenia*. I Factors affecting hatching and activation of taeniid ova, and some criteria of their viability. *Ann Trop. Med. Parasitol*;48:207-215.
- Silvermen PH. 1954. Studies on the biology of some tapeworm of the genus *Taenia*. II. The morphology and development of the taeniid hexacanth embryo and its enclosing membranes, with some notes on the state of development and propagation of gravid segments. *Ann. Trop. Med. Parasitol*, 48:356-366.
- Siti BK. 1996. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 347 hal.
- Simanjuntak GM., Sri SM., Sachlan R., Hargono C., Rasidi R., Sutopo B. 1977. An Investigation of taeniasis and cysticercosis in Bali. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*: 8; 494-497.
- Simanjuntak GM, Margono SS, Okomoto M, Ito A. 1997. Taeniasis/cysticercosis in Indonesia as an emerging disease. *Parasitology Today*; 13(9):321-333.
- Singhal BS., Ladilawa U., Singhal P. 1997. Neurocysticercosis in the Indian Context (with special reference to solitary parenchymatous cyst). *Neurology India* J. 45 (4).
- Sotelo J. 2004. Neurocysticercosis-Is the elimination of parasites beneficial? *The New England Journal of Medicine*. January;(15):280-282.
- Sri SM, Rizal S, Abdulbar H, Toni W., Raka S., Sutisna P and Ito A. 2001. Cysticercosis In Indonesia : Epidemiological Aspects. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*: 32 (Suppl 2): 79-83.
- Sukardi E. 1980. *Neuroantomia Medika*. Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Pp523.

- Wang IC, Ma YX, Guo JX, Chung WC, Lu SC, Ito A, Fan PC. 1999. Oncospheres of *Taenia solium* and *Taenia saginata asiatica* develop into metacystodes in normal and immunosuppressed mice. *J Helminthol*, 73 (2) : 183-186.
- White AC. 1997a. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clinical Infectious Diseases*;24:101-113.
- White AC, Robinson P, Kuhn RE. 1997b. *Taenu solium* cysticercosis : host-parasite interaction and the immun response. *Chemical Immunology* 66 : 209-230.
- Whitlock, et al. 1980. Universal Egg Counting Technique. *Veterinary Parasitology*; 7:215
- Wihaskuro S., Sofia M., Andwi YAS. 1993. Limfokin dan interferon. 55-58.
- Wilson A. 1980. *Practical Meat Inspection*. Third Ed. Blackwell Scientific Publication. London. 271pp
- Xiao BG, Links H. 1999. Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2 responses and neuropathologies? *Immunology Today*.20 (11);477-479.
- Yong JLC, Warren BA. 1994. Neurocysticercosis: A Report of four cases. *Pathology*. 26 (3); 244-249.

Lampiran 1. Perhitungan jumlah sampel masing masing kelompok untuk NSS buatan melalui percobaan.

Penentuan besar sampel untuk masing-masing kelompok percobaan berdasarkan atas perhitungan dengan rumus :

$$n = \frac{1}{1-f} \cdot \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot Sc^2}{(\bar{X}_c - \bar{X}_t)^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel dalam kelompok

\bar{X}_c = rerata IFN- γ pada kelompok kontrol

\bar{X}_t = rerata IFN- γ kelompok perlakuan

Sc = simpang baku IFN- γ kontrol

f = proporsi yang gagal

$Z\alpha$ = harga standar α 0,05 = 1,96

$Z\beta$ = harga standar β 0,05 = 1,28

Dari perhitungan didapatkan jumlah minimal sampel 4,9 (terlampir). dibulatkan menjadi 5 dan ditambah cadangan 1 ekor menjadi 6 ekor babi perkelompok. Harga \bar{X}_c , \bar{X}_t dan Sc diperoleh dari penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Harlina, 2000 : Tereb, 2000).

$$\begin{aligned} n &= \frac{1}{1-0,1} \cdot \frac{2(1,96 + 1,28)^2 \cdot (0,01637)^2}{(0,06630 - 0,03190)^2} \\ &= 1,11 \cdot \frac{0,0053}{0,0012} \\ &= \frac{0,0059}{0,0012} \\ &= 4,9025 \end{aligned}$$

Lampiran 2. Koleksi cacing pita

Persiapan alat dan bahan

Ember, toples, pinset, hand schoen, alat penyaring, cairan fisiologis NaCl 0,9%, tablet praziquantel 600mg/tablet, garam Inggris (MgSO4) 30 gram/bungkus.

Cara minum obat dan koleksi cacing pita

1. Satu tablet praziquantel 600mg ditelan malam hari
2. Dua jam kemudian minum laksanstia, yang diberikan adalah garam Inggris (MgSO4) obat urus-urus sebanyak 30 gram yang dicampur dalam satu gelas air.
3. Dalam waktu 4 – 6 jam penderita akan buang air besar yang ditampung dalam ember
4. Cacing pita yang keluar bersama feses disaring kemudian dicuci dengan air sampai bersih
5. Cacing pita diambil dengan pinset dan dimasukkan ke dalam toples yang telah berisi cairan fisiologis NaCl 0,9%.



Gambar 4.1 Cacing pita yang diperotek dari penderita taeniasis di daerah Puskesmas Kubutambahan II, Singaraja Bali.

Lampiran 3. Identifikasi cacing pita

Morfologi cacing pita *T. solium* :

Kepala (skoleksi) terdiri dari 4 hatil isap

Uterus gravid terdiri dari 7 – 13 cabang lateral pada tiap sisi dari batang utama uterus.

Identifikasi dilakukan dengan cara mengamati proglotid gravid yang direndam dalam larutan *Hoyer solution* dalam 24 jam, lalu diperiksa dengan menghitung jumlah percabangan uterus dibawah mikroskop.

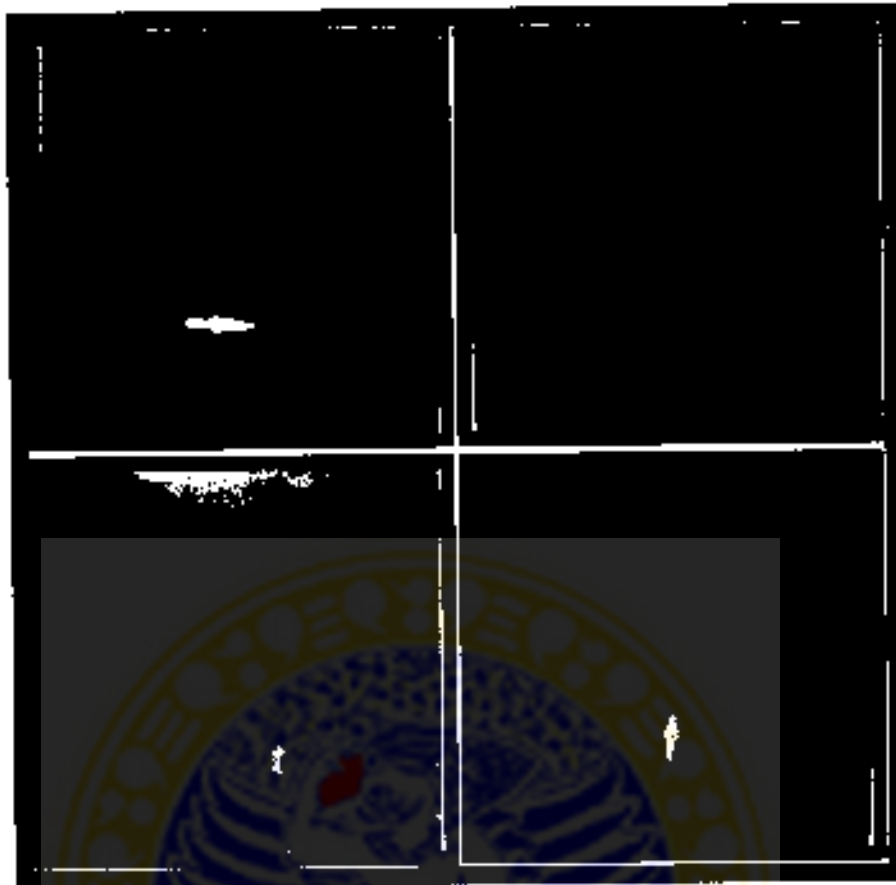


Gambar 4.2 Percabangan uterus proglotid gravid (➤)*Taenia solium* dengan Hoyer solution

Lampiran 4. Teknik penetasan onkosfer *in vitro*

Tahapan penetasan onkosfer *T. solium* *in vitro* dengan menggunakan sodium hypochlorite (Ito, 1997).

- a. Proglotid gravid yang diperoleh dari segmen terakhir cacing pita *T. solium* dipotong-potong kemudian digerus dalam mortir sambil dibasahi dengan aquabidest dan disaring dengan penyaring telur.
- b. Suspensi telur disentrifuge 3000 rpm selama 5 menit kemudian dicuci dengan aquabidest.
- c. Dilakukan penghitungan telur dengan menggunakan pengenceran dan alat penghitung telur (*universal slide counting chamber*) agar jumlah telur 2500 dalam 0,25 cc (Whitlock, 1980).
- d. Tambahkan 0,5% sodium hypochlorite yang diteteskan dengan pipet melalui dinding tabung sampai terjadi perubahan warna (translusen) setelah 1 – 4 menit.
- e. Lihat di bawah mikroskop apakah embryopore sudah pecah, akan tampak onkosfer bening.
- f. Proses penetasan dihentikan dengan larutan Phosphate Buffer Saline (PBS).
- g. Onkosfer dicuci dengan PBS steril sebanyak 5X.



Gambar 4.3 Proses penetasan onkosfer *T. solium* secara in vitro dengan sodium hypochlorite.
a. Telur cacing pita ; b dan c. embryopore pecah ;
d. onkosfer



Lampiran 5. Cara melakukan purifikasi onkosfer

1. Masukkan percoll sebanyak 5cc ke dalam tabung
2. Masukkan onkosfer dalam PBS steril melalus dinding tabung
3. Sentrifus 4500g pada suhu 4°C selama 5 menit
4. Terbentuk *band* pada bagian pertengahan tabung yang terdiri dari onkosfer
5. Bagian onkosfer diambil, kemudian dicuci dengan PBS steril, disentrifus dengan kecepatan 3000g selama 5 menit sebanyak 3 kali



Gambar 4.4 Purifikasi onkosfer *Taenia solium* dengan percoll tampak "band" (*), bagian onkosfer

Lampiran 6. Tahapan melakukan inokulasi onkosfer ke intrakranial**Persiapan alat dan bahan**

Bor kayu merk Bosch dengan mata bor steril nomer 0,3mm, silet dan alat penggguris, sarung tangan steril, alkohol, betadin, kapas, alkohol, spuit 1cc, *needle* nomer 23G, spuit 3cc, obat bius xylaxil dan ketamin, tensoplast.

Cara inokulasi

1. Hewan coba dibius dengan 1 ml xylaxil 20 dan 100mg Ketamin, diinjeksi secara intramuskular.
2. Tentukan tempat inokulasi yaitu pada perpotongan garis yang ditarik antara supraorbita kanan-kiri dengan garis tengah anterior-posterior pada bagian atas kepala babi.
3. Rambut disekitar lokasi inokulasi pada tulang kepala dibersihkan dan didesinfeksi dengan menggunakan betadin dan alkohol.
4. Tempat inokulasi dihor dengan bor kayu steril ukuran 0,3 mm. Mata bor masuk lebih kurang 0,5 cm (sebatas ketebalan tulang kepala).
5. Masukkan 2500 onkosfer dalam 0,25cc Phosfat Buffer Saline steril dengan menggunakan spuit 1CC dengan jarum 23G (0,6 X 32 mm).
6. Tempat inokulasi ditutup dengan menggunakan tensoplast.

Lampiran 7. Tahapan pewarnaan imunohistokimia (IHK) preparat segar (Frozen section).

1. Sampel yang telah dipotong dengan krintat ditempel pada gelas obyektif yang telah direndam dalam aseton 10 menit. dan dikeringkan di udara terbuka.
2. Rendam dalam PBS selama 5 menit.
3. Beri tanda dengan pensil parafin.
4. Tetesi dengan H_2O_2 3% selama 2 menit, cuci dengan PBS. 3 X @ (2-3) menit.
Tetesi tripsin 0,025% selama 15 menit pada suhu $37^\circ C$, cuci dengan PBS 3X @ (2-3) menit
5. Tetesi dengan antibodi primer selama 30 menit, kemudian cuci dengan PBS, 3 X (2-3) menit.
6. Tetesi dengan antibodi sekunder (*Biotinilated antibody label/link ab*) selama 15 menit, cuci PBS 3X @ (2-3) menit. Buat larutan chromogen (3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride). 2 ml larutan substrat + 1 tetes H_2O_2 3% dan simpan di lemari pendingin
7. Tetesi dengan avidin / streptavidin selama 15 menit. cuci PBS, 3 X @ (2-3) menit.
8. Tetesi chromogen selama 15 menit, cuci PBS, 3X @ (2-3) menit.
9. Rendam dengan hematoksilin dari Meyer (tidak mengandung alkohol) (5-8) menit, cuci dengan air kran dan rendam sampai berwarna biru.
10. Tetesi entelan dan tutup dengan gelas penutup.
11. Lakukan pemeriksaan dengan mikroskop cahaya.

Lampiran 8. Monoklonal Antibody dan Antibody Diluent

1. Anti-porcine Interferon gamma. Monoclonal antibody, purified.
 Product number: MP701
 Lot number : EB61576
 Clone :P2C11
 Size : 500µg
 Isotype : Mouse IgG_{2a}
 Production : Pierce Biotechnology, Inc.

2. Anti-porcine Interleukin-10
 Catalog No. 18432-21
 Lot No: L3041770
 Clone : 2B2.141
 Concentration : 0.5mg/ml
 Isotype : IgG1.k
 Production : US Biological

Antibody Diluent "DAKO LSAB 2 System, Peroxidase" Universal K0673

Buttle No.	Quantity	Description
1.	1 X 15 mL	3% Hydrogen Peroxidase : 3% hydrogen peroxide in water
2.	1 X 15mL	Link:biotin labelled affinity isolated goat anti-rabbit and goat anti-mouse immunoglobulins in phosphate buffered saline (PBS), containig carrier protein and 0.015 M sodium azide.
3.	1 X 15mL	Sterptavidin-HRP : Streptavidin conjugated to horseradish peroxidase in PBS containing carrier protein and anti-microbial agent
4	1 X 15mL	Buffered Substrate : Imidazole-HCL. buffer pH 7.5 containing hydrogen peroxidase and an anti-microbial agent.
5	1 X 1ml.	DAB Chromogen : 3,3-diaminobenzidine in chromogen solution.

Lampiran 9. Tahapan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE).

1. Deparafinisasi : sayatan yang sudah melekat pada gelas direndam di dalam xilol 2 X 2 menit.
2. Ehidrasi :
 - 1) Sayatan dipindahkan ke alkohol absolut (2X1 menit)
 - 2) Sayatan dipindahkan ke alkohol 95% (2X1 menit).
 - 3) Sayatan dipindahkan ke alkohol 80% (2X1 menit).
 - 4) Sayatan dipindahkan ke alkohol 70% (2X1 menit).
 - 5) Sayatan dipindahkan ke air 10 menit.
3. Pewarnaan utama
 - 1) Pewarnaan larutan Harris (15 menit).
 - 2) Pencucian dengan air (10-20 menit).
4. Deferensiasi
 - 1) Sayatan dicelupkan pada asam alkohol (3-10) celup (lebih kurang sampai warna tinggal separuhnya.
 - 2) Cuci dengan air mengalir, atau celup-celup di wadah kemudian di rendam (20menit).
 - 3) Bilas dengan amonia air, 3-10 celup (warna biru, mewarnai inti).
5. Pewarna pembanding
Pewarna pembanding eosin , selama 15-20 menit (warna sitoplasma menjadi pink).
6. Dehidrasi
 - 1) Air 2X2 menit

- 2) Alkohol 70% 2X2 menit
 - 1) Alkohol 80% 2X2 menit
 - 2) Alkohol 95% 2X2 menit
 - 3) Alkohol absolut 3X2 menit
7. Penjernihan, xilol (3X2 menit).
8. Mounting: dengan entelan dan ditutup dengan gelas penutup.



Lampiran 10

Data hasil pemeriksaan peneliti

No	Klpk	IL10(Th2)	IFNg(Th1)	Eosinofil	Estrosit	Makrofag/ mikroglia	Keterangan
1	1	8	3	9	28	30	NSS-aktif
2	1	9	3	8	29	34	NSS-aktif
3	1	8	3	10	35	43	NSS-aktif
4	1	9	4	9	37	34	NSS-aktif
5	2	4	11	0	38	33	NSS-inaktif
6	2	4	10	2	42	28	NSS-inaktif
7	2	5	13	1	37	30	NSS-inaktif
8	2	4	11	0	48	36	NSS-inaktif
9	2	5	9	3	39	35	NSS-inaktif
10	2	3	10	2	38	40	NSS-inaktif
11	2	4	11	0	46	37	NSS-inaktif
12	2	5	9	2	35	32	NSS-inaktif
13	2	3	10	2	38	40	NSS-inaktif
14	3	0	0	0	28	31	Normal/kontrol
15	3	0	0	0	31	32	Normal/kontrol
16	3	0	0	0	27	29	Normal/kontrol
17	3	0	0	0	20	30	Normal/kontrol
18	3	0	0	0	34	33	Normal/kontrol
19	3	0	0	0	32	32	Normal/kontrol

Keterangan: No. 1 adalah NSS aktif dari hasil percobaan.

Lampiran 1)

Data hasil pemeriksaan pengamat

No	Klpk	IL10(Th2)	IFNg(Th1)	Eosinofil	Astrosit	Makrofag/ mikroglia	Keterangan
1	1	8	3	9	27	32	NSS-aktif
2	1	8	3	8	27	38	NSS-aktif
3	1	9	3	9	34	42	NSS-aktif
4	1	7	5	9	36	36	NSS-aktif
5	2	4	11	0	36	35	NSS-inaktif
6	2	5	10	2	40	27	NSS-inaktif
7	2	5	12	1	36	29	NSS-inaktif
8	2	4	12	0	47	35	NSS-inaktif
9	2	4	8	3	37	36	NSS-inaktif
10	2	3	10	2	39	41	NSS-inaktif
11	2	4	11	0	47	35	NSS-inaktif
12	2	4	8	3	36	36	NSS-inaktif
13	2	3	10	2	39	41	NSS-inaktif
14	3	0	0	0	28	30	Normal/kontrol
15	3	0	0	0	30	32	Normal/kontrol
16	3	0	0	0	29	28	Normal/kontrol
17	3	0	0	0	24	30	Normal/kontrol
18	3	0	0	0	33	32	Normal/kontrol
19	3	0	0	0	30	33	Normal/kontrol

Keterangan: No. 1 adalah NSS aktif dari hasil percobaan.

Lampiran 12. Uji Keajegan

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	n.
Pengamatan 1	peneliti	4
Kiste-aktif 2	pengamat	4

Descriptive Statistics

	Pengamatan Kiste-aktif	Mean	Std. Deviation	N
IL-10 kiste-aktif	peneliti	8.6000	.8774	4
	pengamat	8.0000	.8165	4
	Total	8.2500	.7071	8
IFN-g kiste-aktif	peneliti	3.2500	.5000	4
	pengamat	3.5000	1.0000	4
	Total	3.3750	.7440	8
Eosinofil kiste-aktif	peneliti	8.0000	.8165	4
	pengamat	8.7500	.5000	4
	Total	8.8750	.6400	8
Asbrosin kiste-aktif	peneliti	32.2500	4.4253	4
	pengamat	31.0000	4.6904	4
	Total	31.6250	4.2741	8
Makrofag kiste-aktif	peneliti	36.5000	5.6862	4
	pengamat	37.0000	4.1633	4
	Total	36.7500	4.6214	8

Multivariate Tests^a

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
Intercept	Pillai's Trace	1.000	3961.510 ^a	5.000	2.000	.000
	Wilks' Lambda	.000	3961.510 ^a	5.000	2.000	.000
	Hotelling's Trace	9903.774	3961.510 ^a	5.000	2.000	.000
	Roy's Largest Root	9903.774	3961.510 ^a	5.000	2.000	.000
KEL1	Pillai's Trace	.345	210 ^a	5.000	2.000	.930
	Wilks' Lambda	.655	210 ^a	5.000	2.000	.930
	Hotelling's Trace	.526	210 ^a	5.000	2.000	.930
	Roy's Largest Root	.526	210 ^a	5.000	2.000	.930

^a Exact statistic.

^b Design: Intercept+KEL1

Lanjutan : lampiran 12.1

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	IL-10 kista-aktif	500 ^a	1	500	1,000	,356
	IFN-g kista-aktif	125 ^b	1	,125	,200	,670
	Eosinofil kista-aktif	125 ^c	1	,125	,273	,620
	Astrosit kista-aktif	3,125 ^d	1	3,125	,150	,712
	Makrofag kista-aktif	500 ^e	1	500	,020	,882
Intercept	IL-10 kista-aktif	544,500	1	544,500	1069,000	,000
	IFN-g kista-aktif	91,125	1	91,125	145,800	,000
	Eosinofil kista-aktif	630,125	1	630,125	1374,818	,000
	Astrosit kista-aktif	800,125	1	800,125	384,824	,000
	Makrofag kista-aktif	10804,500	1	10804,500	435,081	,000
KEL1	IL-10 kista-aktif	500	1	500	1,000	,356
	IFN-g kista-aktif	125	1	,125	,200	,670
	Eosinofil kista-aktif	125	1	,125	,273	,620
	Astrosit kista-aktif	3,125	1	3,125	,150	,712
	Makrofag kista-aktif	500	1	500	,020	,882
Error	IL-10 kista-aktif	3,000	6	,500		
	IFN-g kista-aktif	3,750	6	,625		
	Eosinofil kista-aktif	2,750	6	,458		
	Astrosit kista-aktif	124,750	6	20,782		
	Makrofag kista-aktif	149,000	6	24,833		
Total	IL-10 kista-aktif	548,000	8			
	IFN-g kista-aktif	53,000	8			
	Eosinofil kista-aktif	633,000	8			
	Astrosit kista-aktif	8129,000	8			
	Makrofag kista-aktif	10954,000	8			
Corrected Total	IL-10 kista-aktif	3,500	7			
	IFN-g kista-aktif	3,875	7			
	Eosinofil kista-aktif	2,875	7			
	Astrosit kista-aktif	127,875	7			
	Makrofag kista-aktif	149,500	7			

^a R Squared = ,143 (Adjusted R Squared = ,003)

^b R Squared = ,032 (Adjusted R Squared = -,128)

^c R Squared = ,043 (Adjusted R Squared = -,115)

^d R Squared = ,024 (Adjusted R Squared = -,138)

^e R Squared = ,003 (Adjusted R Squared = -,163)

Lanjutan : lampiran 12.2

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Pengamatan 1	peneliti	9
Kiste-inaktif 2	pengamat	9

Descriptive Statistics

	Pengamatan Kiste-inaktif	Mean	Std. Deviation	N
IL-10 kiste-inaktif	peneliti	4.1111	.7817	9
	pengamat	4.0000	.7071	9
	Total	4.0556	.7254	18
IFN-g kiste-inaktif	peneliti	10.4444	1.2360	9
	pengamat	10.2222	1.4814	9
	Total	10.3333	1.3284	18
Eosinofil kiste-inaktif	peneliti	1.3333	1.1180	9
	pengamat	1.4444	1.2360	9
	Total	1.3889	1.1448	18
Astrosit kiste-inaktif	peneliti	40.1111	4.3428	9
	pengamat	39.8667	4.4159	9
	Total	39.8889	4.2549	18
Makrofag kiste-inaktif	peneliti	34.5556	4.1866	9
	pengamat	35.0000	4.6037	9
	Total	34.7778	4.3053	18

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.999	2839.422 ^a	5.000	12.000	.000
	Wilks' Lambda	.001	2839.422 ^a	5.000	12.000	.000
	Hotelling's Trace	1183.093	2839.422 ^a	5.000	12.000	.000
	Roy's Largest Root	1183.093	2839.422 ^a	5.000	12.000	.000
KEL2	Pillai's Trace	.017	.041 ^a	5.000	12.000	.999
	Wilks' Lambda	.983	.041 ^a	5.000	12.000	.999
	Hotelling's Trace	.017	.041 ^a	5.000	12.000	.999
	Roy's Largest Root	.017	.041 ^a	5.000	12.000	.999

^a Exact statistic^b Design: Intercept+KEL2

Lanjutan : Lampiran 12.3

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	IL-10 kista-inaktif	5.556E-02 ^a	1	5.556E-02	100	.756
	IFN- γ kista-inaktif	.222 ^b	1	.222	119	.734
	Eosinofil kista-inaktif	5.556E-02 ^c	1	5.556E-02	040	.844
	Astrogl kista-inaktif	.889 ^d	1	.889	046	.832
	Makrofag kista-inaktif	.889 ^e	1	.889	045	.834
Intercept	IL-10 kista-inaktif	298.056	1	298.056	592.900	.000
	IFN- γ kista-inaktif	1922.000	1	1922.000	1032.716	.000
	Eosinofil kista-inaktif	34.722	1	34.722	25.000	.000
	Astrogl kista-inaktif	28640.222	1	28640.222	1493.190	.000
	Makrofag kista-inaktif	21770.889	1	21770.889	1108.560	.000
KEL2	IL-10 kista-inaktif	5.556E-02	1	5.556E-02	100	.756
	IFN- γ kista-inaktif	.222	1	.222	119	.734
	Eosinofil kista-inaktif	5.556E-02	1	5.556E-02	040	.844
	Astrogl kista-inaktif	.889	1	.889	046	.832
	Makrofag kista-inaktif	.889	1	.889	045	.834
Error	IL-10 kista-inaktif	8.889	16	.556		
	IFN- γ kista-inaktif	29.778	16	1.861		
	Eosinofil kista-inaktif	22.222	16	1.389		
	Astrogl kista-inaktif	308.889	16	19.181		
	Makrofag kista-inaktif	314.222	16	19.639		
Total	IL-10 kista-inaktif	305.303	18			
	IFN- γ kista-inaktif	1957.000	18			
	Eosinofil kista-inaktif	57.000	18			
	Astrogl kista-inaktif	28948.000	18			
	Makrofag kista-inaktif	22086.000	18			
Corrected Total	IL-10 kista-inaktif	8.544	17			
	IFN- γ kista-inaktif	30.000	17			
	Eosinofil kista-inaktif	22.278	17			
	Astrogl kista-inaktif	307.778	17			
	Makrofag kista-inaktif	315.111	17			

^a R Squared = .006 (Adjusted R Squared = -.058)

^b R Squared = .007 (Adjusted R Squared = -.055)

^c R Squared = .007 (Adjusted R Squared = -.060)

^d R Squared = .003 (Adjusted R Squared = -.059)

^e R Squared = .003 (Adjusted R Squared = -.060)

Lanjutan : lampiran 12.4

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Pengamatan 1	peneliti	6
Otak-normal 2	pengamat	6

Descriptive Statistics

	Pengamatan Otak-normal	Mean	Std. Deviation	N
IL-10 kiste-normal	peneliti	.0000	.0000	6
	pengamat	.0000	.0000	6
	Total	.0000	.0000	12
IFN-g kiste-normal	peneliti	.0000	.0000	6
	pengamat	.0000	.0000	6
	Total	.0000	.0000	12
Eosinofil kiste-normal	peneliti	.0000	.0000	6
	pengamat	.0000	.0000	6
	Total	.0000	.0000	12
Astrosit kiste-normal	peneliti	28.6667	4.9665	6
	pengamat	29.0000	2.9665	6
	Total	28.8333	3.9042	12
Makrofag kiste-normal	peneliti	31.1667	1.4720	6
	pengamat	30.8333	1.6348	6
	Total	31.0000	1.5954	12

Multivariate Tests^a

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
Intercept	Pillai's Trace	.998	2031.959 ^a	2.000	9.000	.000
	Wilks' Lambda	.002	2031.959 ^a	2.000	9.000	.000
	Hotelling's Trace	451.546	2031.959 ^a	2.000	9.000	.000
	Roy's Largest Root	451.546	2031.959 ^a	2.000	9.000	.000
KEL3	Pillai's Trace	.031	143 ^b	2.000	9.000	.869
	Wilks' Lambda	.969	143 ^b	2.000	9.000	.869
	Hotelling's Trace	.032	143 ^b	2.000	9.000	.869
	Roy's Largest Root	.032	143 ^b	2.000	9.000	.869

^a Exact statistic.^b Design: Intercept+KEL3.

Lanjutan : lampiran 12.5

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	IL-10 kiste-normal	.000 ^a	1	.000		
	IFN- γ kiste-normal	.000 ^a	1	.000		
	Eosinofil kiste-normal	.000 ^a	1	.000		
	Asprosil kiste-normal	.333 ^b	1	.333	.073	.891
	Makrofag kiste-normal	.333 ^b	1	.333	.120	.736
Intercept	IL-10 kiste-normal	.000	1	.000		
	IFN- γ kiste-normal	.000	1	.000		
	Eosinofil kiste-normal	.000	1	.000		
	Asprosil kiste-normal	9976.333	1	9976.333	596.196	.000
	Makrofag kiste-normal	11532.000	1	11532.000	7168.193	.000
KEL3	IL-10 kiste-normal	.000	1	.000		
	IFN- γ kiste-normal	.000	1	.000		
	Eosinofil kiste-normal	.000	1	.000		
	Asprosil kiste-normal	.333	1	.333	.020	.891
	Makrofag kiste-normal	.333	1	.333	.120	.736
Error	IL-10 kiste-normal	.000	10	.000		
	IFN- γ kiste-normal	.000	10	.000		
	Eosinofil kiste-normal	.000	10	.000		
	Asprosil kiste-normal	167.333	10	16.733		
	Makrofag kiste-normal	27.667	10	2.767		
Total	IL-10 kiste-normal	.000	12			
	IFN- γ kiste-normal	.000	12			
	Eosinofil kiste-normal	.000	12			
	Asprosil kiste-normal	10144.000	12			
	Makrofag kiste-normal	11560.000	12			
Corrected Total	IL-10 kiste-normal	.000	11			
	IFN- γ kiste-normal	.000	11			
	Eosinofil kiste-normal	.000	11			
	Asprosil kiste-normal	167.667	11			
	Makrofag kiste-normal	28.000	11			

^a R Squared = .000 (Adjusted R Squared = .000)

^b R Squared = .002 (Adjusted R Squared = -.096)

^c R Squared = .012 (Adjusted R Squared = -.087)

Lampiran 13. Uji normalitas distribusi

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		L-10 %ile-normal	IFN-g %ile-normal	Ekoroff %ile-normal	Astrosf %ile-normal	Makrofit %ile-normal
N		4	4	4	4	4
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	8.5000	3.2500	9.0000	30.2500	36.5000
	Std. Deviation	.5774	.5000	.8165	4.4250	5.8862
Most Extreme Differences	Absolute	.307	.441	.250	.269	.170
	Positive	.307	.441	.250	.269	.170
	Negative	-.307	-.309	-.250	-.233	-.170
Kolmogorov-Smirnov Z		.614	.883	.600	.537	.340
Asymp. Sig. (2-tailed)		.848	.417	.994	.935	1.000

a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		L-10 %ile-normal	IFN-g %ile-normal	Ekoroff %ile-normal	Astrosf %ile-normal	Makrofit %ile-normal
N		9	8	9	9	9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.1111	10.4444	1.3333	40.1111	34.5556
	Std. Deviation	.7617	1.2300	1.1180	4.3429	4.1886
Most Extreme Differences	Absolute	.223	.215	.280	.288	.125
	Positive	.223	.215	.217	.288	.087
	Negative	-.221	-.137	-.280	-.135	-.125
Kolmogorov-Smirnov Z		.870	.846	.440	.803	.378
Asymp. Sig. (2-tailed)		.761	.798	.480	.539	.695

a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		L-10 %ile-normal	IFN-g %ile-normal	Ekoroff %ile-normal	Astrosf %ile-normal	Makrofit %ile-normal
N		6	6	6	6	6
Normal Parameters ^{a,c}	Mean	.0000	.0000	.0000	28.8887	31.1667
	Std. Deviation	.0000 ^c	.0000 ^c	.0000 ^c	4.9689	1.4720
Most Extreme Differences	Absolute				.202	.214
	Positive				.141	.118
	Negative				-.202	-.214
Kolmogorov-Smirnov Z					.495	.525
Asymp. Sig. (2-tailed)					.967	.948

a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.
c. The distribution has no variance for the variable. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test cannot be performed.

Lampiran 14. Uji beda

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kiste Otak	1 aktif	4
	3 otak normal	6

Descriptive Statistics

	Kiste Otak	Mean	Std. Deviation	N
Jml Interleukin-10	aktif	8.5000	.5774	4
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	3.4000	4.4020	10
Jml IFN-gamma	aktif	3.2500	.5000	4
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	1.3000	1.7029	10
Jml Eosinofil	aktif	9.0000	.8165	4
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	3.6000	4.6714	10
Jml Astrosit	aktif	32.2500	4.4253	4
	otak normal	28.6667	4.9665	6
	Total	30.1000	4.8637	10
Jml Makrofag	aktif	36.5000	5.6662	4
	otak normal	31.1667	1.4720	6
	Total	33.3000	4.4234	10

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	1.000	13047.511 ^a	5.000	4.000	.000
	Wilks' Lambda	.000	13047.511 ^a	5.000	4.000	.000
	Hotelling's Trace	16309.389	13047.511 ^a	5.000	4.000	.000
	Roy's Largest Root	16309.389	13047.511 ^a	5.000	4.000	.000
KELOMP1	Pillai's Trace	1.000	21333.727 ^a	5.000	4.000	.000
	Wilks' Lambda	.000	21333.727 ^a	5.000	4.000	.000
	Hotelling's Trace	26663.409	21333.727 ^a	5.000	4.000	.000
	Roy's Largest Root	26663.409	21333.727 ^a	5.000	4.000	.000

^a Exact statistic^b Design: Intercept * KELOMP1

Lanjutan : lampiran 14.1

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	Jml Interleukin-10	173.400 ^a	1	173.400	1387.200	.000
	Jml IFN-gamma	25.350 ^b	1	25.350	270.400	.000
	Jml Eosinofil	194.400 ^c	1	194.400	777.600	.000
	Jml Astrosit	30.817 ^d	1	30.817	1.354	.278
	Jml Makrofag	68.267 ^e	1	68.267	5.055	.055
Intercept	Jml Interleukin-10	173.400	1	173.400	1387.200	.000
	Jml IFN-gamma	25.350	1	25.350	270.400	.000
	Jml Eosinofil	194.400	1	194.400	777.600	.000
	Jml Astrosit	8906.017	1	8906.017	391.294	.000
	Jml Makrofag	10989.067	1	10989.067	815.263	.000
KELOMPOK	Jml Interleukin-10	173.400	1	173.400	1387.200	.000
	Jml IFN-gamma	25.350	1	25.350	270.400	.000
	Jml Eosinofil	194.400	1	194.400	777.600	.000
	Jml Astrosit	30.817	1	30.817	1.354	.278
	Jml Makrofag	68.267	1	68.267	5.055	.055
Error	Jml Interleukin-10	1.000	8	.125		
	Jml IFN-gamma	.750	8	9.375E-02		
	Jml Eosinofil	2.000	8	.250		
	Jml Astrosit	182.083	8	22.760		
	Jml Makrofag	107.833	8	13.479		
Total	Jml Interleukin-10	290.000	10			
	Jml IFN-gamma	43.000	10			
	Jml Eosinofil	326.000	10			
	Jml Astrosit	9273.000	10			
	Jml Makrofag	11265.000	10			
Corrected Total	Jml Interleukin-10	174.400	9			
	Jml IFN-gamma	28.100	9			
	Jml Eosinofil	196.400	9			
	Jml Astrosit	212.900	9			
	Jml Makrofag	176.100	9			

a. R Squared = .994 (Adjusted R Squared = .994)

b. R Squared = .971 (Adjusted R Squared = .969)

c. R Squared = .990 (Adjusted R Squared = .989)

d. R Squared = .145 (Adjusted R Squared = .038)

e. R Squared = .388 (Adjusted R Squared = .311)

Lanjutan : lampiran 14.2

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kiste-Otak	2 inaktif	9
	3 otak normal	6

Descriptive Statistics

	Kiste-Otak	Mean	Std. Deviation	N
Jml Interleukin-10	inaktif	4.1111	.7817	9
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	2.4667	2.1668	15
Jml IFN-gamma	inaktif	10.4444	1.2360	9
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	6.2667	5.3781	15
Jml Eosinofil	inaktif	1.3333	1.1180	9
	otak normal	.0000	.0000	6
	Total	.8000	1.0823	15
Jml Astrosit	inaktif	40.1111	4.3429	9
	otak normal	28.6667	4.9666	6
	Total	35.5333	7.2984	15
Jml Makrofag	inaktif	34.5556	4.1668	9
	otak normal	31.1667	1.4720	6
	Total	33.2000	3.7071	15

Multivariate Test^a

Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	
Intercept	Pillai's Trace	.998	825.185 ^a	5.000	9.000	.000
	Wilks' Lambda	.002	825.185 ^a	5.000	9.000	.000
	Hotelling's Trace	458.436	825.185 ^a	5.000	9.000	.000
	Roy's Largest Root	458.436	825.185 ^a	5.000	9.000	.000
KELOMP2	Pillai's Trace	.991	194.972 ^a	5.000	9.000	.000
	Wilks' Lambda	.009	194.972 ^a	5.000	9.000	.000
	Hotelling's Trace	108.318	194.972 ^a	5.000	9.000	.000
	Roy's Largest Root	108.318	194.972 ^a	5.000	9.000	.000

a. Exact statistic

b. Design: Intercept+KELOMP2

Lanjutan : lampiran 14.3

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	Jml Interleukin-10	60.844 ^a	1	60.844	161.791	.000
	Jml IFN-gamma	392.711 ^b	1	392.711	417.702	.000
	Jml Eosinofl	6.400 ^c	1	6.400	8.320	.013
	Jml Astrosit	471.511 ^d	1	471.511	22.353	.000
	Jml Makrofag	41.344 ^e	1	41.344	3.558	.082
Intercept	Jml Interleukin-10	60.844	1	60.844	161.791	.000
	Jml IFN-gamma	392.711	1	392.711	417.702	.000
	Jml Eosinofl	6.400	1	6.400	8.320	.013
	Jml Astrosit	17029.378	1	17029.378	807.308	.000
	Jml Makrofag	15549.878	1	15549.878	1338.239	.000
KELOMP2	Jml Interleukin-10	60.844	1	60.844	161.791	.000
	Jml IFN-gamma	392.711	1	392.711	417.702	.000
	Jml Eosinofl	6.400	1	6.400	8.320	.013
	Jml Astrosit	471.511	1	471.511	22.353	.000
	Jml Makrofag	41.344	1	41.344	3.558	.082
Error	Jml Interleukin-10	4.639	13	.378		
	Jml IFN-gamma	12.222	13	.940		
	Jml Eosinofl	10.000	13	.769		
	Jml Astrosit	774.222	13	21.094		
	Jml Makrofag	151.056	13	11.620		
Total	Jml Interleukin-10	157.000	15			
	Jml IFN-gamma	954.000	15			
	Jml Eosinofl	26.000	15			
	Jml Astrosit	19865.000	15			
	Jml Makrofag	16726.000	15			
Corrected Total	Jml Interleukin-10	65.733	14			
	Jml IFN-gamma	404.933	14			
	Jml Eosinofl	16.400	14			
	Jml Astrosit	745.733	14			
	Jml Makrofag	182.400	14			

^a R Squared = .926 (Adjusted R Squared = .920)

^b R Squared = .970 (Adjusted R Squared = .967)

^c R Squared = .390 (Adjusted R Squared = .343)

^d R Squared = .832 (Adjusted R Squared = .604)

^e R Squared = .215 (Adjusted R Squared = .154)

Lanjutan : lampiran 14.4

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kiste-Otak	1 aktif	4
	2 inaktif	9

Descriptive Statistics

	Kiste-Otak	Mean	Std. Deviation	N
Jml Interleukin-10	aktif	8.5000	.5774	4
	inaktif	4.1111	.7817	9
	Total	5.4815	2.2217	13
Jml IFN-gamma	aktif	3.2500	.5000	4
	inaktif	10.4444	1.2380	9
	Total	8.2308	3.6091	13
Jml Eosinofil	aktif	9.0000	.8165	4
	inaktif	1.3333	1.1180	9
	Total	3.6923	3.8183	13
Jml Astroglit	aktif	32.2500	4.4253	4
	inaktif	40.1111	4.3429	9
	Total	37.6923	5.6330	13
Jml Makrofag	aktif	38.5000	5.6882	4
	inaktif	34.5556	4.1866	9
	Total	35.1538	4.5432	13

Multivariate Test^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.998	676.811 ^a	5.000	7.000	.000
	Wilks' Lambda	.002	676.811 ^a	5.000	7.000	.000
	Hotelling's Trace	483.436	676.811 ^a	5.000	7.000	.000
	Roy's Largest Root	483.436	676.811 ^a	5.000	7.000	.000
KELOMP3	Pillai's Trace	.966	40.359 ^a	5.000	7.000	.000
	Wilks' Lambda	.034	40.359 ^a	5.000	7.000	.000
	Hotelling's Trace	28.828	40.359 ^a	5.000	7.000	.000
	Roy's Largest Root	28.828	40.359 ^a	5.000	7.000	.000

a. Exact statistic

b. Design: Intercept+KELOMP3

Lanjutan : lampiran 14.5

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	Jml Interleukin-10	53.342 ^a	1	53.342	99.639	.000
	Jml IFN-gamma	143.335 ^b	1	143.335	121.544	.000
	Jml Eosinofil	162.769 ^c	1	162.769	149.205	.000
	Jml Astrosit	171.130 ^d	1	171.130	8.979	.012
	Jml Makrofag	10.470 ^e	1	10.470	.485	.500
Intercept	Jml Interleukin-10	440.419	1	440.419	822.668	.000
	Jml IFN-gamma	519.335	1	519.335	440.379	.000
	Jml Eosinofil	295.692	1	295.692	271.051	.000
	Jml Astrosit	14500.053	1	14500.053	750.835	.000
	Jml Makrofag	13981.547	1	13981.547	648.325	.000
KELOMP3	Jml Interleukin-10	53.342	1	53.342	99.639	.000
	Jml IFN-gamma	143.335	1	143.335	121.544	.000
	Jml Eosinofil	162.769	1	162.769	149.205	.000
	Jml Astrosit	171.130	1	171.130	8.979	.012
	Jml Makrofag	10.470	1	10.470	.485	.500
Error	Jml Interleukin-10	5.889	11	.535		
	Jml IFN-gamma	12.572	11	1.179		
	Jml Eosinofil	12.000	11	1.091		
	Jml Astrosit	209.639	11	19.058		
	Jml Makrofag	237.222	11	21.566		
Total	Jml Interleukin-10	447.000	13			
	Jml IFN-gamma	1037.000	13			
	Jml Eosinofil	352.000	13			
	Jml Astrosit	18850.000	13			
	Jml Makrofag	16313.000	13			
Corrected Total	Jml Interleukin-10	59.231	12			
	Jml IFN-gamma	156.308	12			
	Jml Eosinofil	174.769	12			
	Jml Astrosit	380.769	12			
	Jml Makrofag	247.692	12			

a. R Squared = .901 (Adjusted R Squared = .892)

b. R Squared = .817 (Adjusted R Squared = .809)

c. R Squared = .931 (Adjusted R Squared = .925)

d. R Squared = .449 (Adjusted R Squared = .399)

e. R Squared = .042 (Adjusted R Squared = -.045)

Lanjutan : lampiran 14.6

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kelompok	Kontrol	6
Kista	Kista Aktif	4
	Kista Non Aktif	9

Descriptive Statistics

	Kelompok Kista	Mean	Std. Deviation	N
II_10	Kontrol	.00	.00	6
	Kista Aktif	8.50	.58	4
	Kista Non Aktif	4.11	.78	9
	Total	3.74	3.18	19
IFN_γ	Kontrol	.00	.00	6
	Kista Aktif	3.25	.50	4
	Kista Non Aktif	10.44	1.24	9
	Total	5.03	4.91	19
Eosinofi	Kontrol	.00	.00	6
	Kista Aktif	9.00	.82	4
	Kista Non Aktif	1.33	1.12	9
	Total	2.53	3.58	19
Astrosit	Kontrol	28.67	4.97	6
	Kista Aktif	32.25	4.43	4
	Kista Non Aktif	40.11	4.34	9
	Total	34.84	5.83	19
Makrofag	Kontrol	31.17	1.47	6
	Kista Aktif	36.50	5.69	4
	Kista Non Aktif	34.56	4.19	9
	Total	33.89	4.24	19

Lanjutan : lampiran 14.7

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.997	945.746 ^a	5.000	12.00	.000
	Wilks' Lambda	.003	945.746 ^a	5.000	12.00	.000
	Hotelling's Trace	394.061	945.746 ^a	5.000	12.00	.000
	Roy's Largest Root	394.061	945.746 ^a	5.000	12.00	.000
GROUP	Pillai's Trace	1.950	102.403	10.000	26.00	.000
	Wilks' Lambda	.000	114.913 ^a	10.000	24.00	.000
	Hotelling's Trace	116.324	127.958	10.000	22.00	.000
	Roy's Largest Root	91.491	237.877 ^b	5.000	13.00	.000

^a Exact statistic

^b The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level

c. Design: Intercept+GROUP



Lanjutan : lampiran 14.8

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	IL_10	175.795 ^a	2	87.898	238.815	.000
	IFN_g	421.449 ^b	2	210.724	259.908	.000
	Eosinofil	218.737 ^c	2	109.368	145.825	.000
	Astrosit	505.554 ^d	2	252.777	12.146	.001
	Makrofag	75.734 ^e	2	37.867	2.442	.119
Intercept	IL_10	301.339	1	301.339	818.733	.000
	IFN_g	355.335	1	355.335	438.272	.000
	Eosinofa	202.316	1	202.316	269.754	.000
	Astrosit	19338.844	1	19338.844	929.271	.000
	Makrofag	19798.830	1	19798.830	1277.058	.000
GROUP	IL_10	175.795	2	87.898	238.816	.000
	IFN_g	421.449	2	210.724	259.908	.000
	Eosinofil	218.737	2	109.368	145.825	.000
	Astrosit	505.554	2	252.777	12.146	.001
	Makrofag	75.734	2	37.867	2.442	.119
Error	IL_10	5.889	18	.328		
	IFN_g	12.872	18	.715		
	Eosinofil	12.000	18	.667		
	Astrosit	332.972	18	18.498		
	Makrofag	248.055	18	13.781		
Total	IL_10	447.000	19			
	IFN_g	1037.000	19			
	Eosinofil	352.000	19			
	Astrosit	23904.000	19			
	Makrofag	22152.000	19			
Corrected Total	IL_10	181.684	18			
	IFN_g	434.421	18			
	Eosinofil	230.737	18			
	Astrosit	838.526	18			
	Makrofag	323.789	18			

a. R Squared = .968 (Adjusted R Squared = .964)

b. R Squared = .970 (Adjusted R Squared = .966)

c. R Squared = .948 (Adjusted R Squared = .941)

d. R Squared = .603 (Adjusted R Squared = .553)

e. R Squared = .234 (Adjusted R Squared = .138)

Lampiran 15. Analisis Diskriminan

Discriminant

Analysis Case Processing Summary

Unweighted Cases		N	Percent
Valid		19	100.0
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0	.0
	At least one missing discriminating variable	0	.0
	Both missing or out-of-range group codes and at least one missing discriminating variable	0	.0
	Total	0	.0
Total		19	100.0

Group Statistics

Kelompok Kista		Mean	Std. Deviation	Valid N (listwise)	
				Unweighted	Weighted
Kontrol	IL_10	.00	.00	6	6.000
	IFN_g	.00	.00	6	6.000
	Eosinofil	.00	.00	6	6.000
	Astrodit	28.67	4.97	6	6.000
	Makrofag	31.17	1.47	6	6.000
Kista Aktif	IL_10	8.50	.58	4	4.000
	IFN_g	3.25	.50	4	4.000
	Eosinofil	9.00	.82	4	4.000
	Astrodit	32.25	4.43	4	4.000
	Makrofag	35.50	5.69	4	4.000
Kista Non Aktif	IL_10	4.11	.75	9	9.000
	IFN_g	10.44	1.24	9	9.000
	Eosinofil	1.33	1.12	9	9.000
	Astrodit	40.11	4.34	9	9.000
	Makrofag	34.56	4.19	9	9.000
Total	IL_10	3.74	3.18	19	19.000
	IFN_g	5.63	4.91	19	19.000
	Eosinofil	2.53	3.58	19	19.000
	Astrodit	34.84	6.83	19	19.000
	Makrofag	33.88	4.24	19	19.000

Tests of Equality of Group Means

	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig.
IL_10	.032	238.816	2	16	.000
IFN_g	.030	259.908	2	16	.000
Eosinofil	.052	145.825	2	16	.000
Astrodit	.397	12.146	2	16	.001
Makrofag	.766	2.442	2	16	.119

Lanjutan : lampiran 15.1

Pooled Within-Groups Matrices

		IL_10	IFN_g	Eosinofil	Astrofit	Makrofag
Correlation	IL_10	1.000	.121	-.040	-.082	-.459
	IFN_g	.121	1.000	-.588	.202	-.207
	Eosinofil	-.040	-.588	1.000	-.243	.079
	Astrofit	-.082	.202	-.243	1.000	.258
	Makrofag	-.459	-.207	.079	.258	1.000

Covariance Matrices

Kelompok Kista		IL_10	IFN_g	Eosinofil	Astrofit	Makrofag
Kontrol	IL_10	.000	.000	.000	.000	.000
	IFN_g	.000	.000	.000	.000	.000
	Eosinofil	.000	.000	.000	.000	.000
	Astrofit	.000	.000	.000	24.667	5.667
	Makrofag	.000	.000	.000	5.667	2.167
Kista Aktif	IL_10	.333	.167	-.333	.500	.000
	IFN_g	.167	.250	.000	1.583	-.833
	Eosinofil	-.333	.000	.667	2.000	1.333
	Astrofit	.500	1.583	2.000	19.583	8.500
	Makrofag	.000	-.833	1.333	8.500	32.333
Kista Non Aktif	IL_10	.611	6.944E-02	6.333E-02	-.639	-2.194
	IFN_g	6.944E-02	1.526	-.917	1.069	-1.153
	Eosinofil	6.333E-02	-.917	1.250	-2.667	4.167E-02
	Astrofit	-.639	1.069	-2.667	18.861	2.556
	Makrofag	-2.194	-1.153	4.167E-02	2.556	17.528

Analysis 1

Stepwise Statistics

Variables Entered/Removed^{a, b, c, d}

Step	Entered	Wilks' Lambda							
		Statistic	df1	df2	df3	Exact F			Sig.
						Statistic	df1	df2	
1	IFN_g	.030	1	2	16	259.908	2	16,0	.000
2	Eosinofil	.001	2	2	16	226.272	4	30,0	.000
3	IL_10	.001	3	2	16	200.737	6	28,0	.000

At each step, the variable that minimizes the overall Wilks' Lambda is entered

- Maximum number of steps is 10
- Maximum significance of F to enter is .05
- Minimum significance of F to remove is .10
- F level tolerance, or VIM insufficient for further computation

Lanjutan : lampiran 15.2

Variables in the Analysis

Step		Tolerance	Sig. of F to Remove	Wilks' Lambda
1	IFN_g	1.000	.000	
2	IFN_g	.655	.000	.052
	Eosinofil	.655	.000	.030
3	IFN_g	.645	.000	.006
	Eosinofil	.654	.005	.001
	IL_10	.984	.008	.001

Variables Not in the Analysis

Step		Tolerance	Min Tolerance	Sig. of F to Enter	Wilks' Lambda
0	IL_10	1.000	1.000	.000	.032
	IFN_g	1.000	1.000	.000	.030
	Eosinofil	1.000	1.000	.000	.062
	Astrosit	1.000	1.000	.001	.397
	Makrofag	1.000	1.000	.119	.768
1	IL_10	.985	.985	.000	.001
	Eosinofil	.655	.655	.000	.001
	Astrosit	.959	.959	.999	.030
	Makrofag	.957	.957	.144	.023
2	IL_10	.984	.645	.006	.001
	Astrosit	.936	.638	.844	.001
	Makrofag	.955	.629	.656	.001
3	Astrosit	.928	.638	.799	.000
	Makrofag	.765	.628	.261	.000

Wilks' Lambda

Step	Number of Variables	Lambda	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	1	.030	1	2	15	259.908	2	16	.000
2	2	.001	2	2	16	226.272	4	30	.000
3	3	.001	3	2	16	200.737	6	28	.000

Summary of Canonical Discriminant Functions

Eigenvalues

Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	74.470 ^a	75.1	75.1	.993
2	24.670 ^a	24.9	100.0	.980

^a First 2 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Lanjutan : lampiran 15.3

Wilks' Lambda

Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1 through 2	.001	113.536	6	.000
2	.039	48.680	2	.000

Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function	
	1	2
IL_10	.516	-.504
IFN_γ	.901	.806
Eosinofil	.885	-.180

Structure Matrix

	Function	
	1	2
IL_10	.590*	-.399
Makrofag ^a	-.353*	.051
IFN_γ	.443	.850*
Eosinofil	.334	-.633*
Astrofit ^a	-.074	.248*

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions. Variables ordered by absolute size of correlation within function.

- * Largest absolute correlation between each variable and any discriminant function.
- a. This variable not used in the analysis.

Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function	
	1	2
IL_10	.851	-.830
IFN_γ	1.001	.895
Eosinofil	1.021	-.208
(Constant)	-11.395	-1.412

Unstandardized coefficients

Lanjutan : lampiran 15.4

Functions at Group Centroids

Kelompok Kista	Function	
	1	2
Kontrol	-11.395	-1.412
Kista Aktif	8.282	-7.428
Kista Non Aktif	3.916	4.243

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means

Classification Statistics

Classification Processing Summary

Processed		19
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0
	At least one missing discriminating variable	0
Used in Output		19

Prior Probabilities for Groups

Kelompok Kista	Prior	Cases Used in Analysis	
		Unweighted	Weighted
Kontrol	.333	6	6.000
Kista Aktif	.333	4	4.000
Kista Non Aktif	.333	9	9.000
Total	1.000	19	19.000

Classification Function Coefficients

	Kelompok Kista		
	Kontrol	Kista Aktif	Kista Non Aktif
IL_10	.000	21.738	8.335
IFN_g	.000	14.308	20.381
Eosinofil	.000	21.347	14.484
(Constant)	-1.099	-212.799	-134.308

Fisher's linear discriminant functions

Lanjutan : Lampiran 15.5

Classification Function Coefficients

	Kelompok Kista		
	Kontrol	Kista Aktif	Kista Non Aktif
IL_10	7.201	37.017	21.178
IFN_γ	1.253	17.594	23.123
Eosinofil	1.379	23.506	16.303
Astrocyt	.963	1.208	1.042
Makrofag	2.267	5.033	4.224
(Constant)	-50.228	-404.116	-270.123

Fisher's linear discriminant functions

Classification Results^{a,c}

		Kelompok Kista	Predicted Group Membership			Total
			Kontrol	Kista Aktif	Kista Non Aktif	
Original	Count	Kontrol	6	0	0	6
		Kista Aktif	0	4	0	4
		Kista Non Aktif	0	0	9	9
	%	Kontrol	100.0	0	0	100.0
		Kista Aktif	.0	100.0	.0	100.0
		Kista Non Aktif	.0	0	100.0	100.0
Cross-validated ^b	Count	Kontrol	6	0	0	6
		Kista Aktif	0	4	0	4
		Kista Non Aktif	0	0	9	9
	%	Kontrol	100.0	0	0	100.0
		Kista Aktif	.0	100.0	.0	100.0
		Kista Non Aktif	0	.0	100.0	100.0

^a Cross validation is done only for those cases in the analysis. In cross validation, each case is classified by the functions derived from all cases other than that case.

^b 100.0% of original grouped cases correctly classified.

^c 100.0% of cross-validated grouped cases correctly classified.

Lanjutan : lampiran 15.6

General Linear Model

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kelompok	1 Kontrol	6
Kista	2 Kista Aktif	4
	3 Kista Non Aktif	9

Descriptive Statistics

	Kelompok Kista	Mean	Std. Deviation	N
Pola IL_10	Kontrol	.0000	.0000	6
	Kista Aktif	184.7730	12.5504	4
	Kista Non Aktif	34.2661	6.5158	9
	Total	55.1309	70.7873	19
Pola IFN_g	Kontrol	.0000	.0000	6
	Kista Aktif	46.50100	7.15400	4
	Kista Non Aktif	212.86822	25.19159	9
	Total	110.62200	102.52058	19
Pola Eosinoofil	Kontrol	.0000	.0000	6
	Kista Aktif	192.1230	17.4298	4
	Kista Non Aktif	19.2853	16.1712	9
	Total	49.5821	77.2034	19

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.996	1257.561 ^a	3.000	14.00	.000
	Wilks' Lambda	.004	1257.561 ^a	3.000	14.00	.000
	Hotelling's Trace	269.477	1257.561 ^a	3.000	14.00	.000
	Roy's Largest Root	269.477	1257.561 ^a	3.000	14.00	.000
GROUP	Pillai's Trace	1.972	352.848	6.000	30.00	.000
	Wilks' Lambda	.000	429.408 ^a	6.000	28.00	.000
	Hotelling's Trace	239.777	519.518	6.000	28.00	.000
	Roy's Largest Root	197.103	985.517 ^b	3.000	15.00	.000

^a Exact statistic

^b The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level

^c Design: Intercept+GROUP

Lanjutan : lampiran 15.7

General Linear Model

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
Kelompok Kista	1	Kontrol	6
	2	Kista Aktif	4
	3	Kista Non Aktif	9

Descriptive Statistics

	Kelompok Kista	Mean	Std. Deviation	N
Pola IL_10	Kontrol	0000	0000	6
	Kista Aktif	314.6445	21.3718	4
	Kista Non Aktif	87.0651	16.5556	9
	Total	107.4923	117.4464	19
Pola IFN_0	Kontrol	0000	0000	6
	Kista Aktif	57.1805	6.7970	4
	Kista Non Aktif	241.5065	28.5808	9
	Total	126.4360	115.7201	19
Pola Eosinofil	Kontrol	0000	0000	6
	Kista Aktif	211.5540	19.1926	4
	Kista Non Aktif	21.7373	18.2273	9
	Total	64.8343	84.9532	19
Pola Astrosit	Kontrol	27.6060	4.7828	6
	Kista Aktif	38.9580	5.3458	4
	Kista Non Aktif	41.7955	4.5253	9
	Total	36.7174	7.8678	19
Pola Makrofag	Kontrol	70.6545	3.3369	6
	Kista Aktif	183.7045	28.6188	4
	Kista Non Aktif	145.9627	17.6843	9
	Total	130.1268	47.1280	19

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillar's Trace	.998	1006.390 ^b	5.000	12.000	.000
	Wilks' Lambda	.002	1006.390 ^b	5.000	12.000	.000
	Hotelling's Trace	419.329	1006.390 ^b	5.000	12.000	.000
	Roy's Largest Root	419.329	1006.390 ^b	5.000	12.000	.000
GROUP	Pillar's Trace	1.970	173.307	10.000	26.000	.000
	Wilks' Lambda	.000	203.504 ^b	10.000	24.000	.000
	Hotelling's Trace	215.585	237.044	10.000	22.000	.000
	Roy's Largest Root	174.591	454.196 ^b	5.000	13.000	.000

a. Exact statistic

b. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level

c. Design: Intercept * GROUP

Lanjutan : Lampiran 15.B

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	Pola IL_10	244731.132 ^a	2	122365.566	549.500	.000
	Pola IFN_γ	234273.455 ^b	2	117136.727	276.958	.000
	Pola Eosinofil	128143.743 ^c	2	63071.872	268.181	.000
	Pola Astrosit	750.296 ^d	2	375.148	16.493	.000
	Pola Makrofag	34960.741 ^e	2	17480.370	55.774	.000
Intercept	Pola IL_10	305754.843	1	305754.843	1373.036	.000
	Pola IFN_γ	169037.349	1	169037.349	399.671	.000
	Pola Eosinofil	103120.761	1	103120.761	438.469	.000
	Pola Astrosit	22247.700	1	22247.700	978.090	.000
	Pola Makrofag	303646.175	1	303646.175	968.827	.000
GROUP	Pola IL_10	244731.132	2	122365.566	549.500	.000
	Pola IFN_γ	234273.455	2	117136.727	276.958	.000
	Pola Eosinofil	126143.743	2	63071.872	268.181	.000
	Pola Astrosit	750.296	2	375.148	16.493	.000
	Pola Makrofag	34960.741	2	17480.370	55.774	.000
Error	Pola IL_10	3562.963	16	222.685		
	Pola IFN_γ	6787.055	16	422.941		
	Pola Eosinofil	3782.942	16	235.184		
	Pola Astrosit	363.937	16	22.746		
	Pola Makrofag	5014.661	16	313.416		
Total	Pola IL_10	467780.610	19			
	Pola IFN_γ	544775.890	19			
	Pola Eosinofil	187035.927	19			
	Pola Astrosit	26729.371	19			
	Pola Makrofag	361702.567	19			
Corrected Total	Pola IL_10	248294.094	18			
	Pola IFN_γ	241040.510	18			
	Pola Eosinofil	129906.885	18			
	Pola Astrosit	1114.233	18			
	Pola Makrofag	39975.402	18			

a. R Squared = .986 (Adjusted R Squared = .984)

b. R Squared = .972 (Adjusted R Squared = .968)

c. R Squared = .971 (Adjusted R Squared = .967)

d. R Squared = .673 (Adjusted R Squared = .633)

e. R Squared = .875 (Adjusted R Squared = .859)

Lampiran 15.9

Case-wise Statistics

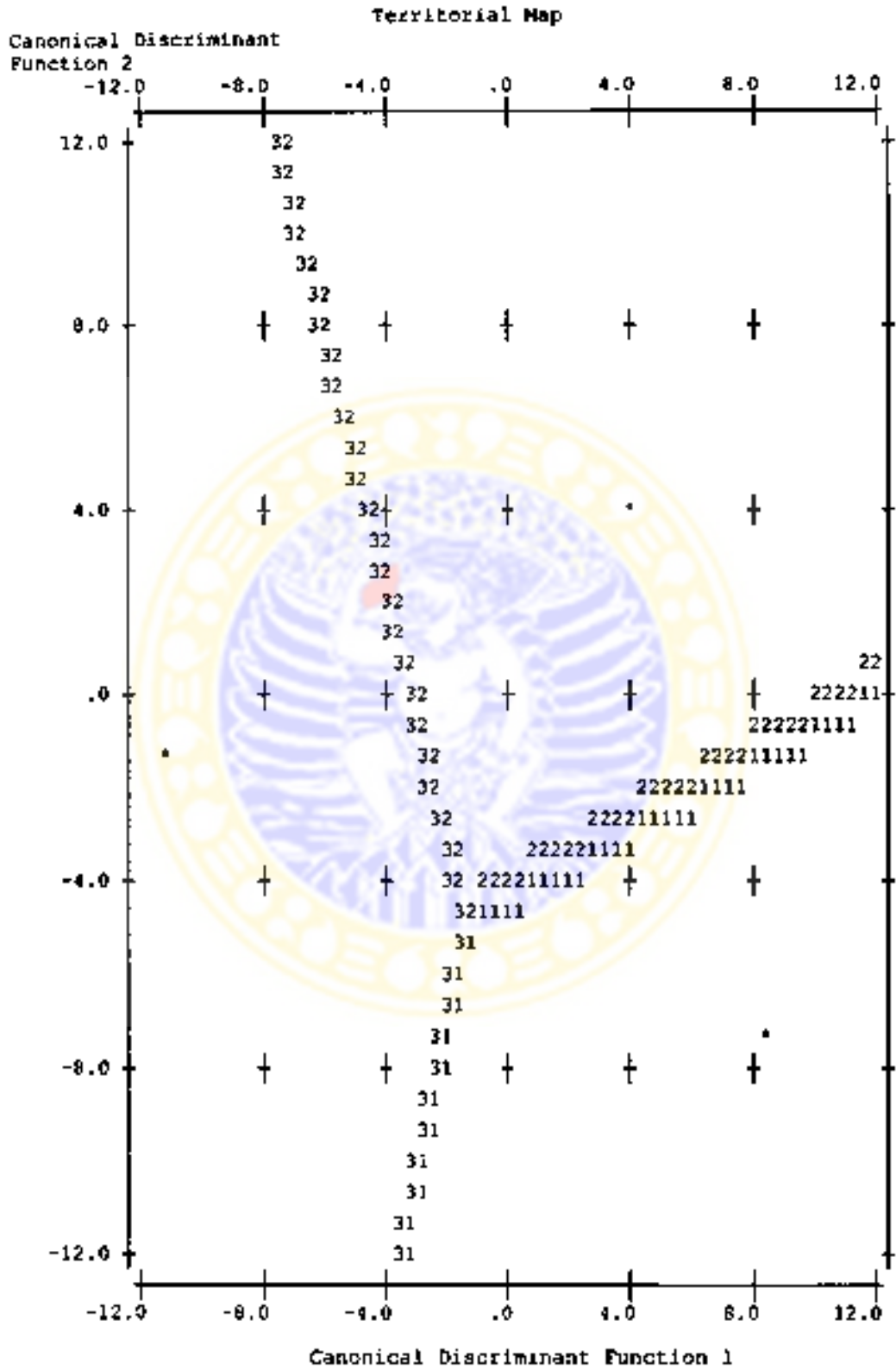
Case Number	Actual Group	Highest Group					Second Highest Group					Canonical Score	
		Predicted Group	P(Dad G ₂)		Gang D=	Squared Mahalanobis Distance to Centroid	Group	Gang D=	Squared Mahalanobis Distance to Centroid	Function	Function		
			p	df									
Original	1	1	781	2	1.000	493	2	.000	145.414	7.836	-7.237		
2	1	1	637	2	1.000	902	2	.000	199.661	7.436	-7.869		
3	1	1	942	2	1.000	.120	2	.000	199.607	6.628	-7.445		
4	1	1	495	2	1.000	1.448	2	.000	161.028	9.458	-7.172		
5	2	2	458	2	1.000	1.951	1	.000	184.929	3.016	5.109		
6	2	2	897	2	1.000	.217	1	.000	143.906	4.058	3.798		
7	2	2	063	2	1.000	11.457	1	.000	178.546	6.889	5.861		
8	2	2	458	2	1.000	1.951	1	.000	184.929	3.016	5.109		
9	2	2	036	2	1.000	6.673	1	.000	97.644	4.929	1.867		
10	2	2	722	2	1.000	.652	1	.000	171.147	3.207	4.629		
11	2	2	458	2	1.000	1.951	1	.000	184.929	3.016	5.109		
12	2	2	095	2	1.000	4.703	1	.000	109.440	3.808	2.074		
13	2	2	722	2	1.000	.652	1	.000	171.147	3.207	4.629		
14	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
15	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
16	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
17	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
18	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
19	3	3	1.000	2	1.000	.000	2	.000	266.419	-11.395	-1.412		
Cross-validated	1	1	725	3	1.000	1.316	2	.000	139.201				
2	1	1	096	3	1.000	8.545	2	.000	154.164				
3	1	1	193	3	1.000	4.724	2	.000	152.498				
4	1	1	394	3	1.000	2.984	2	.000	152.299				
5	2	2	300	3	1.000	3.666	1	.000	196.341				
6	2	2	898	3	1.000	.766	1	.000	137.137				
7	2	2	000	3	1.000	78.859	1	.000	263.662				
8	2	2	300	3	1.000	3.666	1	.000	196.341				
9	2	2	072	3	1.000	14.973	1	.000	172.267				
10	2	2	096	3	1.000	6.307	1	.000	175.366				
11	2	2	300	3	1.000	3.666	1	.000	196.341				
12	2	2	015	3	1.000	10.486	1	.000	145.294				
13	2	2	098	3	1.000	6.307	1	.000	175.366				
14	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				
15	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				
16	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				
17	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				
18	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				
19	3	3	1.000	3	1.000	.000	2	.000	249.768				

For the original data, squared Mahalanobis distance is based on canonical functions

For the cross-validated data, squared Mahalanobis distance is based on observations

* Cross validation is done only for those cases in the analysis. In cross validation, each case is classified by the functions

Lampiran 15.10



Symbols used in territorial map:

Symbol	Group	Label
1	1	aktif
2	2	inaktif
3	3	normal
*		Indicates a group centroid



Lampiran 16

**PEMERINTAH KABUPATEN JAYAWIJAYA
DINAS PETERNAKAN**

**SURAT KETERANGAN
NOMOR : 524.2 / 243 / PET/2003**

Yang bertanda tangan dibawah ini Kepala Dinas Peternakan Kabupaten Jayawijaya memberikan ijin untuk mendapatkan sample otak babi kepada :

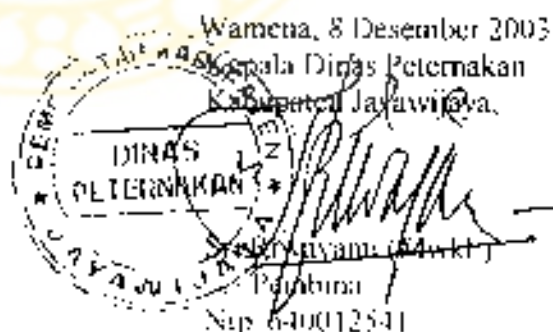
Nama : A.A. Raka Sudewi, dr., SpS.
 NIM : 099913646D.
 Pendidikan : Peserta Program Pascasarjana UNAIR, Surabaya.
 Alamat : Jln. Sangalangit II/14 Denpasar - Bali (80238)

Hal ini sesuai dengan surat permohonan tanggal 21 Nopember 2003, dan secara teknis pengambilan sample otak babi akan dibantu oleh Drh. I Made Putra / Nip. 640024378 beserta Staf Sub Dinas Kesehatan Hewan / Klinik Hewan Dinas Peternakan Kabupaten Jayawijaya

Demikian Surat Keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Wamena, 8 Desember 2003

Kepala Dinas Peternakan
Kabupaten Jayawijaya,



 Wamena
 Nip. 640012541