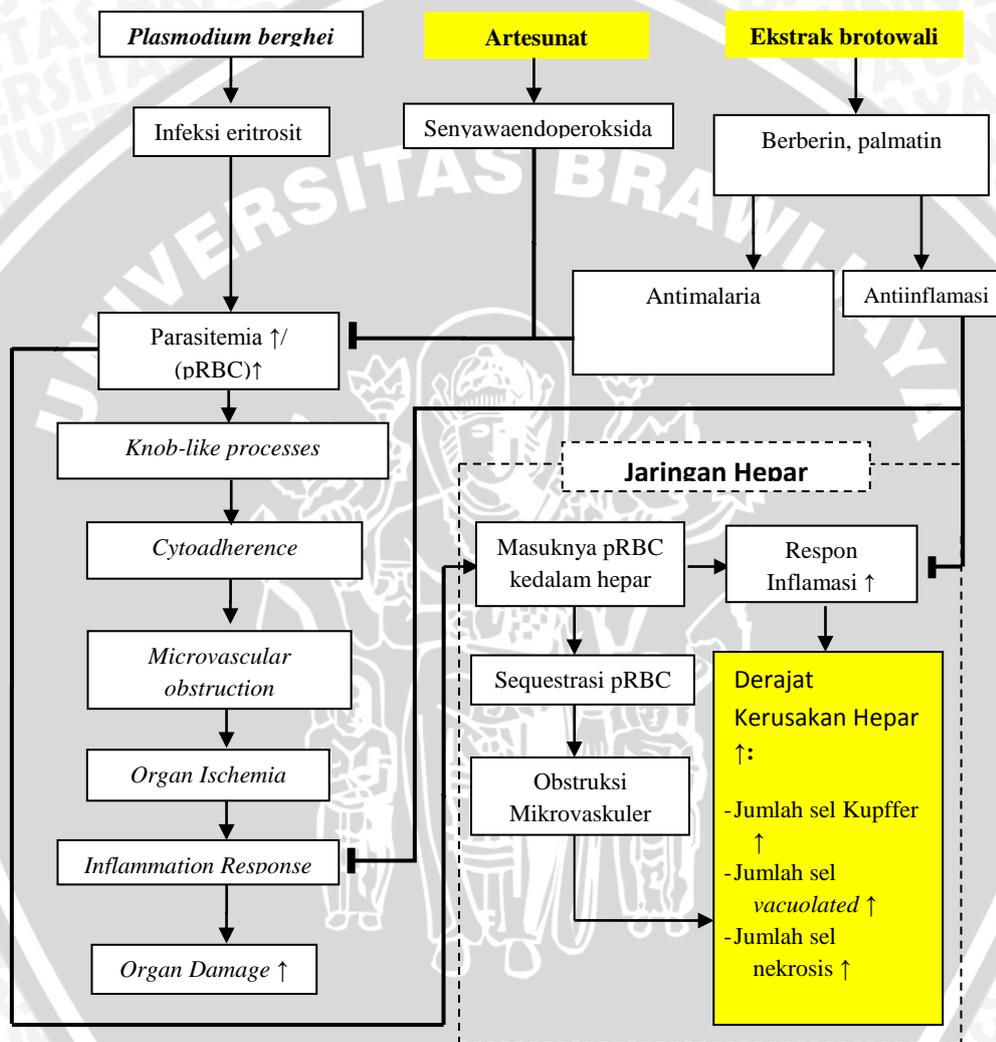


BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan:

- Menyebabkan
- | Menghambat
- - - - Perubahan di dalam organ hepar
- Variabel yang diteliti



Keterangan :

Plasmodium berghei yang diinokulasikan kedalam tubuh mencit galur C57BL/6J akan berkembang biak secara aseksual. Setelah dilakukan inokulasi *P. berghei* secara intraperitoneal, merozoit yang ada di darah mencit donor akan menginfeksi sel darah merah mencit C57BL/6J. Merozoit tersebut selanjutnya akan berkembang biak dalam sel darah merah dan melanjutkan siklus hidup plasmodium.

Masuknya parasit pada sel darah merah menyebabkan perubahan pada permukaan *parasitized Red Blood Cell* (pRBC) yang menyebabkan formasi *knob processes* 12-15 jam setelah invasi, yang mana akan membantu pelekatan antara endotelium dengan pRBC atau disebut juga peristiwa *cytoadherence*. Selanjutnya, eritrosit (baik yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi) akan mengalami penurunan deformabilitas yang menurunkan kemampuannya untuk melewati kapiler dan venula, serta memperpendek masa hidupnya. Pada saat yang sama, eritrosit yang terinfeksi akan mengalami perlekatan dengan eritrosit yang tidak terinfeksi (untuk membentuk *rosette*) dan juga akan mengalami perlekatan dengan eritrosit lain yang terinfeksi (*autoaglutinasi*). Semua keadaan diatas menyebabkan terjadinya sequestrasi eritrosit yang mengandung parasit matur pada berbagai organ vital termasuk hepar, sehingga menyebabkan penurunan aliran darah pada mikrovaskuler beberapa organ vital serta gangguan metabolisme. Kondisi tersebut disebut dengan kondisi iskemia. Kondisi iskemia tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan respon inflamasi dan peningkatan ikatan molekul adhesif pada sel eritrosit yang terinfeksi sehingga akan memperberat derajat penyakit dan kerusakan organ.

Penyakit malaria seringkali disertai dengan kerusakan organ hepar. Eritrosit yang terinfeksi parasit / pRBC yang ada di aliran darah akan masuk ke dalam hepar. *Parasitized Red Blood Cell* akan menginduksi aktivitas sel-sel

radang sehingga terjadi respon inflamasi. Respon inflamasi yang hebat akan mengakibatkan kerusakan hepar. Selain itu, pRBC yang masuk ke organ hepar juga dapat melakukan sequestrasi karena peran dari *knob-like processe*. Sekuestrasi pRBC dapat menyebabkan obstruksi mikrovaskuler yang akan berakibat pada iskemia dan kerusakan organ hepar. Kerusakan organ hepar yang bisa terjadi meliputi peningkatan sel kupffer, peningkatan *vacuolated cell*, dan peningkatan sel nekrosis di hepar.

Senyawa endoperoksida yang terkandung dalam artesunat memiliki efek antimalaria. Efek artesunat tersebut menyebabkan penurunan derajat parasitemia / pRBC sehingga ekspresi *knob-like processes* akan menurun. Penurunan tersebut mengakibatkan tidak terjadinya *cytoadherence*, *microvascular obstruction*, *organ ischemia*, *inflammation response*, dan *organ damage*.

Brotowali (*Tinospora crispa*), dengan berbagai bahan aktif yang dikandungnya, seperti berberin, palmatin dan tinokrisposid diketahui memiliki aktivitas antimalaria dan antiinflamasi. Batang brotowali sebagai antimalaria, dapat menurunkan derajat parasitemia / pRBC sehingga ekspresi *knob-like processes* akan menurun. Penurunan tersebut mengakibatkan tidak terjadinya *cytoadherence*, *microvascular obstruction*, *organ ischemia*, *inflammation response*, dan *organ damage*. Efek Brotowali sebagai antiinflamasi dapat mengakibatkan penurunan respon inflamasi di dalam tubuh dan juga di dalam organ hepar sehingga kerusakan organ tidak akan terjadi.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terlihat adanya kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat

2. Terapi artesunat injeksi dapat menurunkan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
3. Terapi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispera*(L) Miers) dapat menurunkan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
4. Terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispera*(L) Miers) pada beberapa dosis dan artesunat injeksi dapat menurunkan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
5. Terapi kombinasi artesunat injeksi dan ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispera* (L) Miers) lebih efektif dalam menurunkan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat dibandingkan dengan terapi artesunat injeksi atau ekstrak batang brotowali saja.

