

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xiv
ABSTRACT	xvi
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvi
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan Umum	8
1.3.2 Tujuan Khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.4.1 Manfaat Teoritis	9

1.4.2 Manfaat Praktis	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Malaria	10
2.1.1 Pengertian Malaria	10
2.1.2 Etiologi.....	10
2.1.3 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> pada Tubuh Manusia.....	12
2.1.4 Proses infeksi dan sekuestrasi Plasmodium di plasenta.....	14
2.2 Infeksi Malaria pada Kehamilan	15
2.3 Respon Imun terhadap infeksi Malaria pada Kehamilan	22
2.4 Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> Ness)	38
2.5 <i>Plasmodium Berghei</i>	43
2.6 Hewan Coba pada Penelitian Malaria	45
2.6.1. Morfologi dan Fisiologi Mencit.....	46
2.6.2. Perkembangan Fetus Mencit.....	47
2.7. Obat Anti Malaria	49
BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN	55
3.1 Penjelasan Kerangka Konsep.....	56
3.2 Hipotesis Penelitian.....	57
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	59
4.1 Rancangan Penelitian.....	59
4.2 Populasi Penelitian.....	59
4.3 Sampel Penelitian.....	59
4.3.1 Besar Sampel.....	61

4.3.2 Kriteria Inklusi	61
4.3.3 Kriteria Eksklusi.....	62
4.3.4 Kriteria Putus Uji	62
4.4 Variabel Penelitian.....	62
4.5 Kerangka Operasional.....	63
4.6 Definisi Operasional.....	64
4.7 Prosedur Pembuatan Preparat Histologi.....	70
4.8 Prosedur Pengecatan Hematoxyllin-Eosin.....	71
4.9 Prosedur Pembuatan Preparat Imunohistokimia	72
4.10 Prosedur Pewarnaan Alizarin.....	75
4.11. Pengolahan Data.....	76
4.12. Kelayakan etik.....	76
BAB 5 HASIL PENELITIAN	77
5.1. Berat badan induk mencit.....	78
5.2. Jumlah Janin Mencit Tiap Kelompok	79
5.3. Parasitemia induk mencit	80
5.3.1. Parasitemia induk mencit bunting H0	80
5.3.2. Parasitemia induk mencit bunting H1	81
5.3.3. Parasitemia induk mencit bunting H2	83
5.3.4. Parasitemia induk mencit bunting H3	84
5.3.5. Parasitemia induk mencit bunting H4	86
5.3.6. Profil Parasitemia hari ke 0 sampai dengan ke 4 Pasca Perlakuan .	87
5.4. Ekspresi IFN- γ Plasenta	90

5.5. Ekspresi IL-10 Plasenta.....	94
5.6. Ekspresi TNF- α Plasenta.....	98
5.7. Jumlah Parasit Plasenta	101
5.8. Morfologi Janin.....	105
5.8.1. Morfologi cranium	106
5.8.2. Morfologi Costae	109
5.8.3. Morfologi <i>Vertebrae</i>	112
5.8.4. Morfologi Ekstremitas	115
5.9. Parasitemia perifer, Ekspresi IFN- γ , TNF- α , IL-10, jumlah parasit plasenta dan Morfologi janin	118
5.10. Analisis Jalur Hubungan Antar Variabel Pada Kelompok Penelitian...	119
BAB 6 PEMBAHASAN.....	122
6.1. Infeksi <i>Plasmodium berghei</i> pada mencit bunting.....	122
6.2. Pengaruh kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP terhadap Ekspresi IFN- γ	122
6.3. Pengaruh kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP terhadap ekspresi TNF- α	126
6.4. Pengaruh kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP terhadap ekspresi IL10.....	129
6.5. Pengaruh kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP terhadap jumlah parasit plasenta.....	130

6.6. Pengaruh kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP terhadap morfologi janin.....	136
6.7. Hubungan antara ekspresi IFN- γ , TNF- α , IL-10 dan jumlah parasit plasenta terhadap morfologi janin mencit bunting yang diinfeksi <i>P. berghei</i> dan mendapat kombinasi tablet FEAS sambiloto dan DHP	141
6.8. Kebaruan penelitian	144
6.9. Keterbatasan penelitian	145
BAB 7 PENUTUP.....	146
7.1 Kesimpulan	146
7.2 Saran.....	147
DAFTAR PUSTAKA	148
LAMPIRAN	164

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Sitoadherens dan organ yang terlibat	21
Tabel 2.2 PRRs dan PAMPs	26
Tabel 2.3 Tahap Perkembangan Fetus pada Rodentia	48
Tabel 4.1 <i>Immuno Reactive Score (IRS)</i>	68
Tabel 4.2. Definisi operasional variabel terikat	69
Tabel 5.1. Berat Badan Induk Mencit	78
Tabel 5.2. Jumlah Janin Mencit Tiap Kelompok	79
Tabel 5.3. Parasitemia induk mencit bunting H0.....	80
Tabel 5.4. Hasil Analisis perbedaan Parasitemia H0 antar kelompok.....	81
Tabel 5.5. Parasitemia induk mencit bunting H1	81
Tabel 5.6. Hasil Analisis Perbedaan Parasitemia H1 antar Kelompok.....	82
Tabel 5.7. Parasitemia induk mencit bunting H2.....	83
Tabel 5.8. Hasil Analisis Perbedaan Parasitemia H2 antar Kelompok	84
Tabel 5.9. Parasitemia induk mencit bunting H3	85
Tabel 5.10. Hasil Analisis Perbedaan Parasitemia H3 antar Kelompok.....	85
Tabel 5.11. Parasitemia induk mencit bunting H4	86
Tabel 5.12. Hasil Analisis Perbedaan Parasitemia H4 antar Kelompok.....	87
Tabel 5.13. Data rerata parasitemia Hari H-0 sampai hari ke 4 terapi.....	88
Tabel 5.14. Ekspresi <i>Interferon gamma</i> Plasenta	90
Tabel 5.15. Hasil Analisis Ekspresi Interferon gamma Plasenta antar	
Kelompok	91

Tabel 5.16. Ekspresi Ekspresi IL-10 Plasenta.....	94
Tabel 5.17. Hasil Analisis Perbedaan Ekspresi IL-10 Plasenta antar Kelompok.....	95
Tabel 5.18. Ekspresi Ekspresi TNF-alfa Plasenta.....	98
Tabel 5.19. Hasil Analisis Perbedaan Ekspresi TNF-alfa antar Kelompok.....	99
Tabel 5.20. Jumlah parasit plasenta	101
Tabel 5.21. Hasil Analisis Perbedaan Jumlah parasit plasenta antar Kelompok	102
Tabel 5.22. Data Morfologi janin secara kualitatif	105
Tabel 5.23. Analisis Perbedaan Morfologi Cranium antar Kelompok.....	107
Tabel 5.24. Hasil Analisis Perbedaan Morfologi Costae antar Kelompok	110
Tabel 5.25. Hasil Analisis Perbedaan Morfologi <i>Vertebrae</i> antar Kelompok	113
Tabel 5.26. Hasil Analisis Perbedaan Morfologi Ekstremitas antar Kelompok .	116
Tabel 5.27. Kompilasi data dari variable penelitian	118
Tabel 5.28. Hasil uji kausalitas Parasitemia, IL-10, IFN- γ , TNF- α , Jumlah parasit, dan Morfologi janin.....	120

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Siklus hidup <i>Plasmodium</i>	13
Gambar 2.2 Sitoadheren <i>Plasmodium falciparum</i>	14
Gambar 2.3 Infeksi dan sekuestrasi <i>Plasmodium</i> pada plasenta.....	15
Gambar 2.4 Skematis plasenta manusia.....	16
Gambar 2.5 Skematis ikatan PfEMP-1 dari eritrosit berparasit dengan HA dan CSA.....	17
Gambar 2.6 Model Sekuestrasi <i>Plasmodium falciparum</i> di plasenta	19
Gambar 2.7 Interaksi PAMPs-TLR menginduksi jalur sinyal	28
Gambar 2.8 Mekanisme Hemozoin mengaktifkan respon imun	29
Gambar 2.9. Presentasi skematik patogenesis malaria berat	30
Gambar 2.10 Mekanisme klirens, supresi, adesi parasit malaria	35
Gambar 2.11 <i>Andrographis paniculata</i> Nees.....	38
Gambar 2.12. Anatomi Rangka Mencit <i>Mus musculus</i>	49
Gambar 5.1. Grafik Profil Parasitemia H1-H4 pada perlakuan	88
Gambar 5.2. Hambatan Parasit Malaria di Darah	89
Gambar 5.3. Histogram Rerata Ekspresi Interferon Gamma Plasenta	91
Gambar 5.4. Perbedaan ekspresi IFN- γ diantara perlakuan	93
Gambar 5.5. Histogram Rerata Ekspresi IL-10 Plasenta	94
Gambar 5.6. Perbedaan ekspresi IL-10 diantara perlakuan	97
Gambar 5.7. Histogram Rerata Ekspresi TNF alfa Plasenta.....	99

Gambar 5.8 Perbedaan ekspresi TNF- α diantara perlakuan	100
Gambar 5.9. Histogram Rerata Jumlah Parasit Plasenta.....	102
Gambar 5.10. Gambaran roseting di jaringan plasenta mencit	103
Gambar 5.11. Gambaran pigmen hemozoin di plasenta	104
Gambar 5.12. Gambaran skizon di jaringan plasenta mencit.....	104
Gambar 5.13. Gambaran parasit aseksual di jaringan plasenta mencit.....	105
Gambar 5.14. Persentase normalitas (N) dan abnormalitas (A) morfologi cranium	106
Gambar 5.15. Pewarnaan Alizarin tulang cranium	108
Gambar 5.16. Persentase normalitas (N) dan abnormalitas (A) morfologi <i>costae</i> janin	109
Gambar 5.17. Pewarnaan Alizarin tulang <i>costae</i>	111
Gambar 5.18. Persentase normalitas (N) dan abnormalitas (A) morfologi <i>vertebrae</i>	112
Gambar 5.19. Pewarnaan Alizarin Tulang <i>Vertebrae</i>	114
Gambar 5.20. Persentase normalitas (N) dan abnormalitas (A) morfologi Ekstremitas	115
Gambar 5.21. Pewarnaan Alizarin tulang Ektremitas	117
Gambar 5.22. Analisis jalur antar variabel penelitian.....	121

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat keterangan laik etik	164
Lampiran 2. Hasil Uji Statistik.....	165
Lampiran 3. Foto Penelitian.....	280

DAFTAR SINGKATAN

BBLR	: Berat Bayi Lahir Rendah
CSA	: Chondroitin sulfat A
COX-2	: Cyclooxygenase - 2
EMP	: <i>Erythrocyte membrane protein</i>
ERK	: <i>Extracellular regulated kinase</i>
DAMPs	: <i>Damaged Associated Molecular Patterns</i>
DHP	: Dihidroartemisinin-Piperakuin
FEAS	: Fraksi Etil Asetat Sambiloto
GPI	: <i>Glycosylphosphatidylinositol</i>
ICAM	: <i>Intercellular adhesion molecule</i>
IFN- γ	: Interferon - γ
IL	: Interleukin
IVS	: <i>Intervillous space</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP	: <i>Monocyte chemotactic protein</i>
MIF	: <i>Macrophage inhibitory factor</i>
MIP	: <i>Macrophages inflammatory protein</i>
MSP	: <i>Merozoit surface protein</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PfEMP	: <i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
VCAM	: <i>Vascular cell adhesion molecule</i>