



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
Sampul Luar	
Sampul Dalam	
Lembar Pengesahan.....	iv
Lembar Pengesahan Panitia Penguji.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Pernyataan.....	viii
Ringkasan.....	ix
Summary.....	xii
Abstrak.....	xiv
Abstract.....	xv
Daftar isi.....	xvi
Daftar tabel.....	xx
Daftar gambar.....	xxi
Daftar grafik.....	xxii
Daftar lampiran.....	xxiii
Daftar singkatan.....	xxiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat.....	6
1.4.1 Manfaat akademik.....	6
1.4.2 Manfaat praktis.....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Situasi malaria.....	7

2.2	Siklus hidup <i>Plasmodium sp.</i> .....	10
2.3	Malaria berat ( <i>severe malaria</i> ).....	12
2.4	Respon imun pada patogenesis severe malaria.....	14
2.4.1	Produksi produk bioaktif parasit.....	14
2.4.2	Pengenalan molekul parasit oleh respon imun <i>innate</i> .....	16
2.4.3	Keseimbangan antara imunitas protektif dan imunopatologi.....	18
2.4.4	Pengukuran kadar sitokin yang berperan pada respon imun.....	21
2.5	Interleukin-10 (IL-10).....	22
2.5.1	Struktur Interleukin-10 (IL-10).....	23
2.5.2	Sumber Interleukin-10 (IL-10).....	24
2.5.3	Efek biologis IL-10.....	33
2.6	Reseptor IL-10 (IL-10R).....	35
2.6.1	Interaksi antara IL-10 dengan IL-10R.....	35
2.6.2	Ekspresi IL-10R.....	37
2.6.3	Kaskade sinyal pada IL-10R.....	38
2.7	Limpa dan respon imun terhadap malaria.....	40
2.7.1	Komponen limpa.....	40
2.7.2	Peran limpa dalam respon imun terhadap malaria.....	43
2.8	Penggunaan hewan coba dalam penelitian malaria berat.....	45
2.9	Eksperimen mengenai IL-10 pada malaria di manusia dan mencit.....	47
2.9.1	Eksperimen mengenai IL-10 pada malaria di manusia.....	47
2.9.2	Eksperimen mengenai IL-10 pada malaria di mencit.....	49
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN.....</b>		<b>52</b>
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian.....	52
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>		<b>55</b>
4.1	Rancangan Penelitian.....	55
4.2	Skema Rancangan Penelitian.....	55
4.3	Sampel dan Besar Sampel Penelitian.....	56
4.3.1	Sampel Penelitian.....	56
4.3.2	Besar Sampel.....	57

4.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	58
4.4.1	Variabel Penelitian.....	58
4.4.2	Definisi operasional variabel.....	59
4.5	Bahan Penelitian.....	60
4.5.1	Bahan untuk eksperimen pada mencit.....	60
4.5.2	Bahan untuk sampel hapusan dengan pengecatan HE.....	61
4.5.3	Bahan untuk RT-PCR .....	61
4.6	Instrumen Penelitian.....	62
4.6.1	Instrumen untuk eksperimen pada mencit.....	62
4.6.2	Instrumen untuk sampel hapusan dengan pengecatan HE.....	63
4.6.3	Instrumen untuk RT-PCR .....	63
4.7	Waktu dan Tempat Penelitian.....	64
4.8	Prosedur Penelitian.....	64
4.8.1	Prosedur eksperimen pada mencit.....	64
4.8.2	Prosedur pengecatan HE.....	68
4.8.3	Prosedur untuk RT-PCR.....	69
4.9	Kerangka Operasional.....	74
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA</b>		
5.1	Data Penelitian.....	76
5.1.1	Eksperimen pada mencit.....	76
5.1.2.	Jaringan limpa mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	81
5.1.2.1	Ukuran limpa.....	82
5.1.2.2	Pengecatan Hematoxylin-Eosin (HE) jaringan limpa mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	83
5.1.3	RT-PCR .....	84
5.2	Analisis hasil penelitian.....	85
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>		
6.1	Manifestasi malaria berat pada infeksi mencit Balb/c oleh <i>P. yoelii 17XL</i> dan kaitannya dengan malaria pada manusia.....	90
6.1.1	Masa hidup.....	90

6.1.2 Berat badan .....	90
6.1.3 Anemia.....	91
6.1.4 Pola infeksi eritrosit dan parasitemia.....	91
6.1.5 Patologi limpa.....	93
6.1.6 Perbandingan dengan penelitian sejenis.....	95
6.1.7 Kaitan dengan malaria pada manusia.....	96
6.2 Jejaring sitokin dalam patogenesis malaria berat pada infeksi mencit Balb/c oleh <i>P. yoelii 17XL</i> .....	97
6.2.1 Ekspresi IL-10.....	97
6.2.2 Ekspresi IL-10R.....	98
6.2.3 IL-10 dalam kaitannya dengan pola sitokin-sitokin pada hari ke-3 paska infeksi ( <i>early infection</i> ).....	99
6.2.4 IL-10 dalam kaitannya dengan fenomena immunosupresi yang terjadi pada hari ke-6 paska infeksi ( <i>late infection</i> ), mungkin berhubungan dengan hemozoin, perubahan arsitektur limpa, dan apoptosis.....	100
6.2.4.1 Hemozoin.....	101
6.2.4.2 Makrofag dan hemozoin.....	102
6.2.4.3 Sel dendrit dan hemozoin.....	103
6.2.4.4 Perubahan arsitektur limpa.....	105
6.2.4.5 Apoptosis.....	105
6.3 Peran sitokin dalam patogenesis dan manifestasi malaria berat pada infeksi mencit Balb/c oleh <i>P. yoelii 17XL</i> dan kaitannya dengan malaria pada manusia.....	109
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan.....	110
7.2 Saran.....	111
DAFTAR PUSTAKA.....	112
LAMPIRAN.....	119

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.4.1 Produk bioaktif parasit malaria.....	15
Tabel 2.8 Infeksi malaria pada hewan coba dengan berbagai strain mencit .....	46
Tabel 4.8.3 Primer yang digunakan untuk RT-PCR.....	73
Tabel.5.1.2.1 Ukuran Limpa Mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	71
Tabel 5.2.1 Perbandingan variabel-variabel antara kelompok H0, H3, dan H6 pada mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	86
Tabel 5.2.2 Tabel korelasi antara berbagai variabel pada mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	87

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.2.	Siklus hidup <i>Plasmodium. sp</i> ..... 11
Gambar 2.4.2	Interaksi <i>P. falciparum</i> dengan PRRs hospes..... 16
Gambar 2.4.3	Kemungkinan jalur episode malaria berat..... 21
Gambar 2.5.1	Stereodiagram dimer IL-10..... 24
Gambar 2.5.2.1	Ekspresi dan produksi IL-10 dalam sistem imun..... 26
Gambar 2.5.2.2	Sel T CD4+ sebagai sumber IL-10..... 31
Gambar 2.5.2.3	Faktor transkripsi yang mempengaruhi ekspresi IL-10..... 32
Gambar 2.5.3	Efek IL-10 pada sel-sel imun..... 35
Gambar 2.6.1	Interaksi IL-10-IL-10R..... 36
Gambar 2.7.1.1	Skema organisasi limpa..... 42
Gambar 2.7.1.2	Jaringan limpa..... 43
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian..... 52
Gambar 5.1.1.1	Hapusan darah perifer mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> ..... 80
Gambar 5.1.2.1	Penampang melintang limpa mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii</i> <i>17XL</i> ..... 82
Gambar 5.1.2.2	Gambar irisan penampang jaringan limpa mencit <i>Balb/c</i> yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> dan diwarnai Haematoxylin-Eosin (HE), dilihat di bawah mikroskop cahaya..... 83
Gambar 5.1.3.1	Hasil pemeriksaan RT-PCR limpa mencit Balb/c yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> ..... 85

## DAFTAR GRAFIK

		Halaman
Grafik 5.1.1.1	Masa Hidup Mencit <i>Balb/c</i> yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	77
Grafik 5.1.1.2	Berat Badan Mencit <i>Balb/c</i> yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	78
Grafik 5.1.1.3	Kadar hemoglobin Mencit <i>Balb/c</i> yang diinfeksi <i>P. yoelii 17 XL</i> .....	79
Grafik 5.1.1.4	Parasitemia mencit <i>Balb/c</i> yang diinfeksi <i>P. yoelii 17XL</i> .....	81
Grafik 5.1.3.1	Densitas Ekspresi Sitokin pada infeksi mencit <i>Balb/c</i> oleh <i>P. yoelii 17 XL</i> .....	86

**DAFTAR LAMPIRAN**

		<b>Halaman</b>
Lamp 1	Jadwal Penelitian.....	119
Lamp 2	Anggaran Dana... ..	120
Lamp 3	Sertifikat etik.....	121
Lamp 4	Tabel rekapitulasi data.....	122



## DAFTAR SINGKATAN

Ag	: antigen	MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
AP	: <i>activator protein</i>	mIL-10	: <i>mouse Interleukin-10</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>	mRNA	: <i>messenger Ribonucleic acid</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>	MyD88	: <i>Myeloid differentiation primary response gene (88)</i>
cDNA	: <i>complementary DNA</i>	NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear factor-kappaB</i>
CRF	: <i>Corticotropin-releasing factor</i>	NK	: <i>Natural Killer</i>
DAI	: <i>DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors</i>	NO	: <i>Nitric Oxide</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>	PAMP	: <i>pathogen-associated molecular pattern</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>	PCV	: <i>Packed Cell Volume</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Pf-EMP	: <i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein1</i>
ELISPOT	: <i>Enzyme-linked immunosorbent spot</i>	PRR	: <i>Pattern recognition receptors</i>
Foxp	: <i>forkhead box P3</i>	RT-PCR	: <i>Reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>	SH	: <i>Src Homology</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor</i>	SOCS	: <i>Suppressor of cytokine signaling</i>
GPI	: <i>glycosylphosphatidylinositol</i>	STAT	: <i>signal transducers and activators of transcription</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>	TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
hIL-10	: <i>human Interleukin-10</i>	TLR	: <i>Toll-like receptors.</i>
IFN	: <i>Interferon</i>	TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>	Tr	: <i>T regulator</i>
IL	: <i>Interleukin</i>	TRAF	: <i>TNF receptor-associated factors</i>
IL-10R	: <i>Interleukin-10 Receptor</i>	TRIF	: <i>TIR domain-containing adaptor inducing IFN-<math>\beta</math></i>
IRF	: <i>Interferon Regulatory Factors</i>	Tyk	: <i>Tyrosine kinase</i>
Jak	: <i>Janus kinase</i>	Tyr	: <i>Tyrosine</i>
LPS	: <i>lipopolysaccharide</i>		
MAP	: <i>mitogen-activated protein</i>		