



**PROFIL INTERFERON GAMMA MENCIT GALUR BALB/c
YANG DIVAKSINASI DENGAN SALIVA NYAMUK
Anopheles maculatus PRA DAN PASCA INFEKSI
*Plasmodium berghei***

SKRIPSI

Oleh

**Putu Kristalina Witari
NIM 082010101023**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2012**



**PROFIL INTERFERON GAMMA MENCIT GALUR BALB/c
YANG DIVAKSINASI DENGAN SALIVA NYAMUK
Anopheles maculatus PRA DAN PASCA INFEKSI
*Plasmodium berghei***

SKRIPSI

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

oleh

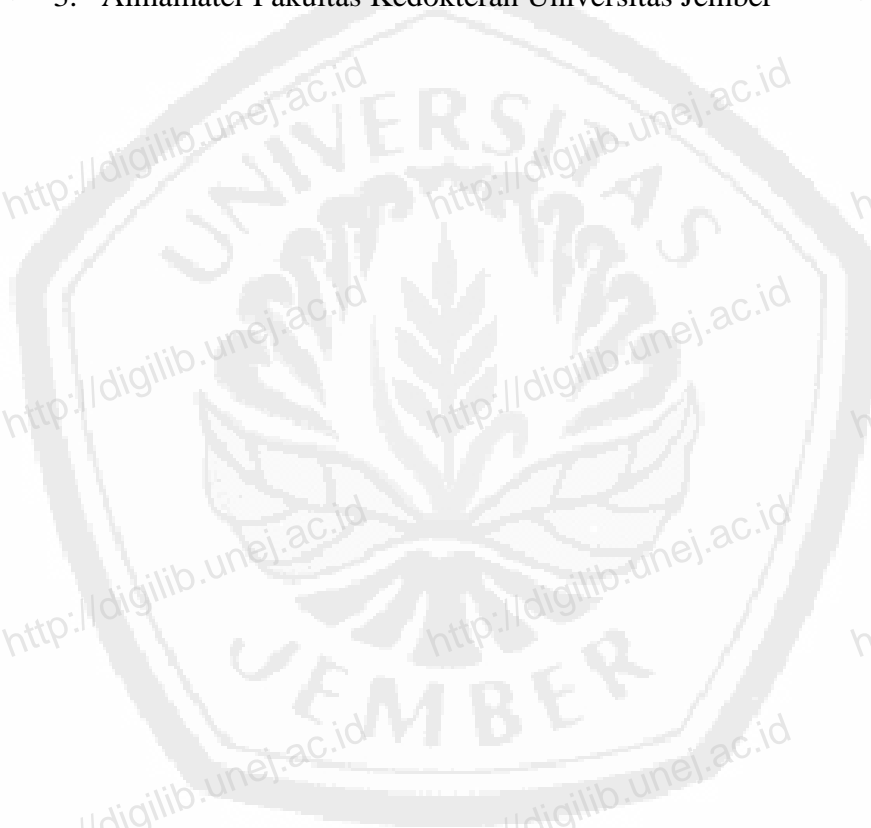
**Putu Kristalina Witari
NIM 082010101023**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2012**

PERSEMBAHAN

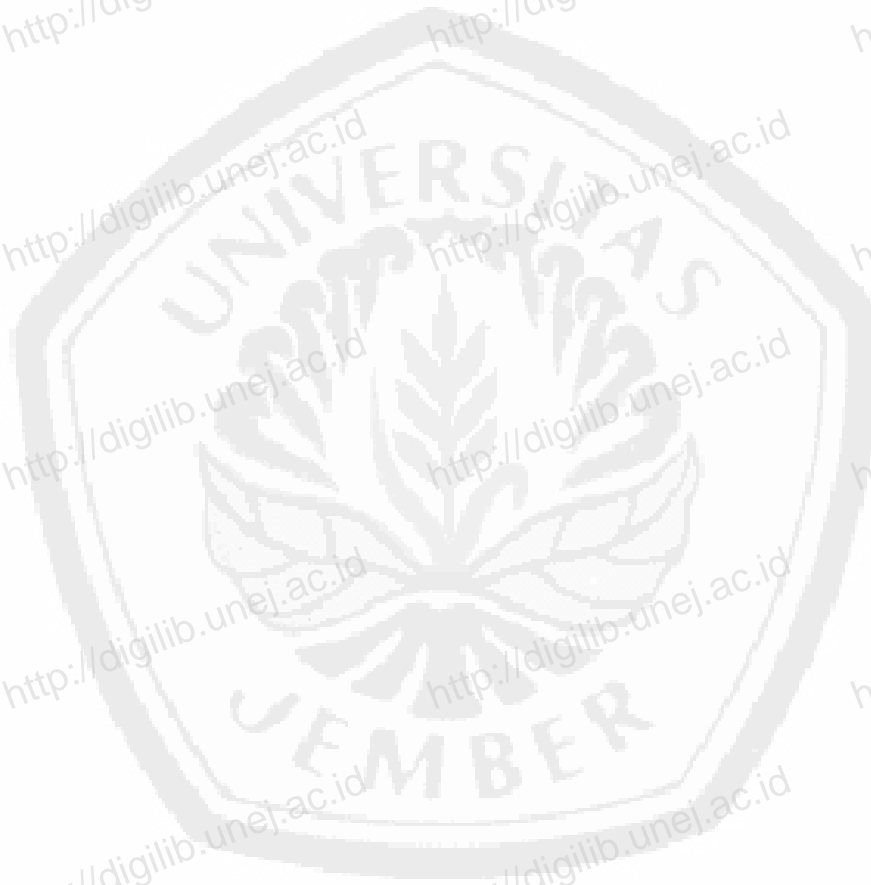
Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Bapak saya I Made Mustika, Mama saya Ni Made Puspawati, dan adik-adik saya Made Mahamita Gandari, Komang Septia Anggaswari, Ketut Desta Pradnyaswari yang tercinta;
2. Guru-guru sejak sekolah dasar sampai perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember



MOTO

Berbuatlah hanya demi kewajibanmu, bukan hasil perbuatan itu (yang kau pikirkan), jangan sekali pahala jadi motifmu dalam bekerja, jangan pula hanya berdiam diri
(*Bhagawadgita V, 47*)*)



*Pudja G. 2005. Bhagawad Gita. Surabaya: Paramita

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama: Putu Kristalina Witari

NIM: 082010101023

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah saya yang berjudul “Profil Interferon Gamma Mencit Galur BALB/c yang Divaksinasi dengan Saliva Nyamuk *Anopheles maculatus* Pra dan Pasca Infeksi *Plasmodium Berghei*” 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, 8 Januari 2012

Yang menyatakan,

Putu Kristalina Witari

NIM 082010101023

SKRIPSI

**PROFIL INTERFERON GAMMA MENCIT GALUR BALB/c
YANG DIVAKSINASI DENGAN SALIVA NYAMUK *Anopheles
maculatus* PRA DAN PASCA INFEKSI *Plasmodium berghei***

Oleh

Putu Kristalina Witari

NIM 082010101023

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama: Dr. rer. nat. Kartika Senjarini S.Si., M.Si

Dosen Pembimbing Anggota: dr. Rini Riyanti, Sp.PK

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Profil Interferon Gamma Mencit Galur BALB/c yang Divaksinasi dengan Saliva Nyamuk *Anopheles maculatus* Pra dan Pasca Infeksi *Plasmodium Berghei*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran

Universitas Jember pada :

hari: Selasa

tanggal: 10 Januari 2012

tempat: Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji :

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

dr. Al Munawir, M.Kes, Ph. D

dr. Hairrudin, M.Kes

NIP. 19690901 199903 1003

NIP. 19751011 200312 1008

Dosen Penguji III

Dosen Penguji IV

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

dr. Rini Riyanti, Sp. PK

NIP 19750913 200003 2001

NIP 19720328 199903 2001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Enny Suswati, M. Kes.

NIP 19700214 199903 2001

RINGKASAN

Profil Interferon Gamma Mencit Galur Balb/c yang Divaksinasi dengan Saliva Nyamuk *Anopheles maculatus* Pra dan Pasca Infeksi *Plasmodium Berghei*; Putu Kristalina Witari; 082010101023; 2012; 54 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan utama dunia dengan angka kematian yang terus meningkat setiap tahunnya dan di Indonesia telah menjadi Kejadian Luar Biasa. Upaya pemberantasan malaria sampai saat ini belum berhasil karena berkembangnya resistensi parasit terhadap obat malaria dan resistensi nyamuk terhadap insektisida. Oleh karena itu vaksin yang efektif merupakan terobosan penting dalam upaya penanggulangan malaria.

Kompleksitas hidup *Plasmodium* menjadi penyebab sulitnya penemuan vaksin yang efektif. Vaksin penghambat siklus pre-eritrositik dan siklus eritrositik yang dikembangkan belum memberikan hasil optimal sedangkan *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) dinyatakan sebagai vaksin yang efektif digunakan di daerah endemis karena menghambat penyebaran mutan yang resisten terhadap komponen vaksin pada stadium aseksual atau terhadap obat-obat antimalaria. Perkembangan terbaru TBV saat ini yaitu TBV berbasis kelenjar saliva vektor.

Telah diketahui bahwa paparan kelenjar saliva vektor malaria dapat menekan respon imun inang dengan menggeser respon imun inang ke arah Th 2 akibat adanya protein imunomodulator pada saliva vektor, namun paparan berulang saliva vektor ternyata dapat menggeser kembali respon imun ke arah Th 1 yang lebih menguntungkan inang dan ditandai dengan kenaikan kadar IFN- γ dan penurunan derajat parasitemia mencit BALB/c pasca infeksi *Plasmodium yoelli*. Setiap spesies nyamuk memiliki kemampuan yang berbeda dalam merangsang respon imun dan sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian pada spesies *Anopheles maculatus* yang merupakan vektor utama malaria di Pulau Jawa dan Sumatera.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari potensi kelenjar saliva vektor malaria *Anopheles maculatus* sebagai target potensial dalam

pengembangan TBV. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil IFN- γ mencit galur BALB/c yang divaksinasi dengan “vaksin model” saliva dari kelenjar saliva nyamuk *A. maculatus* pra dan paska infeksi *Plasmodium berghei*.

Jenis penelitian ini adalah penelitian ekperimental. Sampel yang digunakan adalah mencit BALB/c betina berumur 6-8 minggu sebanyak 45 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan tersebut masing-masing divaksinasi oleh vaksin ekstrak kelenjar saliva sediaan pellet dan supernatan serta vaksin kontrol sebanyak 3 kali (1 kali vaksinasi primer dan 2 kali *booster*) dengan interval 2 minggu. Adjuvan yang digunakan berupa *Complete Freund's* (vaksinasi primer) dan *Incomplete Freund's* (vaksinasi *booster*). Profil IFN- γ plasma darah hewan coba yang diambil beberapa kali (sebelum vaksinasi, satu minggu setelah vaksinasi primer dan *booster* I, satu hari sebelum dan sesudah infeksi *Plasmodium berghei*) diukur dengan metode Sandwich ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan profil IFN- γ setelah vaksinasi primer pada kelompok mencit pellet sedangkan pada kelompok mencit supernatan terjadi peningkatan profil IFN- γ setelah vaksinasi primer dan penurunan profil IFN- γ setelah vaksinasi *booster* II dibandingkan dengan sebelum vaksinasi. Setelah infeksi *Plasmodium berghei*, profil IFN- γ pada kelompok pellet lebih besar daripada kelompok kontrol. Hasil tersebut belum dapat menggambarkan pengaruh vaksinasi kelenjar saliva *A. maculatus* terhadap profil IFN- γ karena adanya beberapa sampel yang tidak dapat dianalisis akibat terjadi hemolisis.

PRAKATA

Puji Syukur diucapkan kepada Ida sang Hyang Widhi Wasa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sampai dengan selesai. Skripsi ini berjudul “Profil Interferon Gamma Mencit Galur BALB/c yang Divaksinasi dengan Saliva Nyamuk *Anopheles maculatus* Pra dan Pasca Infeksi *Plasmodium Berghei*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

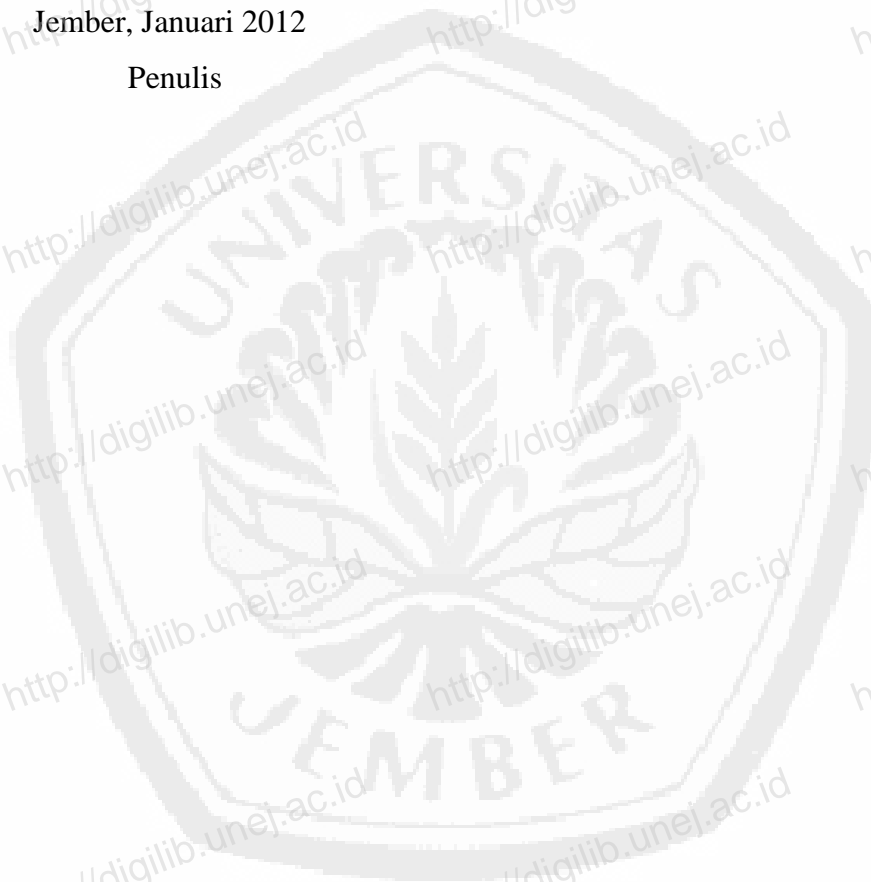
Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan banyak pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. rer. nat. Kartika Senjarini S.Si., M.Si selaku Dosen Pembimbing I, dr. Rini Riyanti, Sp. PK selaku Dosen Pembimbing II, dan dr. Yunita Armiyanti, M.Kes yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
2. dr. Al Munawir, M. Kes., Ph. D selaku Dosen Penguji I dan dr. Hairrudin, M. Kes selaku dosen penguji II yang telah memberi banyak kemudahan dalam ujian skripsi ini;
3. kedua orang tua saya I Made Mustika M.Pd dan Ni made Puspawati Amd. Keb serta adik-adik tercinta Made Mahamita Gandari, Komang Septia Anggaswari, dan Ketut Desta Pradnyaswari yang telah memberikan semangat dan doa serta segala dukungan kepada penulis demi terselesaikannya skripsi ini;
4. teman-teman penelitian TBV malaria Vinny, Pristhania, Dian, Fibiaka, Robiatul, Ina, Mbak Esti, Mbak Rizka, Mbak Dina, Ika, Imam, Subhanul yang telah membantu dan memberikan dorongan semangat;
5. teman-teman Wisma Anisa Achwana, Ardhita, Ayu Mustofa, Mbak Pik, Yuyun, Tri Mey, Veriska, Herlinda, Devi, Tanjung, Ona yang senantiasa memberi motivasi dan semangat disaat lelah dalam pengerjaan skripsi ini;
6. saudara Putu Arya Giri Prebawa yang banyak memberi nasehat dan semangat dalam penulisan skripsi ini;

7. teman-teman angkatan 2008 Fakultas Kedokteran UNEJ, teman-teman SRCR dan BEM Fakultas Kedokteran UNEJ;
 8. 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 |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | ii |
| HALAMAN MOTO | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN | iv |
| HALAMAN PENGESAHAN | vi |
| RINGKASAN | vii |
| PRAKATA | viii |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 4 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Malaria | 5 |
| 2.1.1 Definisi dan Etiologi | 5 |
| 2.1.2 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> | 5 |
| 2.1.3 Epidemiologi | 6 |
| 2.1.4 Patogenesis dan Manifestasi Klinis | 8 |
| 2.1.5 Imunologi Malaria | 9 |
| 2.1.6 Diagnosis | 10 |
| 2.1.7 Penatalaksanaan | 11 |
| 2.1.8 Pencegahan dan Vaksin | 11 |
| 2.2 Vaksin Malaria | 12 |

| | |
|---|----|
| 2.2.1 Perkembangan Vaksin Malaria..... | 12 |
| 2.2.2 <i>Transsmision Blocking Vaccine</i> | 13 |
| 2.3 Vektor Malaria | 16 |
| 2.4 Kerangka Konseptual | 19 |
| 2.5 Hipotesis | 20 |
| BAB 3. METODE PENELITIAN | 21 |
| 3.1 Jenis Penelitian | 21 |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian | 21 |
| 3.3.1 Tempat..... | 21 |
| 3.3.2 Waktu..... | 21 |
| 3.3 Populasi dan Sampel | 21 |
| 3.4 Variabel Penelitian | 22 |
| 3.4.1 Variabel Bebas..... | 22 |
| 3.4.2 Variabel Terikat..... | 22 |
| 3.4.3 Variabel Terkendali..... | 22 |
| 3.5 Definisi Operasional | 22 |
| 3.6 Rancangan Penelitian | 23 |
| 3.7 Instrumen Penelitian | 24 |
| 3.7.1 Alat..... | 24 |
| 3.7.2 Bahan..... | 24 |
| 3.8 Prosedur Penelitian | 24 |
| 3.8.1 Koleksi Nyamuk <i>A. maculatus</i> dan Isolasi Kelenjar Saliva..... | 24 |
| 3.8.2 Penyiapan Hewan Coba..... | 25 |
| 3.8.3 Preparasi Vaksin..... | 25 |
| 3.8.4 Vaksinasi dan Pengambilan Plasma Hewan Coba..... | 27 |
| 3.8.5 Preparasi <i>Plasmodium berghei</i> (Pembuatan Mencit Donor)..... | 27 |
| 3.8.6 Infeksi <i>Plasmodium berghei</i> | 28 |
| 3.8.7 Pengukuran Kadar IFN- γ dengan Metode ELISA..... | 29 |
| 3.9 Alur Penelitian | 30 |

| | |
|---|----|
| 3.10 Penyajian Data | 31 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 32 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 32 |
| 4.1.1 Isolasi Kelenjar Saliva <i>A. maculatus</i> | 32 |
| 4.1.2 Preparasi Vaksin dan Vaksinasi | 32 |
| 4.1.3 Pengambilan Plasma dan Infeksi Hewan Coba dengan <i>Plasmodium berghei</i> | 33 |
| 4.1.4 Infeksi hewan coba dengan <i>Plasmodium berghei</i> | 33 |
| 4.1.5 Kadar IFN- γ | 33 |
| 4.2 Pembahasan | 36 |
| 4.2.1 Isolasi Kelenjar Saliva <i>A. maculatus</i> | 36 |
| 4.2.2 Preparasi Vaksin | 38 |
| 4.2.3 Vaksinasi dan Pengambilan Plasma Hewan Coba | 39 |
| 4.2.4 Preparasi <i>Plasmodium berghei</i> (Pembuatan Mencit Donor) dan Infeksi <i>Plasmodium berghei</i> | 42 |
| 4.2.5 Kadar IFN- γ | 43 |
| BAB 5. PENUTUP | 47 |
| 5.1 Kesimpulan | 47 |
| 5.2 Saran | 47 |
| DAFTAR PUSTAKA | 48 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 2.1 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> | 6 |
| Gambar 2.2 <i>Transmission Blocking Vaccine</i> (TBV) | 12 |
| Gambar 2.3. Letak anatomis kelenjar saliva nyamuk | 17 |
| Gambar 2.4. Struktur kelenjar saliva <i>Anopheles</i> betina | 18 |
| Gambar 4.1 Kelenjar saliva <i>Anopheles maculatus</i> | 32 |
| Gambar 4.2 Diagram Perubahan kadar IFN- γ dari kelompok supernatan, pellet dan kontrol..... | 36 |
| Gambar 4.3 Kelenjar saliva <i>Anopheles</i> betina | 37 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 4.1 Hasil pengambilan Plasma darah mencit | 33 |
| Tabel 4.2 Kadar IFN- γ dari kelompok supernatan, pellet dan kontrol pada setiap pengambilan plasma | 36 |

