



**PROFIL INTERFERON- $\gamma$  PASCA INJEKSI EKSTRAK KELENJAR  
SALIVA *Anopheles aconitus* PADA MENCIT BALB/c SEBAGAI  
MODEL *Transmission Blocking Vaccine* (TBV)  
MELAWAN MALARIA**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Fibiaka Algebri Budiarto  
NIM 082010101004**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda dr. Budiarto dan Ibunda drg. Erna Setijawati yang tercinta;
2. guru-guruku sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

## MOTO

Allah tidak akan merubah nasib suatu kaum bila kaum itu sendiri yang tidak merubah nasibnya.

(terjemahan Surat *Al-Maidah* ayat 16)<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo.

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Fibiaka Algebri Budiarto

NIM : 082010101004

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah saya yang berjudul “Profil Interferon- $\gamma$  Pasca Injeksi Ekstrak Kelenjar Saliva *Anopheles aconitus* pada Mencit Balb/c sebagai Model *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) Melawan Malaria” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 12 Januari 2012

Yang menyatakan,

Fibiaka Algebri Budiarto

NIM 082010101004

**SKRIPSI**

**PROFIL INTERFERON- $\gamma$  PASCA INJEKSI EKSTRAK KELENJAR  
SALIVA *Anopheles aconitus* PADA MENCIT BALB/c SEBAGAI  
MODEL *Transmission Blocking Vaccine* (TBV)  
MELAWAN MALARIA**

Oleh

Fibiaka Algebri Budiarto  
NIM 082010101004

Pembimbing :

Dosen Pembimbing I : Dr. rer. nat. Kartika Senjarini S.Si., M.Si  
Dosen Pembimbing II : dr. Hairrudin, M.Kes

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Profil Interferon- $\gamma$  Pasca Injeksi Ekstrak Kelenjar Saliva *Anopheles aconitus* pada Mencit Balb/c sebagai Model *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) Melawan Malaria” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada :

hari : Kamis

tanggal : 12 Januari 2012

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

### Tim Penguji

Dosen Penguji I

dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc

NIP 197609222005012001

Dosen Penguji II

dr. Heni Fatmawati, M.Kes

NIP 197602122005012001

Dosen Penguji III

Dr. rer. nat. Kartika Senjarini, S.Si., M.Si

NIP 197509132000032001

Dosen Penguji IV

dr. Hairrudin, M.Kes

NIP 197510112003121008

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes.

NIP 197002141999032001

## RINGKASAN

**Kadar Interferon- $\gamma$  Pasca Injeksi Ekstrak Kelenjar Saliva *Anopheles aconitus* pada Mencit BALB/c sebagai Model *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) Melawan Malaria;** Fibiaka Algebri Budiarto; 082010101004; 2012; 74 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Malaria sampai saat ini masih menjadi penyakit dengan prevalensi dan angka kematian yang tinggi, terutama di 106 negara endemis malaria termasuk Indonesia. Namun, berbagai upaya pemberantasannya termasuk pengembangan vaksin malaria masih belum optimal karena kompleksitas hidup *Plasmodium*. Salah satu jenis vaksin malaria adalah vaksin fase seksual yang dikenal dengan nama *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) yang diharapkan efektif dalam mengurangi penyebaran malaria terutama di negara-negara endemis. Salah satu basis pengembangan TBV yang potensial saat ini adalah TBV berbasis kelenjar saliva vektor (*Anopheles*). Di dalam kelenjar saliva berbagai macam vektor arthropoda pembawa penyakit, termasuk *Anopheles*, diduga terdapat berbagai substansi yang mempermudah *blood feeding* termasuk protein imunomodulator. Pada paparan berulang gigitan atau kelenjar saliva *Anopheles*, protein imunomodulator ini diduga dapat menggeser respon imun inang ke arah T *helper* 1 (Th1) lebih bersifat protektif terhadap infeksi *Plasmodium* karena dapat meningkatkan kadar Interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) yang dapat mengaktifkan makrofag untuk menghambat perkembangan *Plasmodium* melalui produksi *Nitric Oxida* (NO). Salah satu spesies vektor malaria di Indonesia adalah *Anopheles aconitus* yang merupakan vektor malaria utama di Pulau Jawa, Bali dan Nusa Tenggara

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi kelenjar saliva *Anopheles aconitus* sebagai kandidat target potensial pengembangan vaksin model TBV melawan malaria. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk untuk mengetahui profil IFN- $\gamma$  pada mencit galur BALB/c pasca injeksi ekstrak kelenjar saliva *Anopheles aconitus* sebagai vaksin model TBV melawan malaria.

Jenis penelitian ini adalah penelitian ekperimental yang dianalisis secara deskriptif analitik. Pengambilan sampel menggunakan metode *simple random*

*sampling*. Sampel yang digunakan adalah mencit BALB/c jantan berumur 6-8 minggu sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok tersebut terdiri dari kelompok yang diinjeksi vaksin model ekstrak kelenjar saliva *Anopheles aconitus* betina steril (tidak berisi *Plasmodium*) sediaan pelet dan supernatan serta larutan kontrol sebanyak 3 kali (1 kali vaksinasi primer dan 2 kali vaksinasi *booster*) dengan interval 2 minggu. Adjuvan yang digunakan berupa gel Aluminium Hidroksida (Alhydrogel). Bahan dasar vaksin adalah kelenjar saliva *Anopheles aconitus* betina sebanyak 1500 pasang kelenjar. Kadar IFN- $\gamma$  plasma darah hewan coba yang diambil beberapa kali yaitu sebelum vaksinasi dan masing-masing 1 minggu setelah vaksinasi primer, *booster* I dan *booster* II (pengambilan plasma I, II, III dan IV) diukur dengan metode *Sandwich* ELISA.

Pada penelitian ini, gambaran perjalanan respon imun yang ditunjukkan melalui profil IFN- $\gamma$  kelompok yang diinjeksi kelenjar saliva *Anopheles aconitus* betina steril sediaan pelet (P) menunjukkan tiga gambaran yang berbeda yaitu kadar IFN- $\gamma$  pada paparan tunggal (pasca vaksinasi primer) lebih rendah dibanding kelompok kontrol (K), kadar IFN- $\gamma$  pasca vaksinasi *booster* I lebih tinggi dibanding kelompok K dan mengalami peningkatan, sedangkan kadar IFN- $\gamma$  pasca vaksinasi *booster* II mengalami penurunan. Profil IFN- $\gamma$  kelompok supernatan (S) pada pengambilan plasma II, III, dan IV tidak menunjukkan perbedaan yang jauh secara kuantitatif. Namun demikian, hasil tersebut masih belum dapat menunjukkan potensi kelenjar saliva *Anopheles aconitus* dalam mempengaruhi respon imun inang melalui profil IFN- $\gamma$  sebagai kandidat target pengembangan vaksin model TBV melawan malaria karena dalam penelitian ini masih terdapat beberapa kelemahan yaitu tidak adanya ulangan dalam pengukuran kadar IFN- $\gamma$ , adanya kematian hewan coba pada kelompok kontrol pada pengambilan plasma IV dan sampel plasma pada pengambilan plasma I berasal dari sampel darah yang mengalami hemolisis sehingga data menjadi tidak representatif.



## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sampai dengan selesai. Skripsi ini berjudul “Kadar Interferon- $\gamma$  Pasca Injeksi Ekstrak Kelenjar Saliva *Anopheles aconitus* pada Mencit Balb/c sebagai Model *Transmission Blocking Vaccine* (TBV)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan banyak pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. rer. nat. Kartika Senjarini S.Si., M.Si selaku Dosen Pembimbing I, dr. Hairrudin, M.Kes selaku Dosen Pembimbing II, dan dr. Yunita Armiyanti, M.Kes yang telah meluangkan waktu, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
2. dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc dan dr. Heni Fatmawati, M.Kes selaku Dosen Penguji yang telah memberi kemudahan dalam ujian skripsi ini;
3. Ayahanda dr. Budiarto dan Ibunda drg. Erna Setijawati yang telah memberikan semangat dan doa serta segala dukungan kepada penulis demi terselesaikannya skripsi ini;
4. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Vektor dan Reservoir Penyakit (B<sub>2</sub>P<sub>2</sub>VRP) di Salatiga, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Laboratorium Dasar dan Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Jember dan Laboratorium Boisains Politeknik Negeri Jember
5. sahabat-sahabat tim peneliti TBV *Anopheles aconitus* Wiwik dan Ina yang telah berjuang bersama, jatuh bangun tiada lelah untuk menyelesaikan penelitian kita;
6. sahabat-sahabat Lina, Pristhania, Dian, Vinny, Mbak Esti, Mbak Rizka, Mbak Dina, Ika, Imam, dan Subhanul yang telah membantu, menemani dan memberikan dorongan semangat;

7. sahabat-sahabat senasib seperjuangan Rizal, Cita, Maya dan Bagus yang selalu memberikan motivasi dan doa;
8. Saudara Ata (ndul) yang senantiasa menemani dan memberi semangat selama pengerjaan skripsi ini.
9. sahabat-sahabatku tercinta Ilu starcraz, Mbak Lina starcraz, Dina starcraz, Ahmad, Faisal, Ucok, Bundan, Ivans yang senantiasa memberi nasehat, motivasi, semangat dan menjadi sandaran disaat lelah dalam pengerjaan skripsi ini;
10. sahabat Prajurit *Rock Band Zulfikar*, Kak refy, Maz Ucil, dan Reza yang telah mengalirkan musik *rock* dalam darahku sehingga aku menjadi pribadi yang tegar dan penuh perjuangan;
11. teman-teman angkatan 2008 Fakultas Kedokteran UJ;
12. teman-teman, adik-adik dan kakak-kakak BEM FK UNEJ, *Scientific Research Center Revolution (SRCR)*, Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI), Pengurus Harian Nasional Hubungan Luar Negeri (PHN HUBLU) ISMKI 2010, dan *International Federation of Medical Student Association (IFMSA)* yang telah memberikan doa dan semangat demi suksesnya skripsi ini;
13. serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Januari 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>MOTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Malaria</b> .....	6
2.1.1 Definisi Malaria.....	6
2.1.2 Epidemiologi Malaria.....	6
2.1.3 Etiologi Malaria.....	7
2.1.4 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> .....	8
2.1.5 Patogenesis Malaria.....	11

2.1.6	Manifestasi Klinis.....	14
2.1.7	Imunologi Malaria.....	17
2.1.8	Diagnosis.....	18
2.1.9	Penatalaksanaan Malaria di Indonesia.....	19
2.1.10	Pencegahan.....	21
<b>2.2</b>	<b>Vektor <i>Anopheles aconitus</i></b> .....	<b>22</b>
2.2.1	Anatomi Kelenjar Saliva <i>Anopheles aconitus</i> .....	22
2.2.2	Siklus Hidup.....	24
2.2.3	Peranan <i>Anopheles aconitus</i> sebagai Vektor Malaria	25
<b>2.3</b>	<b><i>Transmission Blocking Vaccine (TBV)</i></b> .....	<b>26</b>
2.3.1	Vaksin Malaria.....	26
2.3.2	Pengembangan <i>Transmission Blocking Vaccine (TBV)</i> .....	28
<b>2.4</b>	<b>Kerangka Konseptual</b> .....	<b>33</b>
<b>2.5</b>	<b>Hipotesis</b> .....	<b>34</b>
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Jenis Penelitian</b> .....	<b>35</b>
<b>3.2</b>	<b>Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	<b>35</b>
<b>3.3</b>	<b>Populasi dan Sampel</b> .....	<b>35</b>
<b>3.4</b>	<b>Variabel Penelitian</b> .....	<b>36</b>
3.4.1	Variabel Bebas.....	36
3.4.2	Variabel Terikat.....	36
3.4.3	Variabel Terkendali.....	36
<b>3.5</b>	<b>Definisi Operasional</b> .....	<b>36</b>
3.5.1	Vaksin Model Kelenjar Saliva <i>Anopheles aconitus</i> ...	36
3.5.2	Profil IFN- $\gamma$ .....	37
3.5.3	Mencit Galur BALB/c.....	37
3.5.4	Volume vaksin model kelenjar saliva <i>Anopheles aconitus</i> .....	37

<b>3.6</b>	<b>Alat dan Bahan</b> .....	37
3.6.1	Alat .....	37
3.6.2	Bahan.....	38
<b>3.7</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	38
3.7.1	Koleksi nyamuk <i>Anopheles aconitus</i> dan Preparasi Kelenjar Saliva .....	38
3.7.2	Pembuatan Vaksin .....	39
3.7.3	Penyiapan Hewan Coba.....	41
3.7.4	Vaksinasi .....	41
3.7.5	Pengambilan Plasma.....	42
3.7.1	Pengukuran Kadar IFN- $\gamma$ dengan menggunakan metode <i>Sandwich</i> ELISA .....	44
<b>3.8</b>	<b>Rancangan Penelitian</b> .....	44
<b>3.9</b>	<b>Alur Penelitian</b> .....	45
<b>3.10</b>	<b>Teknik Penyajian Data</b> .....	46
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	47
<b>4.1</b>	<b>Hasil Penelitian</b> .....	47
4.1.1	Hasil Isolasi Kelenjar Saliva Nyamuk <i>Anopheles aconitus</i> .....	47
4.1.2	Hasil Pembuatan Vaksin dari Kelenjar Saliva Nyamuk <i>Anopheles aconitus</i> .....	48
4.1.3	Hasil Pengambilan Plasma dan Pengukuran Kadar IFN- $\gamma$ dengan menggunakan metode <i>ELISA Sandwich</i> .....	48
<b>4.2</b>	<b>Pembahasan</b> .....	51
4.2.1	Isolasi Kelenjar Saliva Nyamuk <i>Anopheles aconitus</i> .....	51
4.2.5	Pembuatan Vaksin dan Vaksinasi.....	52

4.2.3	Pengambilan Plasma dan Pengukuran Kadar IFN- $\gamma$ dengan menggunakan metode ELISA.....	56
<b>BAB 5.</b>	<b>PENUTUP</b> .....	61
5.1	<b>Kesimpulan</b> .....	61
5.2	<b>Saran</b> .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	62
<b>LAMPIRAN</b>	.....	70

## DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Komposisi dan Volume Vaksin .....	48
4.2 Tabel Pengambilan Plasma Mencit Balb/c .....	49
4.3 Konsentrasi IFN- $\gamma$ (unit/ml atau pg/ml) sampel plasma darah mencit BALB/c .....	49

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Annual Parasite Incidence (API) malaria di Indonesia tahun 2007 .....	7
2.2 Jenis-jenis <i>Anopheles</i> sebagai vektor malaria di Indonesia .....	9
2.3 Siklus hidup <i>Plasmodium</i> .....	11
2.4 Kelenjar saliva <i>Anopheles aconitus</i> yang berisi sporozoit.....	12
2.5 <i>Anopheles aconitus</i> stadium dewasa .....	23
2.6 Bagian-bagian tubuh <i>Anopheles aconitus</i> .....	23
2.7 Kelenjar saliva <i>Anopheles sp</i> .....	24
2.8 Konsep <i>Transmitted Blocking Vaccine</i> (TBV) .....	30
2.9 Perbedaan area kerja vaksin malaria fase pre-eritrositik, fase eritrositik dan fase Seksual atau <i>Transmission Blocking Vaccines</i> (TBV) .....	31
2.10 Kerangka konseptual malaria.....	33
4.1 Sepasang kelenjar saliva <i>Anopheles Aconitus</i> yang berhasil diisolasi menggunakan metode <i>microdissection</i> , mikroskop stereo Nikon, perbesaran 40x ( <i>cropping closed up</i> , kamera Casio Exilim 14 mp) .....	47
4.2 Grafik konsentrasi kadar IFN- $\gamma$ pada plasma darah.....	50
4.3 Perbandingan antara kelenjar saliva <i>Anopheles</i> betina dalam dasar teori Jariyapan <i>et al.</i> , 2007 dan <i>Anopheles aconitus</i> betina hasil isolasi.....	51



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabel Konsentrasi Standar ELISA <i>Kit</i> .....	69
B. Kurva linearitas <i>standard</i> ELISA <i>Kit</i> .....	70