

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Halaman prasyarat gelar	iii
Halaman pengesahan	iv
Halaman penetapan panitia penguji	v
Halaman pernyataan tidak plagiat	vi
Halaman ucapan terimakasih	vii
Halaman ringkasan	ix
Halaman <i>summary</i>	x
Halaman abstrak	xi
Halaman <i>abstract</i>	xii
Daftar Isi	xiii
Daftar Gambar	xvi
Daftar Tabel	xvii
Daftar Lampiran	xviii
Daftar Singkatan	xix

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis	7

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria	8
2.1.1 Siklus Hidup Parasit Malaria	10
2.1.1.1 Fase Seksual	10
2.1.1.2 Fase Aseksual	12
2.1.1.3 Patogenesis Penyakit Malaria	16
2.1.2 Gejala Klinis Malaria	18
2.1.2.1 Karakterisasi Patogenesis Malaria Berat	19
2.2 Malaria pada Rodensia	22

2.3 <i>Plasmodium berghei</i> ANKA	24
2.4 Respon Imun Malaria	26
2.4.1 Respon Imun <i>Innate</i>	26
2.4.2 Respon <i>Adaptive</i>	28
2.4.3 Respon Imun Humoral	31
2.4.4 Respon Imun Seluler	32
2.5 Sekuestrasi pada Malaria.....	33
2.5.1 Pengertian dan Mekanisme Sekuestrasi	33
2.6 Kematian sel akibat Malaria.....	35
2.7 Caspase-3	40
2.8 Hati.....	41
2.9 Empedu	43
2.9.1 Fungsi empedu dalam tubuh	45
2.10 Empedu Kambing	45
2.10.1 Cairan empedu kambing	46
2.10.2 Komponen cairan empedu kambing	47

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	49
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	50
3.3 Hipotesis Penelitian.....	54

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	55
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	56
4.2.1 Populasi	56
4.2.2 Sampel.....	56
4.2.3 Besar Sampel.....	56
4.2.4 Tehnik pengambilan obyek penelitian	57
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	58
4.3.1 Variabel Penelitian	58
1. Variabel Independent (Variabel Bebas)	58
2. Variabel Dependent (Variabel Terikat).....	58
4.3.2 Definisi Operasional.....	58
4.4 Bahan Penelitian.....	60
4.5 Instrumen Penelitian.....	60

4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	61
4.6.1 Lokasi Penelitian.....	61
4.6.2 Waktu Penelitian	61
4.7 Prosedur pengujian.....	61
4.7.1 Penginfeksian mencit donor dengan <i>P. berghei</i>	61
4.7.2 Penyiapan Cairan Empedu	62
4.7.2.1 Penyiapan <i>P. berghei</i> untuk Penginfeksian Mencit Uji	63
4.7.3 Penginfeksian Mencit Uji	65
4.7.4 Pemeriksaan dan Pengamatan Parasitemia.....	66
4.7.5 Pembedahan dan Pengambilan organ	68
4.7.6 Pemotongan organ	68
4.7.7 Pemrosesan jaringan dan pembuatan preparat histopatologi secara umum.....	68
4.7.8 Pemeriksaan Ekspresi <i>Caspase-3</i> dan Sekuestrasi	70
1. Pemeriksaan Ekspresi <i>Caspase-3</i>	70
2. Pemeriksaan Sekuestrasi	72
4.8 Pengumpulan dan analisis data	74
4.9 Resiko Penelitian.....	75
5.0 Alur Penelitian	77

BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1 Efek CEK terhadap parasitemia	78
5.2 Efek CEK terhadap sekuestrasi eritrosit terinfeksi	84
5.2.1 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan hati	84
5.2.2 Hasil perhitungan rata-rata sekuestrasi	86
5.3 Efek CEK terhadap ekspresi caspase-3 pada sel hati.....	90

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Efek Cairan Empedu Kambing Terhadap Parasitemia <i>P. Berghei</i> ANKA....	95
6.2 Efek Cairan Empedu Kambing Terhadap Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi <i>P. Berghei</i> ANKA	96
6.3 Efek Cek Terhadap Jumlah Ekspresi <i>Caspase-3</i> Pada Sel Hati	101

BAB 7 PENUTUPAN

7.1 Kesimpulan	105
7.2 Saran	105

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus hidup Plasmodium Sp 15

Gambar 2.2 Mekanisme potensial demam yang diinduksi malaria 18

Gambar 2.3 Stadium skison, trofosoit dan ring *p.berghei* pada tahap darah 25

Gambar 2.4 Jalur pensinyalan yang diinduksi interaksi PAMP-PRR pada sel
hepatosit dan makrofag 27

Gambar 2.5 Peran DC dalam menginduksi respon imun adaptif 30

Gambar 2.6 Contoh sekuestrasi eritrosit terinfeksi *P.falciparum* pada preparat
jaringan otak manusia 35

Gambar 2.7 Keluarga protein caspase 37

Gambar 5.1.1 Penampakan hapusan darah tipis yang diwarnai dengan Giemsa.. 78

Gambar 5.1.2 Parasitemia hari ke-1 sampai hari ke-4 pasca infeksi 79

Gambar 5.1.3 Rata-rata parasitemia pada hari ke-4 pasca infeksi 81

Gambar 5.1.4 Persen pertumbuhan parasit pada mencit BALB/c terinfeksi
P.berghei ANKA yang diberi perlakuan CEK 82

Gambar 5.1.5 Persen penghambatan parasitemia pada mencit BALB/c terinfeksi
P.berghei ANKA yang diberi perlakuan CEK 83

Gambar 5.2.1 Histopatologi hati mencit BALB/c dengan pewarnaan HE 85

Gambar 5.2.2 Rata-rata jumlah sekuestrasi pada eritrosit terinfeksi *P.berghei*
ANKA 88

Gambar 5.3.1 Gambaran pengamatan ekspresi *caspase-3* sel hepatosit mencit
BALB/c terinfeksi *P.brghei* ANKA 90

Gambar 5.3.2 Rata-rata jumlah ekspresi *caspase-3* pada selhati mencit BALB/c
..... 93

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Pengelompokan mencit uji.	65
Tabel 5.1.1	Parasitemia \pm Standar deviasi (SD) hari ke-1 sampai hari ke-4 Pasca Perlakuan.....	80
Tabel 5.1.2	Analisis uji beda parasitemia mencit BALB/c yang diberi perlakuan CEK dengan kontrol negatif	80
Tabel 5.1.3	Rata-rata persen pertumbuhan dan penghambatan parasit dari pengujian cairan empedu kambing	82
Tabel 5.2.1	Rata-rata dan standart deviasi (SD) sekuestrasi eritrosit mencit BALB/c terinfeksi <i>P.berghei</i> ANKA pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	87
Tabel 5.2.2	Analisis perbedaan jumlah rata-rata sekuestrasi eritrosit terinfeksi <i>P.berghei</i> ANKA antara kelompok perlakuan CEK dengan kelompok kontrol	87
Tabel 5.31	Rata-rata dan standar deviasi (SD) rata ekspresi <i>caspase-3</i> pada hati mencit BALB/c terinfeksi <i>P.berghei</i> ANKA antara kelompok perlakuan CEK dengan kelompok kontrol.....	92
Tabel 5.3.2	Hasil analisis perbandingan ekspresi <i>caspase-3</i> pada hati mencit BALB/c terinfeksi <i>P.berghei</i> ANKA antara kelompok perlakuan CEK dengan kelompok kontrol.....	92

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Data parasitemia
- Lampiran 2 Persen pertumbuhan dan penghambatan
- Lampiran 3 Hasil perhitungan sekuestrasi
- Lampiran 4 Hasil spss sekuestrasi
- Lampiran 5 Hasil pengamatan dan spss ekspresi caspase-3
- Lampiran 6 Hasil spss hubungan antar variabel
- Lampiran 7 Sekuestrasi multiorgan
- Lampiran 8 Surat ijin peneltian Departemen Parasitologi Unair
- Lampiran 9 Surat ijin penelitian Departemen Patologi Anatomi Unair
- Lampiran 10 Surat ijin penelitian Departemen Biokimia Unair
- Lampiran 11 Surat keterangan etika penelitian
- Lampiran 12a LoA jurnal penelitian
- Lampiran 12b LoA jurnal penelitian
- Lampiran 13 Standar prosedur operasional pemrosesan preparat jaringan
- Lampiran 14 Dokumentasi kegiatan penelitian

DAFTAR SINGKATAN

ADCI	: <i>Antibody-dependent cellular inhibition</i>
ADCC	: <i>Antibody dependent cell cytotoxicity</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
Bad	: <i>Bcl-2-associated death promoter</i>
Bak	: <i>Bcl-2 homologous antagonist killer</i>
Bax	: <i>Bcl-2 terkait dengan protein-X</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma-2</i>
Bid	: <i>BH3-only proapoptotic protein</i>
Caspase-3	: <i>Cysteine-Aspartic-Protease-3</i>
CD36	: <i>Cluster Of Differentiation-36</i>
CDCA	: <i>Chenodeoxycholic Acid</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2)</i>
CR	: <i>Complement Receptor 1</i>
CRMPs	: <i>Cysteine Repeat Modular Protein</i>
CSA	: <i>Chondroitin-Sulfat A</i>
CSP	: <i>Circumsporozoite Protein</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DCA	: <i>Deoxycholic Acid</i>
DD	: <i>Death Receptor</i>
DHP	: <i>Dihydroartemisinin/Piperaquine</i>
DNA	: <i>Deoxyribonukleat Acid</i>
ECM	: <i>Eksperimental Cerebral Malaria</i>
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
GPI	: <i>Glycosylphosphatidylinositol</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen Peroksida</i>
HCM	: <i>Human Cerebral Malaria</i>
HS-like GAG	: <i>Heparin Sulfate Glycosaminoglycans</i>
IFN γ	: <i>Interferon Gamma</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
iCAM-1	: <i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IRF3 / IRF7	: <i>IFN regulatory factor 3 /7</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KAHRP	: <i>knob-associated histidine-rich protein</i>
MAEBL	: <i>membrane antigen/ erythrocyte binding-like protein</i>
MAMP	: <i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MAVS	: <i>Mitochondrial antiviral-signaling protein</i>
MESA	: <i>mature parasite-infected erythrocyte surface antigen</i>
Mif	: <i>Macrophage inhibitory factor</i>
MSP	: <i>Merozoite Surface Antigen</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>

NKT	: <i>Natural Killer sel T</i>
NO	: <i>Nitrit Oxyde</i>
O ₂	: <i>Oxygene</i>
OH ⁻	: <i>Hidroxyde</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PfMA	: <i>Plasmodium Falciparum Microneme Associated Antigen</i>
PfEMP-1	: <i>falciparumerythrocyte membrane protein-1</i>
PMIF	: <i>Parasit Migration Inhibitory Factor</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
RAP	: <i>Rhoptry Associated Protein</i>
RDT	: <i>Rapid Diagnosis Test</i>
RESA	: <i>Ring Parasite-Infected Erythrocyte Surface Antigen</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SGS	: <i>salivary gland sporozoite</i>
SOCS1	: <i>Suppressor of Cytokine Signaling 1</i>
STEVOR	: <i>Subtelomeric Variant Open Reading Frame</i>
STING	: <i>Stimulator Gen Interferon</i>
TBK1	: <i>TNFR-associated factor family member-associated NF-κB activator-binding kinase 1</i>
tBid	: <i>truncated BID</i>
Th-1	: <i>Th-helper -1</i>
Th-2	: <i>Th-helper -2</i>
Th-17	: <i>Th-helper -17</i>
Th-αβ	: <i>Th-helper - αβ</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNFR1	: <i>Tumor nuclear Factor Receptor-1</i>
TNF-α	: <i>Tumor necrotic Factor-α</i>
TRADD	: <i>Tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain</i>
TRAP	: <i>Thrombospondin-Related Anonymous Protein</i>
TRAP	: <i>Thrombospondin-Related Anonymous Protein</i>
TUDCA	: <i>Tauroursodeoxycholic Acid</i>
V-CAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
UDCA	: <i>Ursodeoxycholic Acid</i>
UOS3	: <i>upregulated in oocyst sporosoit 3</i>
XIAP	: <i>X-linked inhibitor of apoptosis protein</i>