

TESIS

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**



Oleh:

KARTIKA ARUM WARDANI

NIM. 091714353007

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

TESIS

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodiumberghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**



Oleh:

Kartika Arum Wardani
NIM. 091714353007

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

TESIS

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**

Oleh:

**Kartika Arum Wardani
NIM. 091714353007**

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNINOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**

TESIS

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Imunologi
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh:

Kartika Arum Wardani
NIM. 091714353007

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

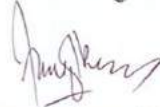
Lembar pengesahan

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 27 Desember 2019

Oleh:

Pembimbing Ketua



Heny Arwati, Dra., M.Sc, Ph.D
NIP. 19640229 199102 2 001

Pembimbing Kedua

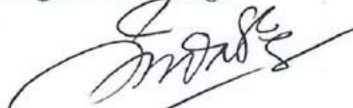


Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA (K)
NIP. 19640314 199002 1 001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi

Magister Immunologi



Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes
NIP. 19610607 198703 2 005

**SEKUESTRASI DAN EKSPRESI *CASPASE-3* PADA MENCIT
BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* ANKA DENGAN
PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING**

Tesis ini diuji dan dinilai

Oleh panitia Penguji pada sekolah pascasarjana Universitas Airlangga

Pada tanggal : 23 Desember 2019

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Heny Arwati, Dra, M.Sc, Ph.D

Anggota : 1. Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA (K)

2. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.PARK(K)

3. *Dr. Hartono Kahar dr.,SpPK.,MQIH.*

4. Dr. Pudji Lestari, dr.,M.Kes

SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis saya yang berjudul “**Sekuestrasi Dan Ekspresi *Caspase-3* Pada Mencit BALB/c Terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA dengan Pemberian Cairan Empedu Kambing**” sebagian atau keseluruhan tesis ini tidak pernah diajukan untuk gelar akademis pada bidang studi dan atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan/ditulis oleh individu selain penyusun, kecuali bila dituliskan dengan format kutipan.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 23 Desember 2019



Kartika Arum Wardani

NIM. 091714353007

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil'alamiin, Saya panjatkan puji syukur ke hadirat Alloh Subhanuwata'ala, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas semua berkah, rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga tesis ini dapat saya selesaikan. Tesis ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, semangat, dorongan, arahan, saran dan koreksi dari banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang stinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Hj. Sri Iswati, S.E., M.Si., Ak., Prof. Dr. Muhammad Nasih, MT., AK., selaku rektor Universitas Airlangga Surabaya dan Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes selaku ketua Program Studi Magister Imunologi Universitas Airlangga atas kesempatan mengikuti pendidikan di Program Studi Magister Imunologi Universitas Airlangga.
2. Heny Arwati, Dra., M.Sc., Ph.D selaku pembimbing pertama, yang dengan cukup sabar dan ikhlas dalam membimbing dan membentuk karakter yang sabar dan telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan serta meluangkan baik tenaga maupun materi. Sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA (K) sebagai pembimbing kedua, yang penuh perhatian, kesabaran dan pengertian serta memberikan dukungan dan

meluangkan waktu untuk mengajari dan memberikan saran dan wawasan serta masukan pada tesis ini.

4. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Park (K), Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr.,M.Si., M.Ked.Klin.,Sp.,MK, Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes, Dr. Hartono Kahar dr.,SpPK.,MQIH, Dr. Puspa Wardhani dr., Sp.PK (K) selaku penguji yang memberikan masukan serta arahan kepada penulis dalam menyempurnakan tesis ini.
5. Orang tua tercinta dan keluarga yang selalu memberikan doa, motivasi, dan dukungan baik moril maupun materiil kepada penulis, sehingga penulis mampu menyelesaikan tesis ini.
6. Teman-teman yang memotivasi Ariska, Cut Indri, Eka, Rosa, Helda, semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini yang tidak mungkin penulis sebutkan satu per satu.

Mengingat keterbatasan yang dimiliki, penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis menerima segala kritik yang bersifat membangun dan saran pembaca untuk dapat menyempurnakan penulisan selanjutnya. Akhir kata, penulis menyampaikan mohon maaf apabila terdapat kesalahan dalam penulisan tesis ini.

Surabaya, 23 Desember 2019

Penulis

RINGKASAN

SEKUESTRASI DAN EKSPRESI CASPASE-3 PADA MENCIT BALB/c TERINFEKSI *PLASMODIUM BERGHEI* ANKA DENGAN PEMBERIAN CAIRAN EMPEDU KAMBING

Malaria merupakan salah satu penyakit menular disebabkan oleh *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak di dalam eritrosit. Penyakit ini ditularkan melalui nyamuk *Anopheles* betina. Secara klinis, infeksi *Plasmodium* terutama *P. falciparum* dapat menyebabkan beberapa keadaan patologis hingga kematian.

Sekuestrasi adalah karakteristik dari infeksi *P.falciparum* pada eritrosit terinfeksi mampu menempel pada endotel organ vital. Sekuestrasi merupakan upaya parasit malaria untuk menghindari dari sistem imun. Karakteristik *P.falciparum* tersebut juga dimiliki oleh *P.berghei* ANKA pada rodensia. Tingginya inflamasi pada infeksi malaria dapat menyebabkan sel sekitar apoptosis. Mekanisme apoptosis dikaitkan dengan adanya aktivasi caspase, salah satunya adalah caspase-3 yang berfungsi sebagai eksekutor.

Empedu merupakan suatu cairan sekresi yang berasal dari sel hati. Beberapa masyarakat Indonesia mengonsumsi empedu hewan khususnya kambing, dipercaya dapat meningkatkan stamina dan menyembuhkan beberapa penyakit termasuk menurunkan demam malaria.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan penelitian *posttest only control group design*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa selain CEK mempunyai aktivitas antimalaria juga dapat menurunkan jumlah sekuestrasi eritrosit terinfeksi terutama CEK100 ($9 \pm 4,733$). Selain itu, kelompok CEK25, CEK50 dan CEK100 mampu menurunkan jumlah sel hati yang mengekspresikan caspase-3 pada mencit BALB/c yang terinfeksi *P.berghei* ANKA.

Penurunan jumlah sekuestrasi pada CEK100 menunjukkan bahwa efek empedu kambing terhadap sekuestrasi eritrosit terinfeksi *P.berghei* ANKA tergantung konsentrasi. Asam empedu memiliki kemampuan meningkatkan oksida nitrat (NO) mengurangi kemampuan molekul adhesi pada sel endotel. Semakin tinggi konsentrasi empedu kambing semakin meningkatkan NO sehingga semakin sedikit jumlah sekuestrasi eritrosit terinfeksi. Sedangkan penurunan jumlah ekspresi caspase-3 pada sel hati mencit BALB/c terinfeksi *P.berghei* ANKA dikaitkan dengan kandungan asam empedu anti-apoptosis yaitu UDCA dan TUDCA lebih dominan dibandingkan asam empedu yang pro-apoptosis, yaitu DCA dan TDCA. Komponen tersebut diduga menghambat aktivasi caspase-3 pada sel hati mencit BALB/c terinfeksi *P.berghei* ANKA.

SUMMARY

SEQUESTRATION AND EXPRESSION OF CASPASE-3 IN BALB / c MICE INFECTED WITH *PLASMODIUM BERGHEI* ANKA BY GOAT BILE TREATMENT

Malaria is an infectious disease caused by Plasmodium which lives and multiply in erythrocytes. It is transmitted by female *Anopheles* mosquitoes. Clinically, Plasmodium infection, especially *P. falciparum*, can cause several pathological conditions even death.

Sequestration is a characteristic of *P. falciparum* infection in erythrocytes capable of attaching to the endothelium of vital organs. Sequestration is an malaria parasites effort to avoid the immune system. *P.berghei* ANKA have the same characteristic with *P. falciparum*, it is the *Plasmodium* in rodent. High inflammation in malaria infection can cause apoptotic cells around. The mechanism of apoptosis is associated with caspase activation, one of which is caspase-3, its functions as an executor.

Bile is a liquid secretion from liver cells. Some Indonesian people consume animal bile, especially goats, are believed to increase stamina and cure several diseases including reducing malaria fever.

This research is a true experimental research design with a posttest only control group design. The results showed that CEK had antimalarial activity. The CEK treatment group could also reduce the sequestration of erythrocytes infected with *P. berghei* ANKA especially CEK100 ($9 \pm 4,733$). In addition, the CEK25, CEK50 and CEK100 groups were able to reduce the number of liver cells expressing caspase-3 in BALB / c mice infected with *P.berghei* ANKA.

Decrease the amount of sequestration on CEK100 showed that the effects of goat gall to sequestration of infected erythrocytes *P.berghei* ANKA is dependent on the concentration. Bile acids have the ability to increase nitric oxide (NO) leads to a reduction in the ability of adhesion molecules on endothelial cells. The higher concentration of goat bile increases NO and reduces the expression of adhesion molecules causing a smaller amount of binding of infected erythrocytes. Whereas the decrease in caspase-3 expression in BALB / c liver cells of *P. berghei* ANKA transcription is associated with anti-apoptotic bile acid content, namely UDCA and TUDCA are more dominant than pro-apoptotic bile acids, namely DCA and TDCA. This component reported inhibits caspase-3 activation in liver cells of BALB / c mice infected with *P. berghei* ANKA.