

PERUBAHAN EKSPRESI CD4, IgA, PGE2, DAN Hsp70
MUKOSA USUS MUS MUSCULUS BALB/c KURANG
ENERGI PROTEIN YANG DIINFEKSI CRYPTOSPORIDIUM

PRASETYO, R. HERU

Promotor : Prof.H.Soedarto, dr,DTM&H,PhD,SpParK

MUS MUSCULUS ; CRYPTOSPORIDIUM

KKA KK Dis K 24/12 Pra p

Copyright© 2010 by Airlangga University Library Surabaya

RINGKASAN

Prevalensi diare kronis pada penderita HIV di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang mengalami infeksi *Cryptosporidium* menunjukkan angka tinggi. Infeksi *Cryptosporidium* pada penderita *innnroconlpetont* menimbulkan gejala ringan dan self limiting, sedangkan pada penderita *ininuinoconpromiserl* gejalanya lebih berat dengan diare kronis, namun sejauh ini imunopatobiogenesis diare kronis pada penderita defisiensi imun karena HIV terinfeksi *Cryptosporidium* belum terungkap dengan jelas.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan the randomized post test only control group design. Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan hewan coba mencit yang dikondisikan KEY (kurang energi protein) sebagai model defisiensi imun yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Pertimbangan KEP digunakan sebagai model defisiensi imun karena pada penelitian ini tidak dapat digunakan bahan biopsi mukosa usus penderita HIV, dan sampai saat ini belum ada hewan coba yang dapat dikondisikan defisiensi imun dengan infeksi HIV. Defisiensi imun karena KEP mempunyai kesetaraan dengan defisiensi imun karena HIV adalah bahwa pada keduanya terjadi defisiensi TCD4, defisiensi IgA, dan defisiensi makrofag. Defisiensi imun karena KEP secara global merupakan penyebab defisiensi imun sekunder yang paling sering. Kurang gizi masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia, kematian terutama terjadi karena KEP, dan penyebab kematian penderita kurang gizi adalah akibat diare. Permasalahan dari penelitian ini adalah apakah kurang energi protein berpengaruh terhadap perbedaan imunopatobiologis yang dicerminkan oleh ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70 pada respons imun mukosa usus mencit yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Tujuan umumnya adalah untuk menjelaskan imunopatobiogenesis diare kronis pada mencit kurang energi protein yang diinfeksi *Cryptosporidium*, dan tujuan khususnya untuk membuktikan perbedaan imunopatobiologis yang dicerminkan oleh ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70 antara mencit KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium* dengan mencit non KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Bertujuan mendapatkan pola diskriminan untuk menjelaskan imunopatobiogenesis diare kronis pada mencit KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Manfaat teoritis dari segi pengembangan ilmu basis penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi keilmuan dalam mengungkap imunopatobiogenesis diare kronis pada penderita KEP yang terinfeksi *Cryptosporidium* melalui ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70. Manfaat praktis, dari segi penerapan ilmu ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70 pada mekanisme diare kronis dapat digunakan sebagai dasar pengembangan diagnostik, preventif, dan terapi. Hipotesis penelitian adalah ada perbedaan imunopatobiologis yang dicerminkan oleh ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70 antara mencit KEP yang

diinfeksi *Cryptosporidium* dengan mencit non KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Sampel penelitian berjumlah 24 ekor mencit yang dibagi dalam enam kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari empat mencit. Kelompok I mencit non KEP, kelompok II mencit non KEP diinfeksi LPS, kelompok III mencit non KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*, kelompok IV mencit KEP, kelompok V mencit KEP yang diinfeksi LPS, kelompok VI mencit KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dan penghitungan jumlah sel yang mengekspresikan CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70. Penelitian ini didahului dengan studi pendahuluan untuk pengondisian KEP yang benar, dan menilai ada respons imun dari infeksi LPS pada kondisi KEP dan non KEP yang akan diterapkan pada penelitian ini. Dari studi pendahuluan didapatkan bahwa kondisi KEP didapat dengan jalan mencit dipuaskan selama tiga hari hanya diberi minum setiap 8 jam, tapi sekam pada kandang harus disediakan. Pada studi pendahuluan dengan infeksi LPS ternyata kondisi KEP dan non KEP memberikan respons imun yang signifikan.

Hasil perhitungan statistik dengan menggunakan analisis multivariat didapat bahwa pada kelompok KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium* rerata ekspresi CD4 ($20,0 + 2,828$), IgA ($12,50 \pm 2,517$), PGE2 ($39,00 \pm 2,582$), Hsp70 ($3576,50 + 7,00$), pada kelompok non KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium* rerata ekspresi CD4 ($3417,50 + 17,078$), IgA ($310 \pm 8,165$), PGE2 ($1635,00 + 12,910$), Hsp70 ($114,00 + 7,118$). Berdasarkan uji Wilk's lambda menunjukkan bahwa pada setiap variabel antara kelompok ada perbedaan ekspresi CD4, IgA, PGE2, dan Hsp70 yang signifikan ($p < 0,05$). Hasil analisis diskriminan menunjukkan bahwa dari 4 variabel penelitian didapat 2 variabel yang dominan dalam membedakan antar kelompok yaitu Hsp70 dan CD4. Namun secara teori 2 variabel yang lain yaitu IgA dan PGE2 juga mempunyai kontribusi terhadap imunopatobiogenesis diare kronis pada kondisi KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Pada imunopatobiogenesis diare kronis penderita KEP terinfeksi *Cryptosporidium* ekspresi CD4, IgA, PGE2 mempunyai kontribusi negatif, sedangkan Hsp70 mempunyai kontribusi positif. Kesimpulan penelitian ini adalah pada kondisi KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium* ekspresi Hsp70 lebih tinggi, dan ekspresi CD4, IgA, PGE2 lebih rendah dibandingkan kondisi non KEP yang diinfeksi *Cryptosporidium*. Imunopatobiogenesis pada diare kronis penderita KEP yang terinfeksi *Cryptosporidium* adalah bahwa ekspresi Hsp70 yang tinggi pada kondisi KEP akan menyebabkan hambatan pelepasan chemokin, disfungsi makrofag, hambatan sintesis PGE2, disfungsi T-CD4, disfungsi IgA yang mendorong proliferasi dan kolonisasi *Cryptosporidium* yang menginfeksi sel epitel, menyebabkan kerusakan sel epitel dan atrofi vilus semakin luas dan menetap sehingga terjadi gangguan absorpsi dan sekresi usus yang berkepanjangan, akhirnya mendorong terjadi diare kronis. Kerusakan sel epitel mukosa usus pada penderita KEP yang terinfeksi *Cryptosporidium* akan meningkatkan ekspresi Hsp70 secara terus menerus, dan ketidakmampuan PGE2 melakukan adaptasi intestinal menyebabkan gangguan absorpsi dan sekresi usus, akhirnya akan mendorong terjadi diare kronis. Saran yang diajukan adalah melakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan korelasi antara ekspresi CD4 dan IgA di dalam sirkulasi darah dengan ekspresi CD4 dan IgA di mukosa usus, sehingga dapat dipakai sebagai dasar pengembangan diagnostik kerusakan sel epitel usus dan atrofi vilus tanpa melakukan biopsi mukosa usus halus penderita, penggunaan anti Hsp70 dan PGE2 untuk terapi pada penatalaksanaan penderita KEP, dan dalam penatalaksanaan penderita diare terutama pada penderita kurang gizi perlu diperhatikan kemungkinan terjadi hipomotilitas usus.

ABSTRACT

ALTERATION OF CD4, IgA, PGE2, AND Hsp70 EXPRESSION IN INTESTINAL MUCOSA MUS MUSCULUS BALB/c INFECTED BY CRYPTOSPORIDIUM

The objective of this research was to explain the immunopathobiogenesis of chronic diarrhea in protein energy deficiency mice (Mus musculus Balb/c) infected by *Cryptosporidium*. The observed variables were the immunity components of CD4, IgA, PGE2, and Hsp70. The measurement was performed using immunohistochemical method with monoclonal antibody against CD4, IgA, PGE2, and Hsp70 in the intestinal tissue of mice. Data analysis based on multivariate test of Wilks' Lambda method revealed significant difference ($p < 0.05$) between protein energy deficiency mice groups infected by *Cryptosporidium* and non protein energy deficiency mice groups infected by *Cryptosporidium*. This experiment showed decrease of CD4, IgA, and PGE2 expression and increase of Hsp70 expression in protein energy deficiency mice groups infected by *Cryptosporidium*. Discriminant analysis with stepwise method showed that Hsp70 and CD4 expression are dominant variables. This research confirmed that CD4, IgA, and PGE2 expression have negative contribution and Hsp70 expression has positive contribution to immunopathobiogenesis of chronic diarrhea in protein energy deficiency mice infected by *Cryptosporidium*.

Key words : immunopathobiogenesis, chronic diarrhea, protein energy deficiency, Mus musculus Balb/c, *Cryptosporidium*.