EFEK PAPARAN PROFILIN *Toxoplasma gondii* TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID SERUM PADA TIKUS *Rattus norvegicus STRAIN WISTAR* (STUDI HUBUNGAN INFEKSI PARASIT *Toxoplasma gondii* DENGAN OBESITAS)

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

Novel Yourdhan Rehandhika

145070101111032

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

repository.ub.ac.id

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

DAFTAR ISI

Judul i

Halaman Pengesahan ii

Pernyataan Keaslian Tulisan iii

Kata Pengantar iv

Abstrak vi

Abstract vii

Daftar Isi viii

Daftar Gambar x

Daftar Tabel xi

Daftar Lampiran xiii

Daftar Singkatan xiv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 4

1.3 Tujuan Penelitian 5

1.4 Manfaat Penelitian 6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas 7

2.2 Malondialdehid (MDA) 16

2.3 Toksoplasmosis 18

2.4 *Toxoplasma gondii dan O*besitas 27

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep 30

3.2 Hipotesis Penelitian 31

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....32

4.2 Populasi dan Sampel.....32

4.3 Identifikasi Penelitian 33

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian 33

4.5 Instrumen Penelitian 34

4.6 Prosedur Penelitian 35

4.7 Pembagian Kelompok.....36

4.8 Analisis Data 36

4.9 Kelaikan Etik 37

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian 38

5.2 Analisis Data 42

BAB 6 PEMBAHASAN 56

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan 61

7.2 Saran.....61

DAFTAR PUSTAKA.....62

LAMPIRAN 68

repository.ub.ac.id

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Hidup *Toxoplasma gondii* (CDC, 2013).....20

Gambar 2.2 Profilin *Toxoplasma gondii* Berikatan Dengan TLR-11.....28

Gambar 4.1 Prosedur Penelitian 35

Gambar 5.1 Grafik Rerata Delta Berat Badan Tikus.....40

Gambar 5.2 Grafik Rerata Delta MDA Tikus 41

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Daftar Gen Penyebab Obesitas Pada Manusia dan Hewan 12

Tabel 2.2 Klasifikasi Berat Badan Berlebih dan Obesitas Berdasarkan IMT serta Lingkar Perut menurut Kriteria Asia Pasifik (Inoue dan Zimmet, 2000).....14

Tabel 2.3 Klasifikasi IMT Berdasarkan Depkes RI (1994) 15

Tabel 4.1 Pembagian Kelompok Tikus.....36

Tabel 5.1 Deskripsi Delta Berat Badan Tikus.....39

Tabel 5.2 Deskripsi Kadar MDA Tikus.....41

Tabel 5.3 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok A.....43

Tabel 5.4 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok A 43

Tabel 5.5 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok B.....44

Tabel 5.6 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok B 44

Tabel 5.7 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok C.....45

Tabel 5.8 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok C.....45

Tabel 5.9 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok D.....46

Tabel 5.10 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok D.....46

Tabel 5.11 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok K (-).....47

Tabel 5.12 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok A.....47

Tabel 5.13 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok A 48

Tabel 5.14 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok A 48

Tabel 5.15 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok B.....49

Tabel 5.16 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok B 50

Tabel 5.17 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok B 50

Tabel 5.18 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok C.....51

Tabel 5.19 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok C 51

Tabel 5.20 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok C 52

Tabel 5.21 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok D.....52

Tabel 5.22 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok D 53

Tabel 5.23 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok D 53

Tabel 5.24 Ringkasan Hasil Uji Komparasi Delta Berat Badan 54

Tabel 5.25 Ringkasan Hasil Uji Komparasi Kadar MDA 54

Tabel 5.26 Ringkasan Hasil Uji Korelasi 55

repository.ub.ac.id

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik 68

Lampiran 1 Uji Normalitas..... 69

Lampiran 3 Tes Numerik Berpasangan Sebelum dan Sesudah Perlakuan 70

Lampiran 4 Uji Komparasi Kruskal Wallis..... 71

Lampiran 5 Foto Penelitian 72

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

DAFTAR SINGKATAN

ASI	: Air Susu Ibu
BMI	: *Body Mass Index*
CSF	: *Cerebro Spinal Fluid*
DNA	: *Deoxyribonucleic Acid*
ELISA	: *Enzyme-Linked Immunoasorbent Assay*
HDL	: *High Density Lipoprotein*
IgG	: Imunoglobulin G
IL-6	: Interleukin-6
IL-12	: Interleukin-12
IMT	: Indeks Massa Tubuh
MCR-4	: *Melanocortin Receptor*-4
MDA	: Malondialdehid
Myd88	: *Myeloid Differentiation* 88
NADPH	: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*
PCR	: *Polymerase Chain Reaction*
RBP4	: *Retinol Binding Protein 4*
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: *Reactive Oxygen Species*
TBARS	: *Thiobarbituric Acid Reactive Substance*
T.gondii	: *Toxoplasma gondii*
Th1	: *T-Helper* 1
TLRs	: *Toll Like Receptors*

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

TLR5 : *Toll Like Receptor* 5

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

WAT : *White Adipose Tissue*

WHO : *World Health Organization*

α-MSH : *α-Melanocyte-Stimulating Hormone*

repository.ub.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

EFEK PAPARAN PROFILIN *Toxoplasma gondii* TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID SERUM PADA TIKUS *Rattus norvegicus STRAIN WISTAR* (STUDI HUBUNGAN INFEKSI PARASIT *Toxoplasma gondii* DENGAN OBESITAS)

Oleh:
Novel Yourdhan Rehandhika
NIM. 145070101111032

Telah diuji pada
Hari : Jumat
Tanggal: 25 Januari 2019
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med., Sp.A(K)
NIP. 197307262005011008

Pembimbing I/Penguji-II

dr. Agustin Iskandar, MKes, Sp.PK
NIP. 197308171999032001

Pembimbing II/Penguji-III

dr. Dearikha Karina Mayashinta, M.Biomed
NIP : 2012018812042001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

Dr. Tri Wahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Novel Yourdhan Rehandhika

NIM : 145070101111032

Program Studi : Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan orang lain yang saya akui sebagai tulisan saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 20 Januari 2019

Yang membuat pernyataan,

METERAI TEMPEL 44CBCAFF433014128 6000 ENAM RIBU RUPIAH

(Novel Yourdhan Rehandhika)

NIM. 145070101111032

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah penulis ucapkan atas rahmat Allah Tuhan Yang Maha Esa, karena Tugas Akhir ini dapat selesai atas izin Allah dan tanpa Allah penulis hanyalah jasad yang tidak dapat meraih apapun. Tugas Akhir dengan judul "Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* terhadap Kadar Malondialdehid Serum Pada Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* (Studi Hubungan Infeksi Parasit *Toxoplasma gondii* Dengan Obesitas)*".*

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih dan sangat bersyukur dengan hadirnya:

1. dr. Agustin Iskandar, Sp.PK selaku pembimbing pertama yang dari awal selalu membimbing dari hati dan senantiasa membantu meringankan kesulitan-kesulitan yang dihadapi penulis dari pembuatan judul hingga selesainya Tugas Akhir ini.
2. dr. Dearikha Karina Mayashinta, M.Biomed selaku pembimbing kedua yang dengan ketulusan dan perhatian beliau penulis sering termotivasi disaat semangat sedang turun dan tak jarang pula sangat sigap dalam memberikan revisi-revisi serta keikhlasan beliau dalam menyediakan setiap detik hanya untuk konsultasi.
3. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med., Sp.A(K) sebagai penguji yang telah memberi masukan, saran, dan nasihat serta bimbingan ujian yang sangat baik sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan baik.
4. dr. Tri Wahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membimbing penulis yang semula dari fase cuti

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

hingga kini bisa lulus Program Studi Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan untuk terus mengenyam pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang selalu siap sedia, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
7. Para analis dan petugas administrasi di laboratorium Farmakologi Fakultas kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Para analis dan petugas administrasi di laboratorium Parasit Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang dengan sangat sabarnya menghadapi dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Keluargaku satu-satunya, orangtuaku, Bapak Suwita dan Ibu Umi Winandarianti, kakak penulis Vibran Gigih Realitasana, dan adik penulis Azbara Aurel Satriawinata, terima kasih atas dukungan serta doa-doanya.
10. Seluruh teman, sejawat, sahabat sepenanggungan, serta pihak-pihak yang benar-benar sangat membantu namun penulis rahasiakan.

Terima kasih semuanya atas dukungannya selama ini.

Sebagai penutup, penulis ingin mengingatkan terutama untuk diri penulis sendiri bahwa: "***Diatas langit masih ada langit dan dibawah tanah adalah tempat pemberhentian selanjutnya, Insyaallah".***

Malang, 28 Januari 2019

Penulis

repository.ub.ac.id

ABSTRAK

Rehandhika, Novel Yourdhan, 2019. **Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* terhadap Kadar Malondialdehid Serum Pada Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* (Studi Hubungan Infeksi Parasit *Toxoplasma gondii* Dengan Obesitas).** Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK. (2) dr. Dearikha Karina Mayashinta, M.Biomed.

Obesitas adalah penyakit tidak menular yang sudah meluas di dunia. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan obesitas dengan inflamasi. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan adanya hubungan infeksi *Toxoplasma gondii* sebagai penyebab obesitas melalui molekul profilin. Pada individu obes terjadi disfungsi adiposit sehingga menyebabkan keadaan stres oksidatif yang kadarnya dapat diukur dengan biomarker Malondialdehid (MDA). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek paparan profilin *Toxoplasma gondii* terhadap kadar MDA serum pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *true experimental-posttest only control group design* dengan 1 kelompok kontrol dan 12 kelompok perlakuan. Dari hasil penelitian tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara dosis profilin maupun berat badan dengan kadar MDA. Perbedaan berat badan tikus sebelum dan sesudah penelitian didapatkan hasil yang signifikan. Namun, tidak didapatkan perbedaan kadar MDA yang signifikan pada seluruh kelompok. Perbedaan dosis profilin juga tidak memberikan hasil yang signifikan pada semua kelompok. Kesimpulan penelitian ini adalah paparan profilin *Toxoplasma gondii* tidak meningkatkan kadar MDA.

Kata kunci: MDA, obesitas, profilin, *Toxoplasma gondii*.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

ABSTRACT

Rehandhika, Novel Yourdhan, 2019. **The Effect of *Toxoplasma gondii's* Profilin Exposure on Serum Malondialdehyde Level in *Rattus norvegicus* Wistar Strain (Study of Relation between Parasite Infection of *Toxoplasma gondii* With Obesity).** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK. (2) dr. Dearikha Karina Mayashinta, M.Biomed.

Obesity is a non-communicable disease that is widespread around the world. Previous research showed an association of obesity with inflammation. Previous research has also shown a correlation between *Toxoplasma gondii* infection as a cause of obesity through profilin molecules. In obese individuals, adipocyte dysfunction causes oxidative stress which can be measured by biomarkers of Malondialdehyde (MDA). The purpose of this study was to determine the effect of *Toxoplasma gondii's* profilin exposure on serum MDA levels in *Rattus norvegicus* Wistar Strain rat. This study was an experimental study with a true experimental-posttest only control group design with 1 control group and 12 treatment groups. From the results of the study there was no significant relationship between profilin's dose and body weight with MDA levels. Differences in rat's body weight before and after the study found significant results. However, there was no significant difference of MDA levels in all groups. Differences in the dose of profilin also did not provide significant results in all groups. The conclusion of this study was that *Toxoplasma gondii's* profilin exposure did not increase MDA levels.

Keywords: MDA, obesity, profilin, *Toxoplasma gondii*.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas adalah akumulasi lemak dalam tubuh manusia melebihi jumlah yang dibutuhkan sehingga terjadi penambahan berat badan (Stefanou, 2009). Indikator yang digunakan untuk mengukur obesitas adalah Indeks Masa Tubuh (*Body Mass Index*/BMI), yang dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram (kg) dengan tinggi badan dalam meter persegi (m^2). Nilai normal BMI adalah 18,5 sampai 24,9 kg/m^2, *overweight* dengan BMI 25 sampai 29,9 kg/m^2, obesitas dengan nilai BMI lebih besar dari atau sama dengan 30 kg/m^2 (Weisell, 2002). Data ilmiah menunjukkan bahwa obesitas berkaitan dengan meningkatnya kejadian hipertensi, penyakit Kardiovaskular, Diabetes Mellitus Tipe ll, serta penyakit kronis lainnya (Stefanou, 2009).

Data pada tahun 2016 menunjukkan bahwa obesitas telah meningkat hampir 3 kali lipat dari tahun 1975. Pada orang dewasa yang berusia diatas 18 tahun, 39% dari mereka termasuk *overweight* dan 13%nya termasuk obesitas (WHO, 2017). Sedangkan di Indonesia angka obesitas juga mengalami peningkatan. Data Riskesdas tahun 2013, prevalensi obesitas pada laki-laki sebanyak 19,7%, lebih tinggi dari tahun 2010 yang hanya sebesar 7,8% saja. Sedangkan prevalensi obesitas pada wanita sebanyak 32,9%, lebih tinggi dari tahun 2010 yaitu sebesar 15,5% (Riskesdas, 2013).

Obesitas dapat berakibat munculnya penyakit-penyakit yang mematikan, termasuk diabetes, penyakit jantung, *stroke*, dan beberapa tipe kanker tertentu.

Obesitas dapat disebabkan oleh beberapa hal antara lain faktor genetik, makan berlebih, lingkungan, dan efek samping obat (*Centers of Disease Control and Prevention*, 2017). Belakangan ini ditemukan hubungan antara obesitas dengan penyakit infeksi. Konsep mengenai obesitas yang dipicu oleh penyakit infeksi pertama kali disampaikan oleh Lyson pada tahun 1982 namun hanya mendapat sedikit sorotan. Beberapa penyakit infeksi berperan dalam mengubah proses regulasi keseimbangan energi di hipotalamus, sedangkan yang lainnya meningkatkan adipogenesis melalui mekanisme inflamasi (Dhurandar dan Keith, 2014).

Prevalensi penyakit infeksi di negara berkembang masih cukup tinggi. Disebutkan terdapat hubungan antara infeksi dengan obesitas (Desruisseaux *et al.,* 2007 dalam Sudjari *et al.,* 2015). Beberapa studi menduga obesitas dipicu oleh keberadaan inflamasi kronik yang mana hal itu kemungkinan merupakan respons infeksi tertentu. Hal ini mengarah pada dugaan adanya hubungan sebab akibat antara infeksi dengan obesitas. Iskandar *et al.,* (2017) melakukan penelitian untuk mengetahui kadar chemerin dan *Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein* (AFABP) pada individu obes dengan Imunoglobulin-G (IgG) *Toxoplasma gondii (T. gondii)* positif dan negatif, menemukan bahwa kadar AFABP lebih tinggi pada individu obes dengan IgG *T. gondii* positif. Hal ini menunjukkan keadaan inflamasi yang lebih kronis pada individu dengan IgG *T*. *gondii* positif, termasuk pada sel adiposit.

Toksoplasmosis adalah infeksi yang disebabkan oleh protozoa *T. gondii*, yaitu parasit yang dapat menginfeksi manusia dan hewan peliharaan (Ryan dan Ray, 2004). Kucing berperan penting dalam penyebaran toksoplasmosis karena berperan sebagai inang definitif yang mengeluarkan ookista ke lingkungan. Berbagai macam unggas dan mamalia, termasuk manusia berperan sebagai inang

perantara dari parasit ini, yang kemudian dapat menyebabkan infeksi sistemik. Setelah beberapa minggu pasca paparan, infeksi parasit ini menyebabkan gejala seperti flu ringan atau bahkan tanpa gejala sama sekali. Infeksi parasit ini jarang menyebabkan gejala pada orang yang sehat, namun bisa menyebabkan penyakit kronis pada penderita dengan kondisi imunokompromi dan juga bisa menyebabkan kelainan kongenital pada fetus dalam kandungan (Jones *et al.,* 2007).

Beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan antara infeksi *T. gondii* dengan fungsi jaringan adiposit. *T. gondii* memiliki molekul profilin yang merupakan molekul protein pada membran *T. gondii*. Profilin pada membran *T. gondii* merangsang ekspresi *Interleukin*-12 (IL-12) dan *Myeloid Differentiation* 88 (MyD88) melalui reseptor permukaan *Toll-like Receptor*-11 (TLR-11) (Yarovinsky *et al.,* 2005; Fanny *et al.,* 2005). Penelitian yang dilakukan oleh Sudjari *et al.* (2015) mengatakan bahwa paparan profilin *T. gondii* menyebabkan peningkatan IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) pada lemak subkutan memicu terjadinya disfungsi adiposit dan sindroma metabolik.

Obesitas dapat memicu keadaan stres oksidatif dikarenakan ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Jaringan adiposit selain berperan sebagai tempat penyimpanan energi juga berperan sebagai organ endokrin yang mengeluarkan protein-protein diantaranya adalah leptin, IL-6, TNF-α,TNF-β, dan lainnya yang masing-masing bertanggung jawab dalam patofisiologi stres oksidatif serta sindrom metabolik (Susantiningsih, 2015). Adiposit dan preadiposit diidentifikasi sebagai sumber sitokin proinflamasi, termasuk TNF-α, IL-1, dan IL-6. Sitokin-sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. Oleh karena itu, peningkatan

konsentrasi sitokin ini dapat meningkatkan stres oksidatif. TNF-α juga meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di adiposit. (Rahmawati A, 2014).

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa genotoksik endogen yang diinduksi secara radikal oleh peroksidasi lipid (Niedernhofer, 2003). MDA ini adalah senyawa yang paling banyak digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid (Mehdi dan El-Yassin, 2013). Ketika banyak lemak jenuh terakumulasi dalam tubuh, enzim peroksidase akan mendegradasi lemak jenuh tersebut dan akan menghasilkan MDA sebagai produk akhirnya (Pryor, 2012). MDA adalah biomarker/indikator yang poten untuk stres oksidatif (Nielsen, 1997; Koltas, 2006).

Sebelum penelitian ini, Ekaputri (2016) telah melakukan penelitian pengaruh paparan profilin *T. gondii* pada kultur adiposit untuk mengetahui kadar MDA. Pengukuran kadar MDA dilakukan secara manual menggunakan *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS) *assay* dan pada penelitiannya disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan pada hewan coba.

Berdasarkan latar belakang tersebut, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA pada hewan coba (tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA pada tikus R*attus norvegicus Strain Wistar*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* dengan diet normal.
2. Mengetahui kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* yang diberi paparan profilin *T. gondii* dosis 15, 30, dan 45 mcg/mL serta diet normal.
3. Mengetahui kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* yang diberi paparan profilin *T. gondii* dosis 15, 30, dan 45 mcg/mL serta diet hiperkalori.
4. Menganalisa efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar.*
5. Menganalisa efek paparan profilin *T. gondii* terhadap Berat Badan tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar.*
6. Menganalisa efek dosis profilin *T. gondii* pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar.*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Memberi pengetahuan mengenai obesitas yang diinduksi oleh infeksi *T. gondii* dengan mengukur kadar MDA serta menjadi acuan untuk pengembangan ilmu kedokteran bagian parasitologi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pengetahuan pada masyarakat agar berhati-hati terhadap obesitas yang disebabkan oleh infeksi *T. gondii.*

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi

Obesitas adalah kondisi kelebihan lemak baik di seluruh tubuh atau terlokalisasi pada bagian tertentu. Indikator yang mudah digunakan dan handal untuk mengukur lemak tubuh adalah Indeks Masa Tubuh (IMT). IMT adalah hasil penghitungan berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan tinggi badan pangkat dua (dalam meter). Nilai diatas 25 adalah abnormal. Orang dengan nilai 25-30 termasuk dalam kategori kelebihan berat badan (*overweight*) dan mereka yang nilainya lebih dari 30 termasuk dalam kategori obesitas (Weisell, 2002).

Obesitas adalah kelebihan lemak dalam tubuh, yang umumnya ditimbun dalam jaringan subkutan (bawah kulit), sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organnya. Obesitas merupakan suatu kondisi inflamasi kronik tingkat rendah terutama pada *White Adipose Tissue* (WAT) (Susantiningsih, 2015).

2.1.2 Etiologi

Obesitas berkaitan dengan ke-tidak seimbangan antara asupan dan pengeluaran energi. Namun, penelitian yang lebih baru menyatakan bahwa faktor genetik, fisiologis, dan perilaku juga berperan penting. Obesitas timbul akibat asupan energi yang melebihi pengeluarannya. Energi yang berlebih tersebut dapat berdampak pada meningkatnya ukuran dan jumlah adiposit, lalu akan disimpan

sebagai lemak sehingga berat badan akan bertambah. Hal ini diperparah dengan penurunan aktivitas fisik dan pengaturan makanan yang tidak baik. Gaya hidup tidak aktif inilah yang dapat dikatakan sebagai penyebab utama obesitas. Aktifitas fisik dan latihan fisik teratur dapat meningkatkan massa otot dan mengurangi massa lemak tubuh, sedangkan aktivitas fisik yang tidak adekuat dapat menyebabkan pengurangan massa otot dan peningkatan adipositas (Bray, 2004).

Konsekuensi lingkungan, sosial, dan psikologis berkaitan dengan obesitas yang menjadi pemicu perilaku makan yang abnormal dan memiliki efek buruk pada kualitas hidup. Faktor lingkungan sangatlah besar. Meningkatnya prevalensi obesitas di negara maju seiring dengan berlimpahnya makanan berenergi tinggi (terutama makanan berlemak) dan juga gaya hidup tidak aktif. Orang yang mengalami stres cenderung untuk makan berlebih guna mengurangi stres yang dialami. Hal ini sebagai salah satu contoh peran faktor psikologis (Prim *et al.,* 2005).

Gen dapat berperan dalam obesitas dengan menyebabkan kelainan (1) pengeluaran energi dan penyimpanan lemak dan (2) satu atau lebih jaras yang mengatur pusat makan. Gen-gen yang terlibat dalam obesitas antara lain: (a) mutasi reseptor leptin, (b) defisiensi leptin kongenital dan (c) mutasi *Melanocortin Receptor*-4 (MCR-4) (Walley *et al.,* 2009).

Bruce-Keller *et al.,* (2009) mengungkapkan bahwa kelainan neurogenik berkaitan dengan obesitas, yakni lesi di ventromedial dan abnormalitas neurotransmitter pada hipotalamus dapat menyebabkan binatang makan berlebihan. Pada penderita obes umumnya dijumpai abnormalitas neurotrasmitter saja yakni peningkatan oreksigenik, seperti neuropeptida Y (NPY), dan penurunan

anoreksigenik, seperti leptin dan *α-Melanocyte-Stimulating Hormone* (α-MSH) pada hipotalamus.

Dari segi hormonal terdapat leptin, insulin, kortisol, dan peptida usus. Leptin adalah sitokin yang menyerupai polipeptida yang dihasilkan oleh adiposit yang bekerja melalui aktifasi reseptor hipotalamus. Injeksi leptin akan mengakibatkan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi. Insulin adalah anabolik hormon, insulin diketahui berhubungan langsung dalam penyimpanan dan penggunaan energi pada sel adiposa. Kortisol adalah glukokortikoid bekerja dalam mobilisasi asam lemak yang tersimpan pada trigiserida, hepatic glukoneogenesis, dan proteolisis. Peptida usus seperti ghrelin, peptida YY, dan kolesistokinin yang dibuat di usus halus dan memberi sinyal ke otak secara langsung ke pusat pengaturan hipotalamus dan/atau melalui nervus vagus (Oswal *et al.,* 2010; Gallagher *et al.,* 2010).

Faktor metabolit juga berperan dalam obesitas. Metabolit, termasuk glukosa, dapat mempengaruhi nafsu makan, yang mengakibatkan hipoglikemi yang akan menyebabkan rasa lapar. Akan tetapi, glukosa bukanlah pengatur utama nafsu makan (Bjorntorp, 1997).

Mikroorganisme baik yang bersifat patogen ataupun simbiosis juga dapat mempengaruhi metabolisme lemak dalam tubuh. Konsep mengenai obesitas yang dipicu oleh penyakit infeksi pertama kali disampaikan oleh Lyson pada tahun 1982 namun hanya mendapat sedikit sorotan. Pada hewan, setidaknya 8 infeksi virus dan 1 prion memiliki hubungan kausal dengan obesitas dalam beberapa penelitian. Beberapa infeksi mengubah proses regulasi keseimbangan energi di hipotalamus, sedangkan yang lainnya meningkatkan adipogenesis melalui mekanisme inflamasi mengingat obesitas disebabkan oleh inflamasi (Dhurandar dan Keith, 2014).

Sedangkan pada manusia, SMAM-1, sebuah adenovirus unggas, dan adenovirus-36 (Ad-36) telah ditunjuk sebagai agen penginduksi obesitas. Backhed *et al.* (2004) melaporkan bahwa flora normal usus meregulasi penyimpanan lemak. Pada penelitian Ley *et al.* (2005) didapatkan korelasi antara perubahan komposisi normal flora dengan kejadian obesitas.

Faktor terakhir penyebab obesitas adalah karena dampak/sindroma dari penyakit lain. Penyakit-penyakit yang dapat menyebabkan obesitas adalah *hypogonadism, cushing syndrome, hypothyroidism, insulinoma, craniopharyngio-ma*, dan gangguan lain pada hipotalamus (Flier *et al.,* 2005).

2.1.3 Epidemologi

Laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014 menyebutkan sekitar 1,9 miliar dewasa (>18 tahun) mengalami *overweight* dan lebih dari 600 juta orang dewasa menderita obesitas di dunia. Secara keseluruhan, 13% populasi penduduk dewasa di dunia (11% pria dan 15% wanita) menderita obesitas. WHO juga memperkirakan 41 juta anak dibawah usia 5 tahun mengalami *overweight* atau obesitas. Awalnya dianggap sebagai masalah bagi negara berpenghasilan tinggi, sekarang angka obesitas juga meningkat pada negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, khususnya daerah urban. Di Afrika, sebanyak 10,6 juta anak mengalami *overweight*, hampir dua kali lipat dari 5,4 juta pada tahun 1990. Pada 2014, hampir setengah dari anak dibawah 5 tahun yang *overweight* atau obesitas tinggal di Asia.

Di Indonesia, angka obesitas terus meningkat. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, prevalensi penduduk laki-laki dewasa (>18 tahun) obesitas sebanyak 19,7 persen, lebih tinggi dari tahun 2007 (13,9%) dan tahun 2010 (7,8%), sedangkan prevalensi obesitas perempuan

dewasa (>18 tahun) 32,9 persen, naik 18,1 persen dari tahun 2007 (13,9%) dan naik 17,5 persen dari tahun 2010 (15,5%) (Riskesdas, 2013).

2.1.4 Patogenesis

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang terkait dengan morbiditas, mortalitas, dan keterbatasan fungsional, tetapi memiliki pilihan yang terbatas untuk mengintervensinya. Patofisiologi obesitas yang paling sederhana untuk dapat diterima sebagian besar peneliti maupun penderita adalah ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dengan jumlah energi yang dikeluarkan untuk beraktivitas. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer yaitu jaringan adiposa, usus dan jaringan otot (Woods dan D'Alessio, 2008)

Flier *et al.* (2005) menyebutkan bahwa beberapa gen juga menyebabkan obesitas, baik yang menyebabkan obesitas pada manusia maupun pada hewan, akan dijelaskan secara singkat dalam tabel 2.1.

Tabel 2.1 Daftar Gen Penyebab Obesitas Pada Manusia dan Hewan

Gen	Produk gen	Mekanisme	Pada manusia	Pada hewan
MC4R	Reseptor tipe 4 untuk MSH	Mutasi mencegah penerimaan sinyal kenyang dari MSH	Ya	Tidak
AgRP (agouti-related peptide)	Neuropeptida yang diekspresikan di hipothalamus	Ekspresi berlebih menghambat sinyal melalui MC4R	Tidak	Ya
Lemak	Karboksipeptidase-E	Mutasi mencegah sintesa neuropeptida, mungkin MSH	Tidak	Ya
Tub	Protein hipotalamus	Disfungsi hipotalamus	Tidak	Ya
TrkB	Reseptor neurotropin	Hiperfagia karena defek hipotalamus	Ya	Ya

Peningkatan jumlah makan yang dialami pada penderita obes mungkin juga dikarenakan abnormalitas dari pengaturan rasa kenyang. Beberapa hal yang terkait dalam pengaturan rasa kenyang tersebut adalah sinyal hormonal. Beberapa sinyal hormonal tersebut antara lain: insulin, kortisol dan peptida usus, seperti: ghrelin, peptida YY dan kolesistokinin, yang bekerja secara langsung pusat kontrol hipotalamus maupun melalui nervus vagus. Tidak hanya hormonal, metabolit seperti glukosa juga berperan dalam mengatur rasa lapar, misalnya ketika hipoglikemia individu akan merasa lapar (Oswal *et al.,* 2010).

Sel adiposa juga terlibat dalam patogenesis obesitas. Ini dikarenakan sel tersebut juga berfungsi sebagai sel endokrin yang melepaskan beberapa molekul berkaitan dengan obesitas, seperti adiponektin, resistin, dan *Retinol Binding Protein 4* (RBP4). Kadar adinopektin diketahui menurun pada penderita obesitas sedangkan kadar resistin dan RBP4 meningkat. Faktor-faktor tersebut menyebabkan gangguan homeostasis lemak, sensitivitas insulin, kontrol gula darah dan koagulasi (Flier *et al.,* 2005).

Keterlibatan jaringan adiposa dengan modulator dan mediator dari respon imun didokumentasikan dengan baik pada infeksi tertentu dalam obesitas. Cousin *et al.,* 1999 menunjukkan bahwa preadiposit berfungsi seperti makrofag dan memiliki fagositosis dan mikrobisida aktivitas. Adiposit juga berpartisipasi dalam respon imun. Leptin, hormon adiposit terlibat dalam regulasi berat badan, juga meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel-T serta merangsang produksi sitokin. Selain modulasi leptin, adiposit sendiri mensekresikan berbagai sitokin. Dengan interaksi antara respon imun dan jaringan adiposa maka pada akhirnya akan menjelaskan mekanisme antara keduanya terhadap infeksi tertentu yang mengakibatkan kondisi obes. Misalnya, *macrophage colony-stimulating factor* yang mempromosikan produksi makrofag, juga disekresi oleh adiposit dan ketika diekspresikan in vivo, menginduksi hiperplasia jaringan adiposa secara signifikan (Dhurandhar, 2014).

Terakhir, yang terlibat dalam patogenesis obesitas adalah beberapa penyakit berikut: (1) *Sindroma Cushing*: obesitas mungkin diasosiasikan dengan peningkatan reaktivasi lokal kortisol di lemak oleh *11ß-hydroxysteroid dehydrogenase* 1, enzim yang mengaktivasi kortison menjadi kortisol. (2) Hipotiroid: Peningkatan berat badan pada penderita ini dikarenakan *myxedema*. Ini akan menyebabkan penderita berpenampilan seperti penderita obes. (3) *Insulinoma*: penambahan berat badan dikarenakan makan berlebih dikarenakan gejala takut hipoglikemi. Peningkatan kadar insulin menyebabkan penyimpanan energi menjadi lemak. (4) *Craniopharyngioma*, penurunan hormon pertumbuhan menyebabkan berkurangnya aktivitas lipolisis (Flier *et al.,* 2005).

2.1.5 Diagnosis

Indeks Massa Tubuh (IMT) tidak mengukur lemak tubuh secara langsung, tapi hasil riset telah menunjukan bahwa IMT berkorelasi dengan pengukuran lemak tubuh secara langsung dengan menggunakan rumus (CDC, 2011):

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (meter)}2}$$

Kemudian hasilnya dapat dilihat dalam tabel 2.2 menurut kriteria Asia-Pasifik, sedangkan berdasar perhitungan lingkar perut WHO menganjurkan sebaiknya diukur di pertengahan pada batas bawah iga sampai krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada akhir ekspirasi dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm. Pasien diminta untuk tidak menahan perutnya, kemudian hasilnya dapat dilihat dalam tabel 2.2.

Tabel 2.2 Klasifikasi Berat Badan Berlebih dan Obesitas Berdasarkan IMT serta Lingkar Perut menurut Kriteria Asia Pasifik (Inoue dan Zimmet, 2000)

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)	Lingkar Perut / Resiko Komorbiditas	
		< 90cm (pria) < 80cm (wanita)	≥ 90cm (pria) ≥ 80cm (wanita)
Underweight	< 18,5	Rendah (namun beresiko pada masalah klinis lain)	Sedang
Normal	18,5 – 22,9	Sedang	Meningkat
Overweight	≥23		
Beresiko Obes I Obes II	23 – 24,9 25 – 29,9 ≥30	Meningkat Moderat Berat	Moderat Berat Meningkat

Tabel 2.3 Klasifikasi IMT Berdasarkan Depkes RI (1994)

	Kategori	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	< 17,0
	Kekurangan berat badan tingkat ringan	17,0 – 18,4
Normal		18,5 – 25,0
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	25,1 – 27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	> 27,0

2.1.6 Penatalaksanaan Obesitas

a. Modifikasi gaya hidup

Diawali dengan mengendalikan kebiasaan makan yakni ngemil dan makan bukan karena lapar melainkan ingin menikmati makanan. Diiringi dengan meningkatkan aktifitas fisik pada kegiatan sehari-hari. Meluangkan waktu berolahraga secara teratur sehingga pengeluaran kalori akan meningkat dan jaringan lemak akan dioksidasi (Soegondo, 2009).

b. Terapi diet

Diet rendah kalori dapat dilakukan dengan mengurangi nasi dan makanan berlemak, serta mengonsumsi makanan yang cukup memberikan rasa kenyang tetapi tidak menggemukkan karena jumlah kalori sedikit, misalnya dengan menu yang mengandung serat tinggi seperti sayur dan buah yang tidak terlalu manis (Soegondo, 2009).

c. Farmakoterapi

Farmakoterapi merupakan salah satu komponen penting dalam program manajemen berat badan. *Sirbutramine* dan Orlistat merupakan obat-obatan penurun berat badan yang telah disetujui untuk penggunaan jangka panjang. *Sirbutramine* ditambah diet rendah kalori dan aktifitas fisik efektif menurunkan berat badan dan

mempertahankannya. Orlistat menghambat absorpsi lemak sebanyak 30 persen. Dengan pemberian Orlistat, dibutuhkan penggantian vitamin larut lemak karena terjadi malabsorpsi parsial (Soegondo, 2009).

2.2 Malondialdehid (MDA)

2.2.1 Definisi

Perhatian dunia medis pada peran kerusakan oksidatif sebagai penyebab dari berbagai macam penyakit menjadikan pengukuran peroksidasi lipid penting. MDA merupakan satu dari beberapa molekul dengan berat jenis rendah yang terbentuk dari dekomposisi primer dan sekunder peroksidasi lipid (Kehrer, 2008).

MDA adalah hasil peroksidasi lipid dari asam lemak jenuh. Tingkat peroksidasi lipid dapat diestimasi dari kadar MDA dalam jaringan (Davey *et al.,* 2005). Degradasi dari asam lemak jenuh yang memproduksi MDA ini dilakukan oleh enzim peroksidase (Pryor, 2012).

MDA merupakan komposisi reaktif dari aldehid. MDA merupakan salah satu dari *reactive electrophile species* yang menyebabkan stres oksidatif pada sel (Farmer dan Davoine, 2007). Produksi dari MDA digunakan sebagai biomarker untuk mengukur level stres oksidatif pada makhluk hidup (Del Rio *et al.,* 2005).

Koltas *et al.* (2006) mengasumsikan bahwa MDA yang muncul dari proses peroksidasi lipid merupakan indikator stres oksidatif pada sel dan jaringan. Lipid peroksidase adalah derifat enzim dari asam lemak jenuh lemah yang diproduksi sebagai hasil dari dekomposisi lemak kompleks.

2.2.2 Hubungan MDA Dengan Obesitas

Disfungsi adiposit dan jaringan adiposa merupakan defek primer dalam obesitas dan menjadi penghubung obesitas dengan beberapa masalah

kesehatan. Mayoritas pasien dengan obesitas memiliki fungsi jaringan adiposa yang terganggu akibat interaksi genetik dan faktor lingkungan lainnya yang berujung pada sel adiposit yang hipertrofi, hipoksia, berbagai macam stres, dan proses inflamasi pada jaringan adiposa (Blüher, 2009). Hipertrofi adiposit yang terjadi secara berlebihan berakhir pada disfungsi adiposit (Bays *et al.,* 2006). Disfungsi adiposit akan menginduksi terjadinya stres oksidatif (Furukawa *et al.,* 2004). MDA dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya stres oksidatif (Del Rio *et al.,* 2005).

Pada penelitian Ozata *et al.* (2002) menemukan adanya asosiasi antara MDA dan kadar glukosa darah, serta ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara marker status oksidatif dengan BMI. Kadar MDA darah pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2 secara signifikan lebih tinggi daripada pasien kontrol yang tidak menderita diabetes pada usia yang sama (Peerapatdit dan Sriratanasathavorn, 2010).

2.2.3 Hubungan MDA Dengan Infeksi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii memiliki profilin-*like* protein yang akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang (Plattner *et al.,* 2008). Proflin *T. gondii* akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang dan memicu peningkatan inflamatori sitokin seperti IL-6 dan IL-12 yang merupakan petanda awal terjadinya disfungsi adiposit pada individu obesitas (Iskandar *et al.,* 2011). Disfungsi adiposit akan menginduksi terjadinya stres oksidatif (Furukawa *et al.,* 2004). MDA dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya stres oksidatf (DelRio *et al.,* 2005).

Pada penelitian yang dilakukan Elsheikha *et al.* (2009) pada 260 pendonor darah, kadar MDA plasma secara signifikan lebih tinggi pada pendonor darah dengan seropositif *T. gondii*.

Kadar MDA secara signifikan meningkat pada pasien dengan seropositif *Toxoplasma* (IgG seropositif tanpa gejala klinis). Salah satu alasan utama tingginya kadar MDA adalah menurunnya aktifitas pertahanan tubuh yang melindungi jaringan dari kerusakan radikal bebas (Yazar *et al.,* 2003).

2.3 Toksoplasmosis

2.3.1 Definisi

Toksoplasmosis merupakan penyakit zoonosis, yakni penyakit pada hewan yang dapat ditularkan ke manusia. Penyakit ini disebabkan oleh protozoa *T. gondii*, biasanya ditularkan dari kucing atau anjing tetapi penyakit ini juga dapat menyerang hewan lain seperti babi, sapi, domba, dan hewan peliharaan lainnya (Hiswani, 2005). *T. gondii* diklasifikasikan sebagai berikut menurut Dubey (2010):

Domain : *Eukaryota*

Kingdom : *Chromalveolata*

Filum : *Apicomplexa*

Kelas : *Conoidasida*

Ordo : *Eucoccidiorida*

Famili : *Sarcocystidae*

Genus : *Toxoplasma*

Spesies : *Toxoplasma gondii*

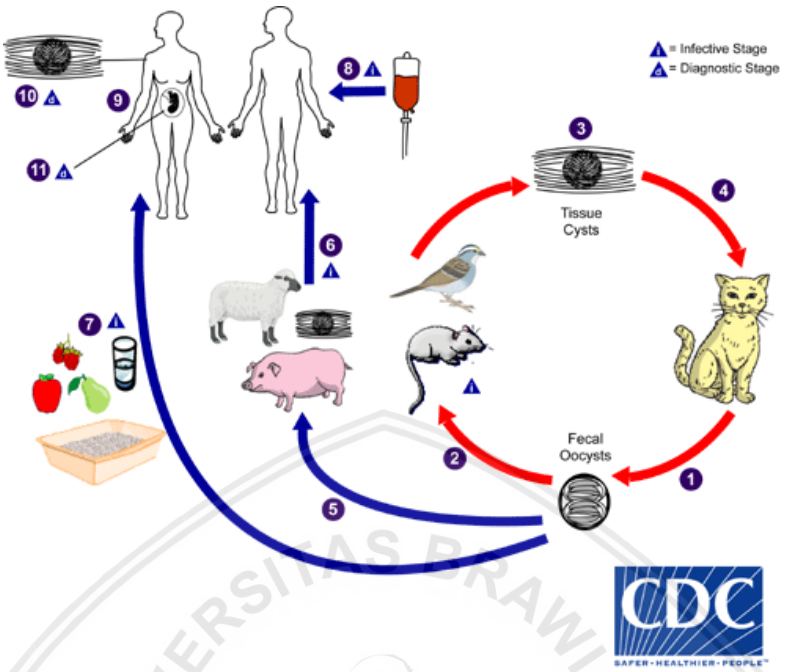
2.3.2 Epidemologi

Toksoplasmosis merupakan penyakit yang telah tersebar luas di seluruh dunia. Tingkat seroprevalensi yang diukur melalui tingkat IgG terhadap *T. gondii* berbeda-beda di seluruh dunia, ditemukan sebanyak 6,7% di Korea, 12,3% di Cina, 23,9% terdapat di Nigeria, 46% di Tanzania, dan sebanyak 47% di Prancis

(Furtado *et al.,* 2011). Menurut Sitepu (2011) prevalensi toksoplasmosis di Jakarta sebesar 61,6%, Bandung 74,5%, Surabaya 55,5%, Yogyakarta 55,4%, Denpasar 23,0%, dan Semarang 44,0%.

2.3.3 Etiologi dan Siklus Hidup

Toxoplasma gondii adalah sebuah parasit koksidia intraseluler yang menginfeksi burung dan mamalia. Terdapat dua tahap dalam siklus hidup dari *T. gondii.* Pada tahap non-seksual, kista jaringan yang terdapat bradizoit atau ookista yang berspora termakan oleh inang intermediet (manusia, tikus, domba, babi, atau burung). Kista lalu dengan cepat dicerna oleh sekresi dari lambung yang asam dengan pH rendah. Bradizoit atau sporozoit lalu menjadi terlepas dari kista, lalu memasuki epitel pada usus halus, dan berubah menjadi takizoit yang membelah secara cepat. Takizoit akan menginfeksi dan bereplikasi pada semua sel mamalia kecuali pada sel darah merah. *T. gondii* akan terus menerus bereplikasi di dalam sel inang sampai mencapai titik maksimum lalu sel akan pecah, melepaskan parasit-parasit yang telah bereplikasi dengan banyak untuk menginfeksi sel-sel yang lainnya (Afonso, 2006).



Gambar 2.1 Siklus Hidup *Toxoplasma gondii* (CDC, 2013).
Keterangan: Ookista yang keluar bersama kotoran kucing yang terinfeksi toksoplasma akan mengalami sporulasi dan berisi sporozoit yang infektif. Kemudian akan menginfeksi intermediet inang apabila tertelan kembali oleh kucing, tikus ataupun burung. Jika tertelan manusia, dinding ookista akan hancur sehingga sporozoit bebas. Sporozoit ini akan menembus ileum dan mengikuti aliran darah.

Pada tahap seksual yakni pada kucing sebagai inang definitif dimulai dengan termakannya jaringan kista yang berisi bradizoit dan memuncak dengan terproduksinya sel-sel gamet. Perpaduan dari sel-sel gamet akan memproduksi zigot yang akan berkembang lalu disekresikan melalui feses menjadi ookista yang belum tersporulasi. Setelah dua sampai tiga hari terkena udara pada suhu ruangan, ookista akan bersporulasi dan memproduksi delapan sporozoit. Sporozoit inilah yang akan termakan oleh inang intermediet, contohnya adalah manusia yang membersihkan kotoran kucing yang telah mengering lalu sporozoit akan terhirup oleh manusia. Pada inang intermediet *T. gondii* menyelesaikan siklus hidupnya lalu menginfeksi inang (Afonso, 2006).

2.3.4 Morfologi

Toxoplasma gondii memiliki 3 bentuk yakni takizoit, bradizoit, dan ookista. Takizoit memiliki bentuk oval menyerupai bulan sabit dengan ujung yang runcing dan ujung yang lain agak membulat berukuran 2-4 x 4-7 µm, bradizoit memiliki ukuran 10-100 µm, dan ukuran ookista adalah 10-12 µm, dengan bentuk lonjong. Sedangkan untuk jaringan kista sendiri memiliki ukuran diameter 10-100 µm dan di dalamnya terdapat ribuan *T. gondii* yang berdiam diri pada jaringan inang seperti pada sistem syaraf pusat dan otot rangka maupun otot jantung, selama inang masih hidup (Hiswani, 2005).

2.3.5 Cara Penularan

Terdapat beberapa cara penularan dari *T. gondii* yakni dapat melalui oral, transfusi darah atau transplantasi organ, dan melalui transplasenta. Hewan dapat terinfeksi pula dengan cara memakan hewan lainnya yang telah terinfeksi, memakan atau terkena kontak secara langsung dengan kotoran dari kucing yang terinfeksi, atau melalui jalur transplasenta dari ibu ke anak. Pada manusia, kucing merupakan sumber utama dari infeksi toksoplasmosis (Dubremetz, 2007).

Jalur oral diduga menjadi sumber utama cara penularan *T. gondii* ini. Penularan dapat terjadi dengan cara termakannya ookista yang berasal dari tanah, makanan, dan air minum yang terkontaminasi. Manusia dapat pula terinfeksi melalui termakannya bradizoit yang terdapat pada daging yang dimasak dengan tidak matang (Afonso, 2006).

Pada jalur penularan melalui transfusi darah ataupun transplantasi organ, *T. gondii* dapat berpindah dari donor yang secara positif terjangkit toksoplasmosis kepada resipien yang sehat seperti melalui donor organ jantung, paru-paru, ginjal, hati, atau pankreas. Para petugas laboratorium pun dapat terinfeksi apabila

terkena dengan jarum yang terkontaminasi atau peralatan pecah belah ataupun organ yang terinfeksi (Afonso, 2006).

Pada jalur transplasenta, rata-rata ada sebanyak sepertiga dari semua ibu hamil yang terinfeksi dengan *T. gondii* selama kehamilannya akan menginfeksi janinnya dengan toksoplasmosis ini. Faktor yang dipercayai paling mempengaruhi yakni umur kehamilan pada saat terinfeksi (Afonso, 2006).

2.3.6 Patogenesis

Toxoplasma gondii dapat menginfeksi anak maupun orang dewasa melalui termakannya makanan yang mengandung kista atau ookista yang berasal dari kucing yang terinfeksi akut. Ookista juga dapat berpindah dari makanan yang satu ke makanan yang lainnya melalui lalat dan kecoa. Pada saat inang terinfeksi baik melalui jaringan kista yang berisi bradizoit atau melalui ookista yang berisi sporozoit, *T. gondii* akan terlepas dari kista yang melindunginya karena proses pencernaan pada lambung lalu *T. gondii* akan memasuki lamina propria usus halus dan memulai pembelahan diri menjadi takizoit. Bradizoit memiliki kemampuan untuk bertahan terhadap enzim pepsin sehingga bradizoit menginfeksi melalui jalur gastrointestinal (Barragan, 2003).

Di dalam enterosit usus, parasit ini akan mengalami perubahan morfologis, yang akan menghasilkan takizoit yang invasif. Takizoit ini akan menginduksi respon IgA yang spesifik terhadap infeksi parasit. Setelah melewati jalur gastrointestinal takizoit akan tersebar luas ke berbagai organ tubuh, yakni jaringan limfe, otot rangka, otot jantung, retina, plasenta, dan sistem syaraf pusat dalam hitungan beberapa jam setelah menginfeksi inang. Pada tempat-tempat khusus itulah parasit akan menginfeksi berbagai macam tipe sel inang dan bereplikasi dengan cepat. Takizoit pada sel inang bereplikasi dengan cepat dan menyebabkan

rupturnya sel inang yang akan menginduksi respon inflamasi mononuklear secara intens, takizoit akan terus bereplikasi dan menginfeksi sel-sel di sekitarnya menyebabkan kematian sel yang masif, sampai pada saat imunitas tubuh telah terbentuk. Setelah kurang lebih 3 minggu *T. gondii* menginfeksi inang, maka akan terbentuk imunitas pada sistem imun tubuh inang, takizoit yang telah bereplikasi dalam tubuh inang akan mulai menghilang dari organ tubuh dan memasuki tahap istirahat dalam bentuk bradizoit yang akan menetap di dalam jaringan kista. Jaringan-jaringan kista ini akan memasuki otot rangka, otak, dan otot jantung selama seumur hidup inang (Barragan, 2003).

2.3.7 Respons Imun Inang

Toksoplasmosis akan membangkitkan serangkaian respon imun pelindung pada inang yang imunokompeten *T. gondii* akan memasuki sistem tubuh inang pada mukosa usus dan menyebabkan respon imun mukosal yakni diproduksinya IgA antigen-spesifik sekretori, sehingga pada ibu yang menyusui dapat ditemukan IgA yang meningkat pada Air Susu Ibu (ASI) (Ajzenberg *et al.,* 2004).

Di dalam tubuh inang, *T. gondii* dengan cepat akan menginduksi serum antibodi IgM dan IgG yang dapat terdeteksi. Pada bayi yang terinfeksi secara kongenital dapat terjadi *monoclonal gammopathy* IgG dan meningkatnya IgM pada serum. Antibodi IgM akan menjadi yang paling pertama untuk diproduksi dalam respon infeksi toksoplasmosis. Antibodi IgM ini akan muncul pada individu dalam minggu pertama atau kedua infeksi. Antibodi IgM akan terproduksi naik untuk waktu sementara lalu menghilang, beberapa bulan setelah infeksi titer dari antibodi IgM akan turun dari tingkat yang akan terdeteksi. Antibodi IgG akan terproduksi oleh tubuh beberapa minggu setelah infeksi dan menyediakan perlindungan jangka panjang. Tingkat antibodi IgG akan meningkat ketika infeksi aktif, lalu akan

stabil setelah infeksi toksoplasmosis menghilang dan parasit menjadi inaktif. Setelah seseorang terekspos oleh *T. gondii* maka seumur hidupnya akan tetap terjaga tingkat antibodi IgGnya (Ajzenberg *et al.,* 2004).

2.3.8 Diagnosis

Sering kali *T. gondii* menginfeksi manusia tanpa menimbulkan gejala yang berarti. Ini disebabkan oleh kekebalan dan imunitas manusia yang berbeda-beda. Manifestasi klinis yang disebabkan oleh *T. gondii* juga sangatlah tidak spesifik dan tidak dapat dipakai sebagai acuan untuk mendiagnosis (Montoya, 2005). Toksoplasmosis sendiri memiliki beberapa diagnosis banding yakni *mononukleosis infeksiosa, tuberculosis, criptococcosis, tularemia, brucellosis, syphilis, cysticercosis,* dan *histoplasmosis* (Afonso, 2006).

Diagnosis banding yang sangat banyak dan luas memerlukan pemeriksaan penunjang yang dapat menunjang diagnosis yang tepat untuk *T. gondii* yakni dapat melalui pengulturan dan pengisolasian mikroorganisme *T. gondii* dari darah atau cairan tubuh, tes serologi guna mendeteksi imunoglobulin yang spesifik terhadap *T. gondii*, deteksi asam nukleat spesifik dengan menggunakan *probes Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (Nascimento, 2008).

Deteksi *anti-Toxoplasma* antibodi dengan melalui tes serologi yaitu *Enzyme-Linked Immunoasorbent Assay* (ELISA) paling sering digunakan karena tingkat sensitifitas dan spesifitasnya yang tinggi, hasil yang dapat dengan cepat didapatkan, dan dengan biaya yang termasuk rendah. Adanya infeksi baru dari *T. gondii* dapat dikonfirmasi melalui deteksi serokonversi dari antibodi IgM dan IgG, atau profil serologi *Toxoplasma* menggunakan tes serodiagnostik pada sampel serum penderita (Nascimento, 2008).

Ketika seseorang terinfeksi *T. gondii*, IgM anti-*T. gondii* meningkat setelah beberapa hari sampai 1 minggu dan menghilang umumnya setelah 3 sampai 5 bulan. IgG anti-*T. gondii* baru mulai terdeteksi 1 sampai 2 minggu, mencapai puncaknya setelah 4 bulan, untuk selanjutnya menurun cukup rendah, namun tetap positif seumur hidup orang tersebut. IgM yang positif menandakan infeksi akut *T. gondii*, sedangkan IgG yang positif menandakan infeksi yang kronis maupun laten (Ajzenberg *et al.,* 2009).

Toxoplasma gondii dapat diisolasi menggunakan metode inokulasi hewan laboratorium dan kultur jaringan pasien dengan sekresi, ekskresi, cairan tubuh, pengambilan jaringan melalui biopsi, dan jaringan lesi makroskopik yang diambil dari pasien post mortem. Spesimen tersebut tidak hanya digunakan untuk isolasi saja melainkan dapat dipakai untuk mendeteksi DNA *T. gondii* secara mikroskopis menggunakan teknik PCR. Studi terbaru, menunjukkan bahwa monopleks dan multipleks PCR dapat secara spesifik mengindentifikasi *T. gondii* dari biopsi jaringan, cairan serebrospinal atau cairan vitreus pasien dengan uveiteis, darah janin dan amnion (Nascimento, 2008).

Rapid diagnose dapat dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopik hapusan lesi. Setelah pengeringan selama 10-30 menit difiksasi menggunakan metil alkohol dan dicat menggunakan Giemsa. Akan terlihat penampakan *T. gondii* yang berbentuk seperti bulan sabit. Pada fase takizoit akan terlihat bulat atau oval. Mikroskop elektron juga dapat membantu diagnosis takizoit *T. gondii* biasanya terletak pada vakuola sedangkan jaringan kista biasanya bulat, kurang bersepta dan dinding kista akan terlihat pada *silver staining*. Fase bradizoit akan terlihat dengan jelas menggunakan pewarnaan *Periodic Acid Schiff* (PAS). Pewarnaan imunohistokimia pada parasit dengan *fluorescent* atau lainnya yang berlabel *T.*

gondii antisera juga dapat digunakan untuk membantu diagnosis (Bessieres, 2009).

Tes Sabin-Feldman *Dye* pertama kali dikemukakan pada tahun 1948. Tes ini mengukur total antibodi serum komplemen yang dapat mematikan takizoit dari *Toxoplasma*. Kemudian serum akan diencerkan melalui mikrotiter dan 50% takizoit akan mati pada *end point* pengenceran. Hasilnya dinyatakan dalam satuan internasional unit/ml relatif terhadap standar referensi serum oleh *National Institute of Biological Standards and Control*. Tes ini memiliki daya sensitifitas yang tinggi serta bersifat kuantitatif. Hasil dapat berkisar dari 2 -> 4000 iu/ml dengan kisaran normal 2-125 iu/ml. Tes *Dye* merupakan *gold standard* pada serologi *Toxoplasma*, namun kebutuhan akan takizoit yang hidup dan kultur hewan telah membatasi penggunaannya dan banyak beralih ke tes laboratorium yang lebih sederhana (Afonso, 2009).

2.3.9 Faktor Risiko

Pada pasien dengan defisiensi imunitas, pasien gangguan jiwa, dan ibu hamil merupakan individu-individu yang berisiko tinggi terkena toksoplasmosis. Hal ini disebabkan karena ketiga kategori pasien tersebut rentan terhadap invasi *T. gondii* dengan tidak disertai respon imunitas yang mencukupi untuk dapat mempertahankan diri (Thulliez, 2001; Montoya, 2004).

Afonso *et al.* (2007) melakukan studi epidemiologi yang menghasilkan beberapa faktor resiko terjangkit toksoplasmosis, yaitu: memiliki kucing, berada di dekat seropositif kucing di daerah pertanian, membersihkan kotak kotoran kucing, makan daging babi, daging kambing, domba, sapi, atau produk daging cincang mentah atau setengah matang, berkebun, memiliki riwayat kontak dengan tanah, makan sayuran mentah atau kotor atau buah-buahan, makan sayuran mentah di

luar rumah, pisau dapur yang jarang dicuci, memiliki kebersihan tangan yang buruk dan berpergian ke luar Eropa, Amerika Serikat, dan Kanada.

2.4 *Toxoplasma gondii* dan Obesitas

2.4.1 *Toxoplasma gondii* Meningkatkan Faktor Resiko Obesitas

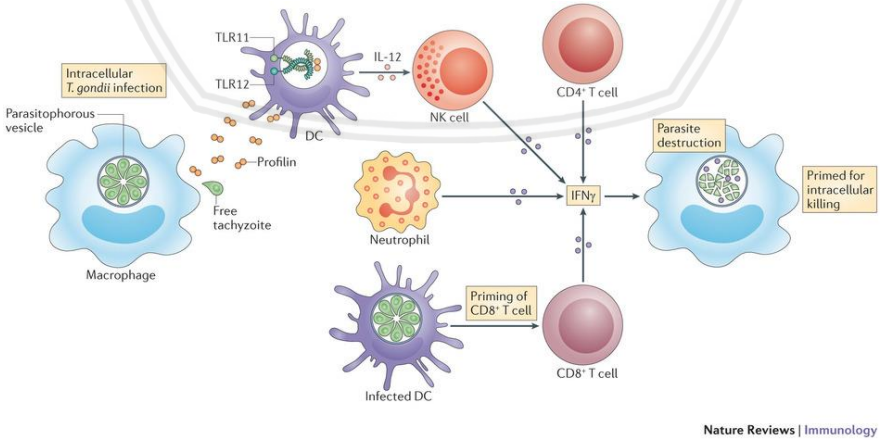
Penelitian oleh Reeves *et al.* (2013) kista otak oleh *T. gondii* memiliki kontribusi besar pada *amygdala* dan *nucleus accumbens*, dimana bagian tersebut mengendalikan perasaan takut, perilaku dan motivasi hidup yang diregulasi oleh *dopamine pathway*. Infeksi oleh *T.gondii* dapat menginterupsi ketersediaan enzim baik pelepasan, sintesis maupun pengeluaran antagonisnya sehingga terjadi perubahan perilaku pada model hewan. Salah satunya, menginduksi pola makan untuk kebutuhan hidup yang nantinya akan mempromosikan obesitas. *T. gondii* juga dapat mengganggu metabolisme lipid inang, secara spesifik takizoit mengakuisisi kolesterol inang melalui endositosis dan jalur *low densitiy lipoprotein*.

Toxoplasma gondii juga dapat menaikkan resiko obesitas melalui perubahan dalam jalur inflamasi. Sel T memainkan peran utama pada resistensi *T. gondii*. Pada penelitian Rocha *et al.* (2008) model tikus menunjukkan respon imun *T-Helper* 1 (Th1) untuk mempertahankan tahap bradizoit aktif dan dipertahankan sampai tubuh membentuk *long-lasting immunity*. Sebelumnya, obesitas telah dikatakan sebagai akibat dari inflamasi kronis. Dalam penelitian model tikus, kelompok tikus yang diinduksi diet obesitas mengandung lebih banyak set T dalam jaringan adiposa dibandingkan kelompok tikus kontrol. Dan pada kelompok diet terkontrol untuk menurunkan berat badan, terbukti menurunkan inflamasi pada jaringan adiposa. Inflamasi kronis juga dikaitkan dengan pengembangan resistensi insulin dan kelainan metabolik lainnya. Dengan

demikian, pro-inflamasi kronis yang disebabkan oleh infeksi *T. gondii* mungkin mengendap pada individu non-obes dan memperburuk inflamasi pada individu obesitas terkait dengan kenaikan berat badan. (Reeves *et al.,* 2013)

2.4.2 Profilin *Toxoplasma gondii* Terkait Obesitas

Peranan infeksi profilin dari parasit *T. gondii* dalam hubungannya dengan disfungsi adiposit belum banyak diketahui. *T. gondii* merupakan parasit patogen intraseluler yang memiliki kemampuan untuk menginfeksi semua sel berinti mamalia (Djurkoviæ-Djakoviæ dan Milenkoviæ, 2001). *T. gondii* memiliki molekul profilin yang berhubungan dengan infeksi pada sel inang melalui aktivasi TLRs. Penelitian yang dilakukan Sudjari *et al.* (2009) memperoleh hasil bahwa; (1) paparan profilin *T. gondii* pada kultur sel lemak subkutan dapat meningkatkan kadar IL-6 dan TNF-α serta menurunkan kadar TLR-11, dan (2) peningkatan kadar IL-6 dan TNF-α pada lemak subkutan mengindikasikan terjadinya adiposopati dan sindroma metabolik akibat infeksi profilin *T. gondii*.



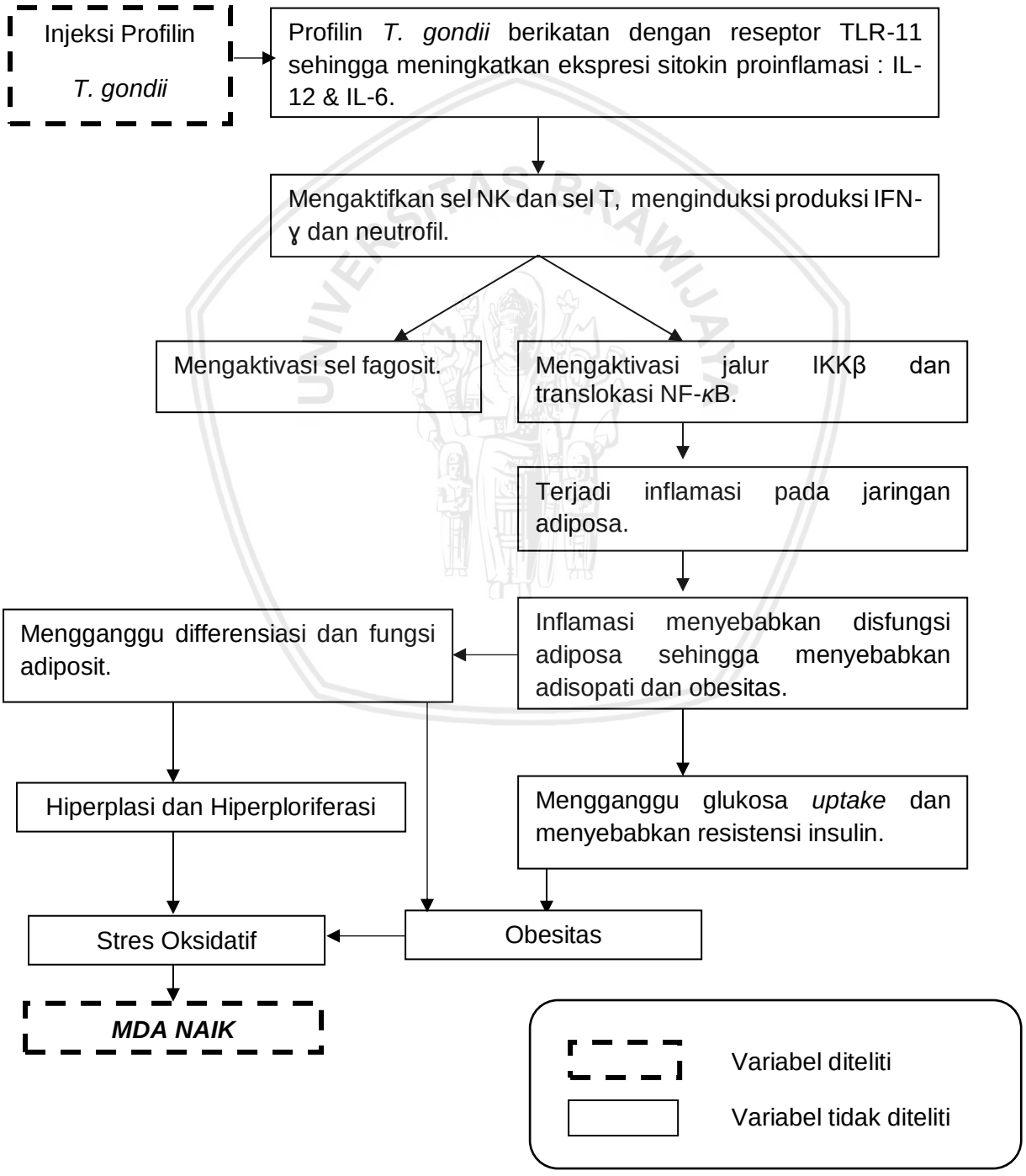
Gambar 2.2 Profilin *Toxoplasma gondii* Berikatan Dengan TLR-11
Keterangan: selanjutnya akan meningkatkan sitokin proinflamasi IL-12 lalu akan merangsang sel NK dan sel T untuk mensekresi sel fagositik dan sel inflamasi lainnya (Yarovinsky, 2014).

Adanya infeksi oleh *T. gondii* akan meningkatkan ekspresi profilin yang dibutuhkan untuk invasi parasit pada sel inang, termasuk sel lemak. Ikatan profilin-*like* protein dengan TLR-11 selanjutnya akan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi yang berakibat meningkatnya inflamasi pada adiposit sehingga timbul adipositopati dan obesitas. Pada penelitian yang dilakukan Iskandar *et al.* (2011), terdapat perbedaan kadar IL-12 yang bermakna antara individu obesitas dengan individu sehat. Hal ini dapat terjadi karena pada individu obesitas, terjadi peningkatan ekspresi adipositokin termasuk IL-12 sebagai sitokin proinflamasi. Hasil penelitian ini sejalan dengan peningkatan profilin yang bermakna pada individu obesitas. Adanya peningkatan ekspresi profilin akan meningkatkan ekspresi IL-12 sebagai akibat ikatan profilin dengan TLR-11 pada membran adiposit. Selanjutnya ikatan ini melalui MyD88-*pathway* akan merangsang ekspresi *inflamatory cytokine* termasuk IL-12. Namun, tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 yang bermakna antara individu obesitas dengan individu sehat. Hal ini diduga disebabkan karena IL-6 bukan satu-satunya sitokin yang meningkat pada obesitas. Terdapat sitokin lain seperti TNF-α yang juga meningkat.

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Disfungsi adiposit sebagai faktor resiko sindroma metabolik didasari oleh reaksi inflamasi yang dipicu oleh profilin *T. gondii*. Profilin *T. gondii* akan dikenali oleh TLR-11 lalu memicu pengeluaran sitokin inflamasi IL-12 dan IL-6. Hal ini menyebabkan inflamasi pada sel adiposit.

Inflamasi sel adiposit memicu proliferasi sel adiposit. Proliferasi terus menerus dari sel adiposit akan mengakibatkan hiperplasi dan hiperproliferasi adiposit. Adiposit yang hiperplasi dan hiperproliferasi akan menginduksi terjadinya stres oksidatif sehingga terjadi peningkatan MDA. Selain itu, adiposit yang hiperplasi dan hiperproliferasi mengalami disfungsi dan memacu stres oksidatif lebih lanjut sehingga peningkatan MDA menjadi lebih signifikan. Peningkatan stres oksidatif akan diikuti oleh peningkatan MDA sebagai indikator terjadinya stres oksidatif.

3.2 Hipotesis Penelitian

Paparan profilin *T. gondii* akan meningkatkan kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*. Terdapat inflamasi pada jaringan adiposa akibat proses inflamasi oleh infeksi profilin *T. gondii* yang akan berdampak timbulnya keadaan stres oksidatif yang ditandai dengan naiknya kadar MDA.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *true experimental-post test only control group design* yang bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan beberapa kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* dengan diet hiperkalori.

4.2 Populasi dan Sampel

Sebagai sampel penelitian digunakan 65 ekor *tikus Rattus norvegicus Strain Wistar* jantan berusia 3-5 bulan, berat antara 50-100 gram yang diadaptasikan selama 2 minggu di Laboratorium Parasit FKUB sebelum diberi perlakuan. Selanjutnya dilakukan skrining dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria inklusi:

a. Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* sehat
b. Jantan, umur 3-5 bulan
c. Berat antara 50-100 gram

Kriteria eksklusi:

a. Mati sebelum pembedahan
b. Terdapat cacat atau terluka parah karena berkelahi sebelum pembedahan
c. Infeksi sekunder

Penelitian ini menggunakan 13 perlakuan yang dijabarkan pada tabel 4.1. Menurut rumus Federer jumlah pengulangan yang diperlukan adalah:

$(p-1)(r-1) \geq 15$

(13-1)(r-1) ≥ 15

r ≥ 2.25

Maka jumlah pengulangan yang dibutuhkan untuk tiap kelompok perlakuan adalah minimal 3.

4.3 Identifikasi Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis profilin *T. gondii*.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar MDA pada Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*.

4.3.3 Definisi Operasional Variabel

1. Profilin *Toxoplasma gondii* diambil dari *host Escherichia coli* yang diimpor dari Adipogen Corp., San Diego, AS, pada tanggal 28 Maret 2017 dengan penyimpanan menggunakan *Blue Ice* -20°C, dalam larutan buffer fosfat.
2. Profilin *Toxoplasma gondii* diinjeksi secara intraperitoneal, diinjeksi dua kali dengan rentang waktu 11 minggu dan 4 hari antara injeksi pertama pada 30 Maret 2017 dan injeksi kedua pada tanggal 20 Juni 2017.
3. Pemeriksaan kadar MDA dilakukan pada minggu ke-15 dengan menggunakan kolorimetri QuantiChrom TBARS *Assay kit* MDA BioAssay (DTBA-100).

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada bulan Maret sampai Juli 2017.

4.5 Instrumen Penelitian

Alat-alat yang diperlukan dalam penelitian meliputi:

1. Alat/sarana untuk perlakuan pada tikus hewan coba: kandang, tempat minum, pakan, obat ketamin untuk anestesi.
2. Alat untuk perlakuan pada tikus: timbangan, sarung tangan, sarung tangan karet.
3. Alat untuk preparasi sampel darah: Spuit insulin 1 cc, tabung hematokrit, tabung serologi 3 ml, pipet otomatis, *blue tip*, *mikrotube*, *sentrifuge* 10-50 µL, label data.
4. Alat untuk memeriksa kadar MDA: Quantichrom TBARS Assay kit untuk MDA.

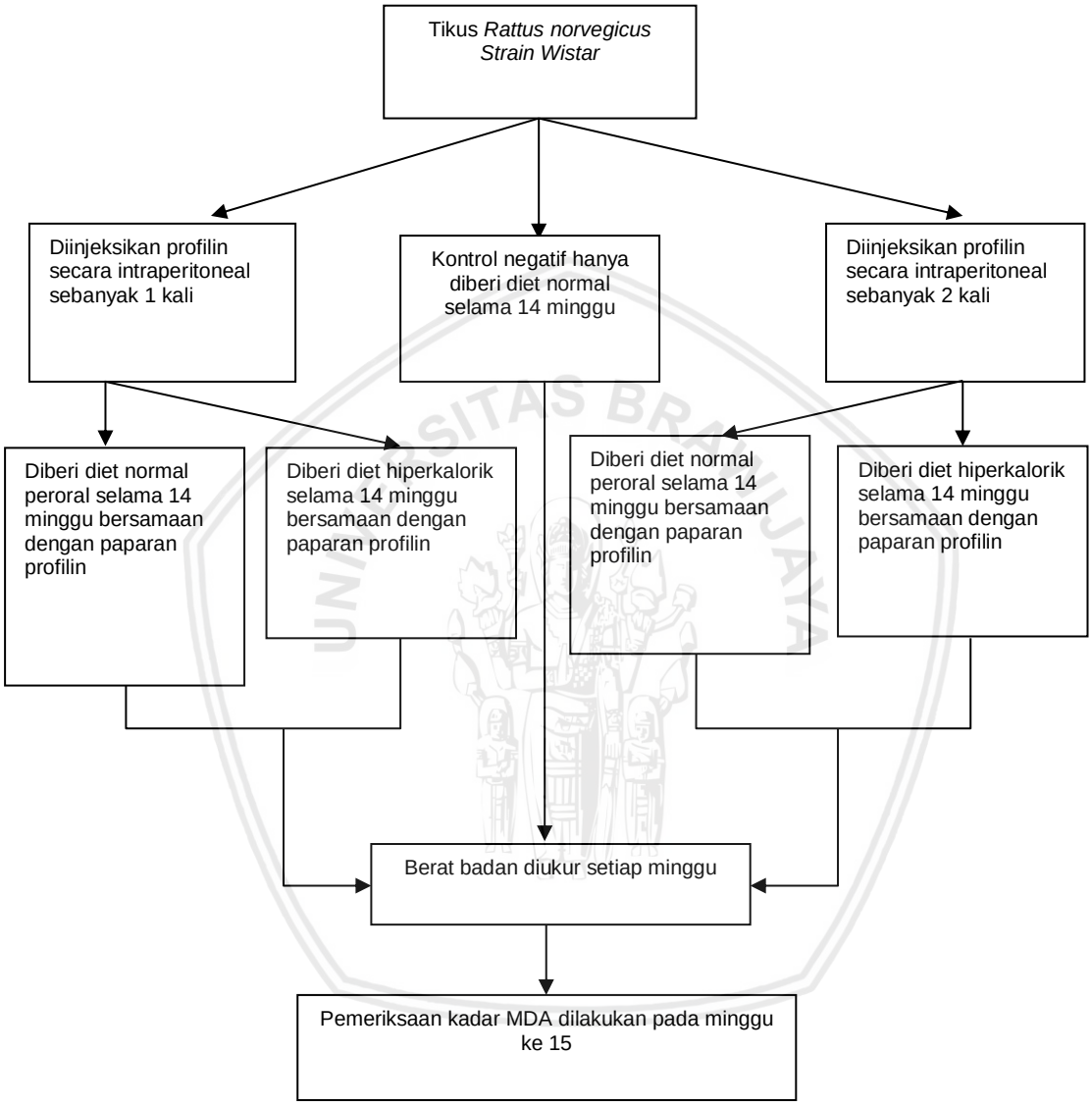
Bahan yang diperlukan dalam penelitian meliputi:

1. Bahan Pakan
2. Profilin *T. gondii*
3. Diet hiperkalori

   Berdasarkan Nascimento *et al.* (2006) diet peroral dengan pakan berisi telur bebek 30 gram, minyak babi 180 gram, pars 600 gram, tepung terigu 200 gram selama 14 minggu.
4. Sampel darah tikus

4.6 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini dimuat dalam gambar 4.1.



Gambar 4.1 Prosedur Penelitian

4.7 Pembagian Kelompok

Tabel 4.1 Pembagian Kelompok Tikus

Kelompok	Injeksi Profilin	Profilin *Toxoplasma gondii*	Diet Hiperkalori
K	-	-	-
A1	1x	15 µg/mL	-
A2	1x	30 µg/mL	-
A3	1x	45 µg/mL	-
B1	1x	15 µg/mL	+
B2	1x	30 µg/mL	+
B3	1x	45 µg/mL	+
C1	2x	15 µg/mL	-
C2	2x	30 µg/mL	-
C3	2x	45 µg/mL	-
D1	2x	15 µg/mL	+
D2	2x	30 µg/mL	+
D3	2x	45 µg/mL	+

Keterangan:
K = Kelompok kontrol negatif
A1-B3 = Kelompok yang diinjeksi profilin 1x
C1-D3 = Kelompok yang diinjeksi profilin 2x

4.8 Analisis Data

Data primer yang diperoleh dikumpulkan, dilakukan proses edit, dan dimasukkan ke dalam *file* komputer. Setelah melalui proses pemilahan, data akan dianalisis dengan proses sebagai berikut:

Analisis statistik dengan melakukan uji normalitas distribusi menurut kelompok perlakuan dengan uji *Saphiro Wilk,* distribusi data normal dilanjutkan dengan uji ANOVA, distribusi tidak normal dilanjutkan dengan analisis non-parametrik dengan uji *Kruskal Wallis* untuk melihat adanya perbedaan di antara kelompok perlakuan. Kemudian dilanjutkan dengan uji korelasi menggunakan uji *Pearson,* untuk distribusi normal, distribusi tidak normal menggunakan uji

Spearman untuk melihat *dose-respond* pada kelompok perlakuan. Nilai p bermakna apabila nilai p < α (0.05).

4.9 Kelaikan Etik

Penelitian ini sudah dinyatakan laik etik oleh komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan nomor surat 134/EC/KEKP/04/2017 yang dapat dilihat di bagian lampiran.

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

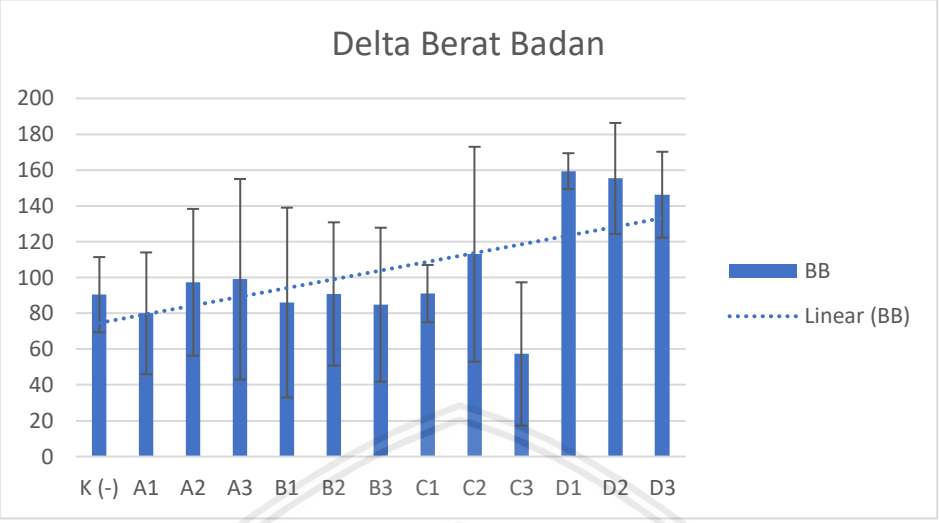
Penelitian efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* dilakukan selama 4 bulan, mulai Maret 2017 sampai Juli 2017. Pada minggu pertama setelah masa adaptasi tikus, yaitu pada tanggal 30 Maret 2017, dilakukan injeksi profilin pertama dengan 3 dosis; 15 µg/mL, 30 µg/mL, dan 45 µg/mL. Selanjutnya dilakukan injeksi profilin yang kedua pada tanggal 20 Juni 2017.

5.1.1 Data Delta Berat Badan

Tabel 5.1 Deskripsi Delta Berat Badan Tikus

Kelompok	Rerata	Std. Deviasi	Median	Minimum	Maksimum
K (-)	90.4	21.9	85.0	68.0	121.0
A1	68.5	34.1	70.5	25.0	108.0
A2	97.3	41.0	119.0	50.0	123.0
A3	99.0	56.3	131.0	34.0	132.0
B1	86.0	53.1	86.0	10.0	146.0
B2	90.8	40.6	111.0	41.0	133.0
B3	84.8	43.9	84.0	30.0	130.0
C1	91.0	16.5	100.0	72.0	101.0
C2	113.2	60.9	125.0	15.0	183.0
C3	57.3	40.8	63.0	14.0	95.0
D1	159.4	10.6	164.0	144.0	169.0
D2	155.3	31.3	153.5	120.0	194.0
D3	146.2	24.5	147.0	108.0	174.0

Keterangan:
Semua kelompok mengalami kenaikan berat badan.
Kelompok A1: Diet normal + 1x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok A2: Diet normal + 1x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok A3: Diet normal + 1x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok B1: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok B2: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok B3: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok C1: Diet normal + 2x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok C2: Diet normal + 2x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok C3: Diet normal + 2x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok D1: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok D2: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok D3: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 45µg/mL



Gambar 5.1 Grafik Rerata Delta Berat Badan Tikus

Dari tabel 5.1 dan gambar 5.1 dapat dilihat bahwa semua perlakuan mengalami peningkatan berat badan. Kelompok D1, kelompok dengan diet hiperkalori dan 2x injeksi profilin 15µg/mL, memiliki rerata delta berat badan yang tertinggi dari kelompok-kelompok lainnya. Dan pada kelompok C3, kelompok dengan diet normal dan 2x injeksi profilin 45µg/mL, menempati tempat terendah untuk rerata delta berat badan. Garis tren (*linear)* menunjukkan tren yang meningkat.

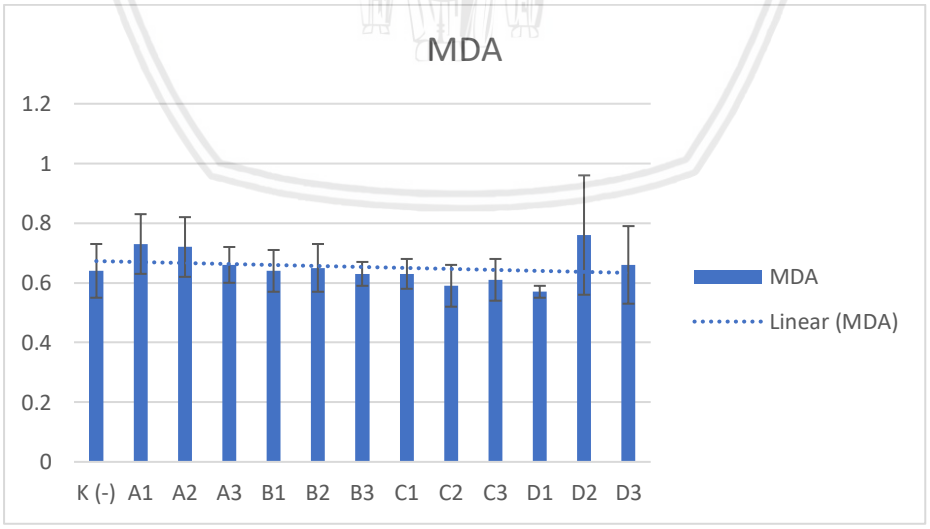
5.1.2 Hasil MDA

Pada minggu ke 14, mulai tanggal 18 Juli 2017 sampai 26 Juli 2017 dilakukan pembedahan pada tikus untuk diambil darahnya kemudian dilakukan sentrifugasi lalu diambil serumnya untuk pemeriksaan kadar MDA menggunakan TBARS *Assay kit*. Setelah dilakukan penghitungan, deskripsi kadar MDA dapat dilihat pada tabel 5.2 dan gambar 5.2.

Tabel 5.2 Deskripsi Kadar MDA Tikus

Kelompok	Rerata	Std. Deviasi	Median	Minimum	Maksimum
K (-)	0.64	0.09	0.66	0.54	0.75
A1	0.73	0.10	0.74	0.61	0.82
A2	0.72	0.10	0.75	0.61	0.81
A3	0.66	0.06	0.67	0.60	0.72
B1	0.64	0.07	0.65	0.54	0.73
B2	0.65	0.08	0.61	0.60	0.79
B3	0.63	0.04	0.63	0.57	0.68
C1	0.63	0.05	0.60	0.60	0.69
C2	0.59	0.07	0.57	0.51	0.67
C3	0.61	0.07	0.59	0.56	0.69
D1	0.57	0.02	0.57	0.54	0.59
D2	0.76	0.20	0.75	0.57	0.98
D3	0.66	0.13	0.63	0.57	0.89

Keterangan:
Kelompok A1: Diet normal + 1x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok A2: Diet normal + 1x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok A3: Diet normal + 1x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok B1: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok B2: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok B3: Diet hiperkalori + 1x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok C1: Diet normal + 2x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok C2: Diet normal + 2x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok C3: Diet normal + 2x injeksi profilin 45µg/mL
Kelompok D1: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 15µg/mL
Kelompok D2: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 30µg/mL
Kelompok D3: Diet hiperkalori + 2x injeksi profilin 45µg/mL



Gambar 5.2 Grafik Rerata MDA Tikus

Tabel 5.2 dan gambar 5.2 menunjukkan bahwa kelompok D1, kelompok diet hiperkalori dengan 2x injeksi profilin 15 µg/mL memiliki rerata kadar MDA yang paling rendah. Sedangkan kelompok D2, kelompok diet hiperkalori dengan 2x injeksi profilin 30 µg/mL memiliki rerata kadar MDA yang paling tinggi. Garis tren (*linear)* menunjukkan nilai yang cenderung menurun.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Analisis Data Berat Badan Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Analisis data berat badan sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan uji komparatif numerik berpasangan dilakukan pada kelompok control dan kelompok perlakuan (tanpa membedakan dosis maupun diet). Pertama dilakukan uji normalitas, kelompok kontrol memiliki data yang terdistribusi normal sedangkan kelompok perlakuan memiliki data yang tidak terdistribusi normal. Data dikatakan memiliki distribusi normal jika nilai signifikansi lebih besar dari 0,05. Lalu pada kelompok kontrol dilakukan uji T berpasangan, dengan hasil signifikansi 0.001 (signifikan). Ini berarti terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah yang **bermakna** pada kelompok kontrol. Sedangkan pada kelompok perlakuan dilakukan uji Wilcoxon, dengan hasil signifikansi 0.000 (signifikan). Ini berarti terdapat perbedaan berat badan sebelum dan sesudah yang **bermakna** pada kelompok perlakuan.

5.2.2 Analisis Pengaruh Dosis Profilin *Toxoplasma gondii* terhadap Delta Berat Badan Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*

5.2.2.1 Kelompok 1 Kali Injeksi dengan Diet Normal (Kelompok A)

Tabel 5.3 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok A

		n	Median (min-maks)	Nilai p
1x Injeksi Profilin + Diet Normal	Dosis 15	4	70.5 (25-108)	0.407
	Dosis 30	3	119 (50-123)	
	Dosis 45	3	131 (34-132)	

Keterangan: Uji Kruskal-Wallis

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok A1, A2, dan A3 secara berurutan yaitu 0.855, 0.093, dan 0.017. Terdapat 1 kelompok yang tidak terdistribusi normal, yaitu kelompok A3 ($p < 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan dengan alternatif Anova yaitu uji Kruskal-Wallis. Didapatkan nilai p sebesar 0.407 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan delta berat badan yang bermakna pada kelompok 1 kali injeksi dengan diet normal.

Tabel 5.4 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok A

		Delta Berat Badan
1x Injeksi Profilin + Diet Normal	r=	0.443
	p=	0.100
	n=	10

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.100 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 1 kali injeksi profilin diet normal dengan delta berat badan.

5.2.2.2 Kelompok 1 Kali Injeksi dengan Diet Hiperkalori (Kelompok B)

Tabel 5.5 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok B

		n	Rerata (s.b)	Nilai p
1x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	Dosis 15	6	86 (53)	0.976
	Dosis 30	5	91 (41)	
	Dosis 45	6	85 (44)	

Keterangan: Uji *one way anova*

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok B1, B2, dan B3 secara berurutan yaitu 0.659, 0.270, dan 0.175. Semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan. Didapatkan nilai p sebesar 0.976 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan delta berat badan yang bermakna pada kelompok 1 kali injeksi dengan diet hiperkalori.

Tabel 5.6 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok B

		Delta Berat Badan
1x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	r=	-0.057
	p=	0.414
	n=	17

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.414 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 1 kali injeksi profilin diet hiperkalori dengan delta berat badan.

5.2.2.3 Kelompok 2 Kali Injeksi dengan Diet Normal (Kelompok C)

Tabel 5.7 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok C

		n	Rerata (s.b)	Nilai p
2x Injeksi Profilin + Diet Normal	Dosis 15	3	91 (16)	0.336
	Dosis 30	5	113 (61)	
	Dosis 45	3	57 (41)	

Keterangan: Uji *one way anova*

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok C1, C2, dan C3 secara berurutan yaitu 0.058, 0.255, dan 0.770. Semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0.005$). Maka uji komparasi dilanjutkan. Didapatkan nilai p sebesar 0.336 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan delta berat badan yang bermakna pada kelompok 2 kali injeksi dengan diet normal.

Tabel 5.8 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok C

		Delta Berat Badan
2x Injeksi Profilin + Diet Normal	r=	-0.312
	p=	0.175
	n=	11

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.175 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 2 kali injeksi profilin diet normal dengan delta berat badan.

5.2.2.4 Kelompok 2 Kali Injeksi dengan Diet Hiperkalori (Kelompok D)

Tabel 5.9 Uji Komparasi Delta Berat Badan Kelompok D

		n	Rerata (s.b)	Nilai p
2x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	Dosis 15	5	159 (11)	0.661
	Dosis 30	4	155 (31)	
	Dosis 45	5	146 (25)	

Keterangan: Uji *one way anova*

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok D1, D2, dan D3 secara berurutan yaitu 0.357, 0.984, dan 0.712. Semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan. Didapatkan nilai p sebesar 0.661 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan delta berat badan yang bermakna pada kelompok 2 kali injeksi dengan diet hiperkalori.

Tabel 5.10 Uji Korelasi Dosis-Berat Badan Kelompok D

		Delta Berat Badan
2x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	r=	-0.283
	p=	0.163
	n=	14

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.163 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 2 kali injeksi profilin diet hiperkalori dengan delta berat badan.

5.2.3 Analisis Kadar MDA Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*

5.2.3.1 Kelompok Kontrol Negatif (Kelompok K(-))

Tabel 5.11 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok K (-)

		Kadar MDA
Delta Berat Badan	r=	0.900
	p=	0.037
	n=	5

Keterangan: Uji korelasi Spearman 2-*tailed*

Jenis data bersifat numerik-numerik. Dilakukan uji korelasi Pearson jika semua data terdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Spearman apabila terdapat data yang tidak terdistribusi normal. Pada data normalitas berat badan dan MDA kelompok tikus kontrol negatif, ditemukan data yang tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dipilih uji korelasi Spearman.

Nilai p yang didapat adalah 0.037 (signifikan) yang berarti bahwa ada hubungan yang signifikan antara delta berat badan dengan kadar MDA pada kelompok tikus kontrol negatif. Hasil koefisien r adalah 0.900 (positif), ini berarti ada hubungan kuat yang positif antara berat badan dan kadar MDA pada tikus. Semakin besar delta berat badan maka semakin besar pula kadar MDA.

5.2.3.2 Kelompok 1 Kali Injeksi dengan Diet Normal (Kelompok A)

Tabel 5.12 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok A

		n	Rerata (s.b)	Nilai p
1x Injeksi Profilin + Diet Normal	Dosis 15	4	0.73 (0.10)	0.634
	Dosis 30	3	0.72 (0.10)	
	Dosis 45	3	0.66 (0.06)	

Keterangan: Uji *one way anova*

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok A1, A2, dan A3 secara berurutan yaitu 0.659, 0.573, dan 0.853. Semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan. Didapatkan nilai p sebesar 0.634 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna pada kelompok 1 kali injeksi dengan diet normal.

Tabel 5.13 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok A

		Kadar MDA
1x Injeksi Profilin + Diet Normal	r=	-0.370
	p=	0.146
	n=	10

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.146 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 1 kali injeksi profilin diet normal dengan kadar MDA.

Tabel 5.14 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok A

		Kadar MDA
Delta Berat Badan	r=	-0.304
	p=	0.393
	n=	10

Keterangan: Uji korelasi Spearman 2-*tailed*

Jenis data bersifat numerik-numerik. Dilakukan uji korelasi Pearson jika semua data terdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Spearman apabila terdapat data yang tidak terdistribusi normal. Pada data normalitas berat badan dan MDA kelompok tikus 1 kali injeksi profilin dengan diet normal, ditemukan data yang tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dipilih uji korelasi Spearman.

Nilai p yang didapat adalah 0.393 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara delta berat badan dengan kadar MDA pada kelompok tikus 1 kali injeksi profilin dengan diet normal.

5.2.3.3 Kelompok 1 Kali Injeksi dengan Diet Hiperkalori (Kelompok B)

Tabel 5.15 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok B

		n	Median (min-maks)	Nilai p
1x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	Dosis 15	6	0.65 (0.54-0.73)	0.767
	Dosis 30	5	0.61 (0.60-0.79)	
	Dosis 45	6	0.63 (0.57-0.68)	

Keterangan: Uji Kruskal-Wallis

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok B1, B2, dan B3 secara berurutan yaitu 0.976, 0.030, dan 0.119. Terdapat 1 kelompok yang tidak terdistribusi normal, yaitu kelompok B2 ($p < 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan dengan alternatif Anova yaitu uji Kruskal-Wallis. Didapatkan nilai p sebesar 0.767 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna pada kelompok 1 kali injeksi dengan diet hiperkalori.

Tabel 5.16 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok B

		Kadar MDA
1x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	r=	-0.137
	p=	0.300
	n=	17

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.300 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 1 kali injeksi profilin diet hiperkalori dengan kadar MDA.

Tabel 5.17 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok B

		Kadar MDA
Delta Berat Badan	r=	0.408
	p=	0.104
	n=	17

Keterangan: Uji korelasi Spearman 2-*tailed*

Jenis data bersifat numerik-numerik. Dilakukan uji korelasi Pearson jika semua data terdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Spearman apabila terdapat data yang tidak terdistribusi normal. Pada data normalitas berat badan dan MDA kelompok tikus 1 kali injeksi profilin dengan diet hiperkalori, ditemukan data yang tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dipilih uji korelasi Spearman.

Nilai p yang didapat adalah 0.104 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara delta berat badan dengan kadar MDA pada kelompok tikus 1 kali injeksi profilin dengan diet hiperkalori.

5.2.3.4 Kelompok 2 Kali Injeksi dengan Diet Normal (Kelompok C)

Tabel 5.18 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok C

		n	Median (min-maks)	Nilai p
2x Injeksi Profilin + Diet Normal	Dosis 15	3	0.60 (0.60-0.69)	0.435
	Dosis 30	5	0.57 (0.51-0.67)	
	Dosis 45	3	0.59 (0.56-0.69)	

Keterangan: Uji Kruskal-Wallis

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok C1, C2, dan C3 secara berurutan yaitu 0.000, 0.405, dan 0.491. Terdapat 1 kelompok yang tidak terdistribusi normal, yaitu kelompok C1 ($p < 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan dengan alternatif Anova yaitu uji Kruskal-Wallis. Didapatkan nilai p sebesar 0.435 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna pada kelompok 2 kali injeksi dengan diet normal.

Tabel 5.19 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok C

		Kadar MDA
2x Injeksi Profilin + Diet Normal	r=	-0.254
	p=	0.225
	n=	11

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.225 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 2 kali injeksi profilin diet normal dengan kadar MDA.

Tabel 5.20 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok C

		Kadar MDA
Delta Berat Badan	r=	0.121
	p=	0.722
	n=	11

Keterangan: Uji korelasi Spearman 2-*tailed*

Jenis data bersifat numerik-numerik. Dilakukan uji korelasi Pearson jika semua data terdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Spearman apabila terdapat data yang tidak terdistribusi normal. Pada data norma

Normalitas berat badan dan MDA kelompok tikus 2 kali injeksi profilin dengan diet normal, ditemukan data yang tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dipilih uji korelasi Spearman.

Nilai p yang didapat adalah 0.722 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara delta berat badan dengan kadar MDA pada kelompok tikus 2 kali injeksi profilin dengan diet normal.

5.2.3.5 Kelompok 2 Kali Injeksi dengan Diet Hiperkalori (Kelompok D)

Tabel 5.21 Uji Komparasi Kadar MDA Kelompok D

		n	Median (min-maks)	Nilai p
2x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	Dosis 15	5	0.57 (0.54-0.59)	0.111
	Dosis 30	4	0.75 (0.57-0.98)	
	Dosis 45	5	0.63 (0.57-0.89)	

Keterangan: Uji Kruskal-Wallis

Untuk melakukan uji Anova, diperlukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan Saphiro-Wilk. Didapatkan nilai uji Saphiro-Wilk pada kelompok D1, D2, dan D3 secara berurutan yaitu 0.714, 0.263, dan 0.017. Terdapat 1 kelompok

yang tidak terdistribusi normal, yaitu kelompok D3 ($p < 0.05$). Maka uji komparasi dilanjutkan dengan alternatif Anova yaitu uji Kruskal-Wallis. Didapatkan nilai p sebesar 0.111 (tidak signifikan), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna pada kelompok 2 kali injeksi dengan diet hiperkalori.

Tabel 5.22 Uji Korelasi Dosis-MDA Kelompok D

		Kadar MDA
2x Injeksi Profilin + Diet Hiperkalori	r=	0.424
	p=	0.065
	n=	14

Keterangan: Uji korelasi Spearman 1-*tailed*

Selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman. Nilai p yang didapat adalah 0.065 (tidak signifikan) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kelompok tikus 2 kali injeksi profilin diet hiperkalori dengan kadar MDA.

Tabel 5.23 Uji Korelasi Berat Badan-MDA Kelompok D

		Kadar MDA
Delta Berat Badan	r=	-0.557
	p=	0.039
	n=	14

Keterangan: Uji korelasi Spearman 2-*tailed*

Jenis data bersifat numerik-numerik. Dilakukan uji korelasi Pearson jika semua data terdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Spearman apabila terdapat data yang tidak terdistribusi normal. Pada data normalitas berat badan dan MDA kelompok tikus 2 kali injeksi dengan diet hiperkalori, ditemukan data yang tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dipilih uji korelasi Spearman.

Nilai p yang didapat adalah 0.039 (signifikan) yang berarti bahwa ada hubungan yang signifikan antara delta berat badan dengan kadar MDA pada kelompok tikus 2 kali injeksi dengan diet hiperkalori. Hasil koefisien r adalah -0.557, ini berarti ada hubungan kuat yang negatif antara berat badan dan kadar MDA pada tikus. Semakin besar delta berat badan maka akan semakin kecil kadar MDA.

5.2.4 Ringkasan Hasil Analisis Data

Tabel 5.24 Ringkasan Hasil Uji Komparasi Delta Berat Badan

Kelompok	Nilai p
1x Injeksi dengan diet normal	0.407
1x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.976
2x Injeksi dengan diet normal	0.336
2x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.661

Tabel 5.25 Ringkasan Hasil Uji Komparasi Kadar MDA

Kelompok	Nilai p
1x Injeksi dengan diet normal	0.634
1x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.767
2x Injeksi dengan diet normal	0.435
2x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.111

Tabel 5.26 Ringkasan Hasil Uji Korelasi

Korelasi	Kelompok	Nilai p	Koefisien r
Dosis-dBB	1x Injeksi dengan diet normal	0.100	0.443
	1x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.414	-0.057
	2x Injeksi dengan diet normal	0.175	-0.312
	2x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.163	-0.283
Dosis-MDA	1x Injeksi dengan diet normal	0.146	-0.370
	1x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.300	-0.137
	2x Injeksi dengan diet normal	0.225	-0.254
	2x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.065	0.424
dBB-MDA	1x Injeksi dengan diet normal	0.394	-0.304
	1x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.104	0.408
	2x Injeksi dengan diet normal	0.722	0.121
	2x Injeksi dengan diet hiperkalori	0.039	-0.557
	Kontrol (-)	0.037	0.900

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek paparan profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar*. Terdapat 2 kelompok perlakuan utama, yaitu kelompok yang diinjeksi 1 kali dan yang diinjeksi 2 kali. Injeksi profilin dilakukan intraperitoneal sesuai dosis yang sudah ditentukan yaitu 15 µg/mL, 30 µg/mL, dan 45 µg/mL. Pada minggu ke 14 setelah injeksi, dilakukan pembedahan untuk pengambilan darah tikus yang nantinya akan disentrifugasi dan serumnya digunakan untuk penghitungan kadar MDA. Kadar MDA dihitung dengan metode TBARS *Assay kit*.

Profilin *T. gondii* yang digunakan merupakan ekstrak dari takizoid *T. gondii* dengan strain tertentu yang RNA profilinnya dipecah dan diligasi ke dalam *vector* pET30a(+) serta diubah menjadi *Eschericia coli* DH5a yang akan diambil plasmidnya dan diperbanyak (Yuan *et al.,* 2015). Proses tersebut dilakukan di Amerika dan hasil profilin rekombinannya diimpor ke Indonesia. Cara ekstraksi yang bersifat molekuler ini dipakai karena reaktif terhadap antibodi yang telah dibuktikan pada hewan coba kelinci dan gen yang dikode spesifik gen profilin *T. gondii* sehingga dapat menunjang hipotesis lebih kuat.

Toxoplasma gondii memiliki profilin-*like* protein yang akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang (Plattner *et al.,* 2008). Proflin *T. gondii* akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang dan memicu peningkatan inflamatori sitokin seperti IL-6 dan IL-12 yang merupakan petanda awal terjadinya disfungsi adiposit pada individu obesitas (Iskandar *et al.,* 2011). Disfungsi

adiposit akan menginduksi terjadinya stres oksidatif (Furukawa *et al.,* 2004). MDA dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya stres oksidatf (Del Rio *et al.,* 2005).

6.1.1 Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* Terhadap Kadar MDA

Dari data hasil pengukuran MDA pada tabel 5.2 dan gambar 5.2 terlihat bahwa kadar MDA bervariasi dan tidak berpola serta garis tren yang cenderung mendatar dan sedikit menurun. Kadar MDA paling rendah terdapat pada kelompok D1 yaitu diet hiperkalori dengan 2x injeksi profilin 15 µg/mL. Sedangkan kadar MDA paling tinggi terdapat pada kelompok D2 yaitu diet hiperkalori dengan 2x injeksi profilin 30 µg/mL. Pada uji statistik Kruskal-Wallis juga didapatkan tidak ada perbedaan kadar MDA pada seluruh kelompok.

MDA merupakan biomarker untuk menggambarkan stres oksidatif. Kadar MDA dipengaruhi oleh indeks aterogenik individu. MDA meningkat pada individu dengan hiperlipidemia (Yang *et al.*, 2008). Selain MDA, parameter yang dapat menggambarkan stres oksidatif adalah ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Fernández-Sánchez *et al.*, 2011). Hapsari (2017) melakukan penelitian dengan desain penelitian yang sama dengan penelitian ini namun untuk mengetahui kadar ROS dan didapatkan hasil paparan profilin *T. gondii* tidak memberikan efek terhadap kadar ROS. Dapat disimpulkan bahwa efek paparan profilin belum menyebabkan keadaan stres oksidatif.

6.1.2 Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* Terhadap Berat Badan

Dari data rerata berat badan tikus pada tabel 5.1 dan gambar 5.1 menunjukkan terjadi peningkatan berat badan pada semua kelompok tikus dan dengan garis tren yang naik. Kelompok D1, kelompok dengan diet hiperkalori dan 2x injeksi profilin 15µg/mL, memiliki rerata delta berat badan yang tertinggi dari kelompok-kelompok lainnya. Dan pada kelompok C3, kelompok dengan diet

normal dan 2x injeksi profilin 45µg/mL, menempati tempat terendah untuk rerata delta berat badan.

Kemudian dilakukan uji numerik berpasangan untuk membandingkan berat badan sebelum dan sesudah. Didapatkan hasil yang signifikan pada kelompok perlakuan serta juga signifikan pada kelompok kontrol.

Pada kelompok perlakuan hal ini dapat disebabkan oleh TLR 11 yang dirangsang profilin *T. gondii* meningkatkan ekspresi IL-12 dan IL-6. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme sel lemak dengan menurunkan ekspresi dari *lipoprotein lipase* (LPL) serta peningkatan kadar IL-6 pada jaringan lemak berkorelasi positif dengan peningkatan BMI artinya peningkatan IL-6 akan memicu penambahan massa lemak (Sudjari *et al.,* 2015).

Pada kelompok kontrol peningkatan berat badan dapat disebabkan karena makanan yang dikonsumsi maupun dari segi usia. Tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar* jantan dewasa usia 8-10 minggu secara normal sudah mencapai berat 250-300 gram (Sengupta, 2013).

6.1.3 Efek Dosis Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* Terhadap Tikus dengan 1 Kali Injeksi

Pada tabel 5.24 untuk kelompok tikus dengan 1 kali injeksi didapatkan hasil bahwa perbedaan dosis profilin tidak menunjukkan perbedaan delta berat badan yang bermakna. Pada tabel 5.25 untuk kelompok tikus dengan 1 kali injeksi didapatkan hasil bahwa perbedaan dosis profilin juga tidak menunjukkan perbedaan kadar MDA yang bermakna. Dapat disimpulkan bahwa perbedaan dosis tidak memiliki efek yang signifikan padat kelompok tikus dengan 1 kali injeksi.

Penjabaran lebih lanjut dapat dilihat pada tabel 5.26. Untuk kelompok tikus dengan 1 kali injeksi tidak ada hasil uji korelasi yang signifikan. Uji korelasi dosis-dBB, kelompok diet normal memiliki koefisien positif (0,443), sedangkan kelompok hiperkalori memiliki koefisien negatif (-0.057). Artinya, pada kelompok diet normal, semakin tinggi dosis maka delta BB semakin tinggi. Namun, pada kelompok diet hiperkalori terjadi hal yang bertentangan, semakin tinggi dosis justru delta BB akan menjadi semakin rendah meskipun dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah. Hal ini menunjukkan paparan profilin masih belum menyebabkan infeksi kronis yang mengarah pada hiperploriferasi lipid.

Uji korelasi dosis-MDA pada kelompok tikus dengan 1 kali injeksi juga tidak memberikan hasil yang signifikan. Koefisien korelasinya pun negatif yang menandakan semakin tinggi dosis profilin maka kadar MDA semakin rendah. Terkait dengan hal yang sudah dipaparkan sebelumnya, hal ini mungkin memang menunjukkan kondisi stres oksidatif yang minimum sehingga ekspresi MDA tidak signifikan.

6.1.4 Efek Dosis Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* Terhadap Tikus dengan 2 Kali Injeksi

Dari tabel 5.24 terlihat bahwa pada kelompok 2 kali injeksi perbedaan dosis profilin tidak menunjukkan adanya perbedaan delta berat badan yang bermakna. Pada tabel 5.25 juga ditunjukkan bahwa perbedaan dosis profilin tidak memberikan dampak perbedaan kadar MDA yang bermakna. Pada tabel 5.26 tidak didapatkan hasil uji korelasi yang signifikan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa perbedaan dosis tidak memiliki efek yang signifikan pada kelompok tikus dengan 2 kali injeksi.

Dari tabel 5.26 pada tabel korelasi dBB-MDA (delta berat badan-MDA) didapatkan nilai yang signifikan dengan koefisien korelasi negatif kuat (-0.557).

Ini artinya semakin tinggi berat badan tikus justru MDA akan semakin rendah. Hal ini berkebalikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* (2008). Pada penelitiannya didapatkan kesimpulan bahwa kadar MDA berkorelasi positif dengan hiperlipidemia. Artinya semakin meningkatnya kadar lipid maka MDA juga akan semakin meningkat.

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan tentang hubungan infeksi profilin *T. gondii* terhadap kadar MDA. Peningkatan kadar MDA pada infeksi *T. gondii* dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif, namun dalam penelitian ini belum ditemukan hubungan jelas antara dosis profilin dengan kadar MDA.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Kelompok kontrol pada penelitian ini adalah tikus yang hanya diberi pakan normal. Seharusnya dibuat juga kelompok tikus kontrol yang pakannya adalah hiperkalori, sehingga bisa mengetahui hubungan dari diet hiperkalori dengan kadar MDA secara lebih pasti. Selain itu, durasi penelitian perlu diperpanjang karena paparan profilin masih belum sampai menyebabkan keadaan stres oksidatif. MDA adalah biomarker yang terdapat di ujung prosedur penelitian, perlu untuk memastikan bahwa marker sebelumnya sudah signifikan.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa dan pembahasan yang telah dilakukan pada bab sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa paparan profilin *T. gondii* tidak memberikan efek terhadap kadar MDA pada tikus *Rattus norvegicus Strain Wistar.*

7.2 Saran

Saran-saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah :

1. Ditambahkan kelompok kontrol positif, yaitu tikus yang hanya diberi diet hiperkalori.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis profilin yang dapat menyebabkan peningkatan kadar MDA.
3. Perlu dipastikan terjadi obesitas.
4. Penambahan durasi penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Alfonso, Y., Fraga, J., Fonseca, C., Jiménez, N., Pinillos, T., Dorta-Contreras, A. J., *et al*. 2009. Molecular diagnosis of Toxoplasma gondii infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Cerebrospinal fluid research*, 6(1), 2.

Afonso, E., Thulliez, P., & Gilot-Fromont, E. 2006. Transmission of Toxoplasma gondii in an urban population of domestic cats (Felis catus). *International journal for parasitology*, *36*(13), 1373-1382.

Afonso, E., Thulliez, P., Pontier, D., & Gilot-Fromont, E. 2007. Toxoplasmosis in prey species and consequences for prevalence in feral cats: not all prey species are equal. *Parasitology*, *134*(14), 1963-1971.

Ajzenberg, D., Banuls, A. L., Su, C., Dumetre, A., Demar, M., Carme, B., *et al*. 2004. Genetic diversity, clonality and sexuality in Toxoplasma gondii. *International journal for parasitology*, *34*(10), 1185-1196.

Ajzenberg, D., Yera, H., Marty, P., Paris, L., Dalle, F., Menotti, J., *et al*. 2009. Genotype of 88 Toxoplasma gondii isolates associated with toxoplasmosis in immunocompromised patients and correlation with clinical findings. *The Journal of infectious diseases*, *199*(8), 1155-1167.

Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., *et al*. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, *101*(44), 15718-15723.

Barragan, A., & Sibley, L. D. 2003. Migration of Toxoplasma gondii across biological barriers. *Trends in microbiology*, *11*(9), 426-430.

Bays, H., Blonde, L., & Rosenson, R. 2006. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. *Expert review of cardiovascular therapy*, *4*(6), 871-895.

Bessieres, M. H., Berrebi, A., Cassaing, S., Fillaux, J., Cambus, J. P., Berry, A., *et al.*. 2009. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, *104*(2), 389-392.

Björntorp, P. E. R. 1997. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*, *13*(9), 795-803.

Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, *117*(06), 241-250.

Bouchard, C., & Bray, G. A. 2004. The handbook of obesity: etiology and pathophysiology.

Bruce-Keller, A. J., Keller, J. N., & Morrison, C. D. 2009. Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1792*(5), 395-400.

CDC. Diagnosis and Screening For Obesity. MMWR April 11, 2014 / 63(14);305-308.

Centers of Disease Control and Prevention, 2017. Adult Obesity Causes & Consequences. (Online). (https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html, diakses pada 24 Desember 2017).

Cousin, B., Munoz, O., André, M., Fontanilles, A. M., Dani, C., Cousin, J. L., *et al*. 1999. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *The FASEB Journal*, *13*(2), 305-312.

Davey, M. W., Stals, E., Panis, B., Keulemans, J., & Swennen, R. L. 2005. High-throughput determination of malondialdehyde in plant tissues. *Analytical biochemistry*,*347*(2),201-207.

Del Rio, D., Stewart, A. J., & Pellegrini, N. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, *15*(4), 316-328.

Desruisseaux, M. S., Trujillo, M. E., Tanowitz, H. B., & Scherer, P. E. 2007. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infection and immunity*, *75*(3), 1066-1078.

Dhurandhar, E. J., & Keith, S. W. 2014. The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, *28*(4), 533-544.

Djurkoviæ-Djakoviæ, O., & Milenkoviæ, V. 2001. Murine model of drug-induced reactivation of Toxoplasma gondii. *Acta Protozool*, *40*, 99-106.

Dubremetz, J. F. 2007. Rhoptries are major players in Toxoplasma gondii invasion and host cell interaction. *Cellular microbiology*, *9*(4), 841-848.

Ekaputri, Angelin Vania. 2016. Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* terhadap Kadar Malondialdehid Pada Kultur Adiposit (Studi Hubungan Disfungsi Adiposit Dengan Infeksi *Toxoplasma gondii*). Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Elseikha, H. M, El-Motayam, M. H., Abouel-Nour, M. F., & Morsy, A. T. 2009. Oxidative stress and immune-suppression in Toxoplasma gondii positive blood donors: implications for safe blood transfusion. *Journal of the EgyptianSociety of Parasitology,* 39(2), 421-428.

Farmer, E. E., & Davoine, C. 2007. Reactive electrophile species. *Current opinion in plant biology*, 10(4), 380-386.

Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., *et al*. 2011. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, *12*(5), 3117-3132.

Flier, J.S & Flier, E. M., 2005. Obesity. In: Kasper, D.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., & Jameson, J. L. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2008. 422 – 427.

Furtado, J. M., Smith, J. R., Belfort Jr, R., Gattey, D., & Winthrop, K. L. 2011. Toxoplasmosis: a global threat. *Journal of global infectious diseases*, *3*(3), 281.

Furukawa, S., Takuya F., Michio S., Masanori I., Yukio Y., Yoshimitsu N., *et al*. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 114, no. 12: 1752-1761.

Gallagher E.J., Leroith D, Karnieli E 2010, *'Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome'*, Mt Sinai Journal of Medicine, vol. 77, no. 5, pp. 511–523.

Hapsari, Lanisa. 2017. Efek Paparan Profilin Toxoplasma Gondii terhadap Kadar Reactive Oxygen Species (Ros) Pada Tikus Rattus norvegicus Strain Wistar (Studi Hubungan Infeksi Toxoplasma Gondii Dengan Obesitas). Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Hiswani, 2005. Toksoplasmosis Penyakit Zoonosis yang Perlu Diwaspadai. Dalam: Hassan, W. (ed). 2005. Info Kesehatan Masyarakat. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan: 43-50

Iskandar, A., M. Rasyad I., Satuman. 2011. Profilin Sebagai Biomarker Disfungsi Adiposit (Studi Hubungan Disfungsi Adiposit Dengan Infeksi Toxoplasma Gondii Pada Individu Obese). *LPPM UB*.

Iskandar, A., Sriwedari, K., Wulanda, I. A., Indra, M. R., Firani, N. K., & Olivianto, E. 2017. The level of chemerin and adipocyte fatty acid binding protein in Toxoplasma gondii seropositive obese individuals. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(2), 107-109.

Jones, J.L., Kruszon-Moran, D., Sanders-Lewis, K. and Wilson, M. 2007. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Tropical Medical Hygiene* (77): 405–410.

JP Dubey. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. CRC Press. Second edition. 2010. 313ISBN 978-1 4200-9236-3

Kehrer, J. P. 2008. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical reviews in toxicology*, *23*(1), 21-48.

Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.

Koltas, I. S., Yucebilgic, G., Bilgin, R., Parsak, C. K., & Sakman, G. 2006. Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis. *Saudi medical journal*, *27*(11), 1703-1705.

Lauw, F. N., Caffrey, D. R., & Golenbock, D. T. (2005). Of mice and man: TLR11 (finally) finds profilin. *Trends in immunology*, *26*(10), 509-511.

Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(31), 11070-11075.

Mehdi, G., T. & El-Yassin, H., D. Oxidative stress and lipid peroxidation may be risk factors for metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children. *IOSR Journal of Applied Chemistry* (IOSR-JAC) e-ISSN: 2278-5736. Volume 5, Issue 6 (Nov. – Dec. 2013),

Montoya, J. G., Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. Lancet. 2004;363:1965–1976.

Montoya, J. G., & Rosso, F. 2005. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clinics in perinatology*, *32*(3), 705-726.

Nascimento, F. S., Suzuki, L. A., & Rossi, C. L. 2008. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary Toxoplasma infection. *Prenatal diagnosis*, *28*(8), 749-752.

Niedernhofer, L. J., Daniels, J. S., Rouzer, C. A., Greene, R. E., & Marnett, L. J. 2003. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(33), 31426-31433.

Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., & Grandjean, P. 1997. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical chemistry*, *43*(7), 1209-1214.

Oswal, A., & Yeo, G. 2010. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity*, *18*(2), 221-229.

Ozata, M., Mergen, M., Oktenli, C., Aydin, A., Sanisoglu, S. Y., Bolu, E., *et al*. 2002. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*, *35*(8), 627-631.

Peerapatdit, T. & Sriratanasathavorn, C. 2010. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients*. J Med Assoc Thai,* 93(6), pp.682-93.

Plattner, F., Yarovinsky, F., Romero, S., Didry, D., Carlier, M F., Sher, A., *et al*. 2008. Toxoplasma profilin is essential for host cell invasion and TLR11-dependent induction of an interleukin-12 response. *Cell host & microbe*,3(2),77-87.

Prim, I. P., Macias, G. J., Fraga, M. C., Situ, L., & López, C. B. 2005. Quality of life in morbid obesity. *Rev Esp Enferm Dig*, *97*(3), 187-195.

Pryor, W. Ed., 2012. *Free radicals in biology* (Vol. 6). Elsevier.

Rahmawati, A. 2014. Mekanisme Terjadinya Inflamasi Dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah* Vol. 5, No.1 September 2014. Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Pedoman Pewawancara Petugas Pengumpul Data. Jakarta: Badan Litbangkes, Depkes RI, 2013

Rocha, V. Z., Folco, E. J., Sukhova, G., Shimizu, K., Gotsman, I., Vernon, A. H., & Libby, P. 2008. Interferon-γ, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circulation research*, *103*(5), 467-476.

Ryan, K. J., & Ray, C. G. 2004. Sherris Medical Microbiology (4th ed.) McGraw Hill. New York, pp. 723-7.

Sengupta, P. 2013. The laboratory rat: relating its age with human's. *International journal of preventive medicine*, *4*(6), 624.

Singh, K., & Singh, S. 2015. Impact of Obesity on Malondialdehyde and Certain Antioxidants in North Indian Obese Punjabi Population. *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, *6*(4), 1383-1389.

Sitepu, V. M. Karakteristik Penderita Hydrocephalus Rawat Inap di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2005-2009. *Karakteristik Penderita Hydrocephalus Rawat Inap di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2005-2009.*

Soegondo, S., 2009. Sindroma Metabolik. In: Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiasti, S., editors. *Buku Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3*. 5th ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp 1865.

Stefanou, E. Obesity Disease*. Health Science Journal*. 2009;3:132-138

Sudjari, Indra R, Susanto H. 2009. The Effect of Toxoplasma gondii Profilin Induction on the Expression of TLR-11, IL-6, and TNF- α as a Predictor Candidate of Adipocyte Dysfunction (invitro Study Adipocyte Dysfunction on Subcutan Adipocyte Culture). *SEMNAS MIPA* 2010.

Sudjari, S., Susanto, H., & Indra, R. 2015. Adiposopathy In Vitro Study The Effect of Toxoplasma Gondii Profilin Induction To The Expression of IL-6 and TNF-a as A Predictor Candidate of Adipocyte Dysfunction on Subcutan Adipocyte Culture. *Research Journal of Life Science*, *2*(1), 08-15.

Susantiningsih, T. (2015). Obesitas dan stres oksidatif. *JuKe Unila*, *5*(9), 89-93.

Thulliez, P. D. In: Toxoplasmosis. Joynson, D. H., Wreghitt, T. G., editors. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001. pp. 193–213. *Maternal and foetal infection*.

Walley, A. J., Asher, J. E., & Froguel, P. (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Reviews Genetics*, *10*(7), 431.

Weisell, R. C. 2002. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, *11*, S681-S684.

World Health Organization. 2017. *Obesity and Overweight.* (Online), (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/, diakses pada 9 November 2017)

Woods, S. C., & D'Alessio, D. A. 2008. Central control of body weight and appetite. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(11_supplement_1), s37-s50.

Yang, R. L., Shi, Y. H., Hao, G., Li, W., & Le, G. W. 2008. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, *43*(3), 154-158.

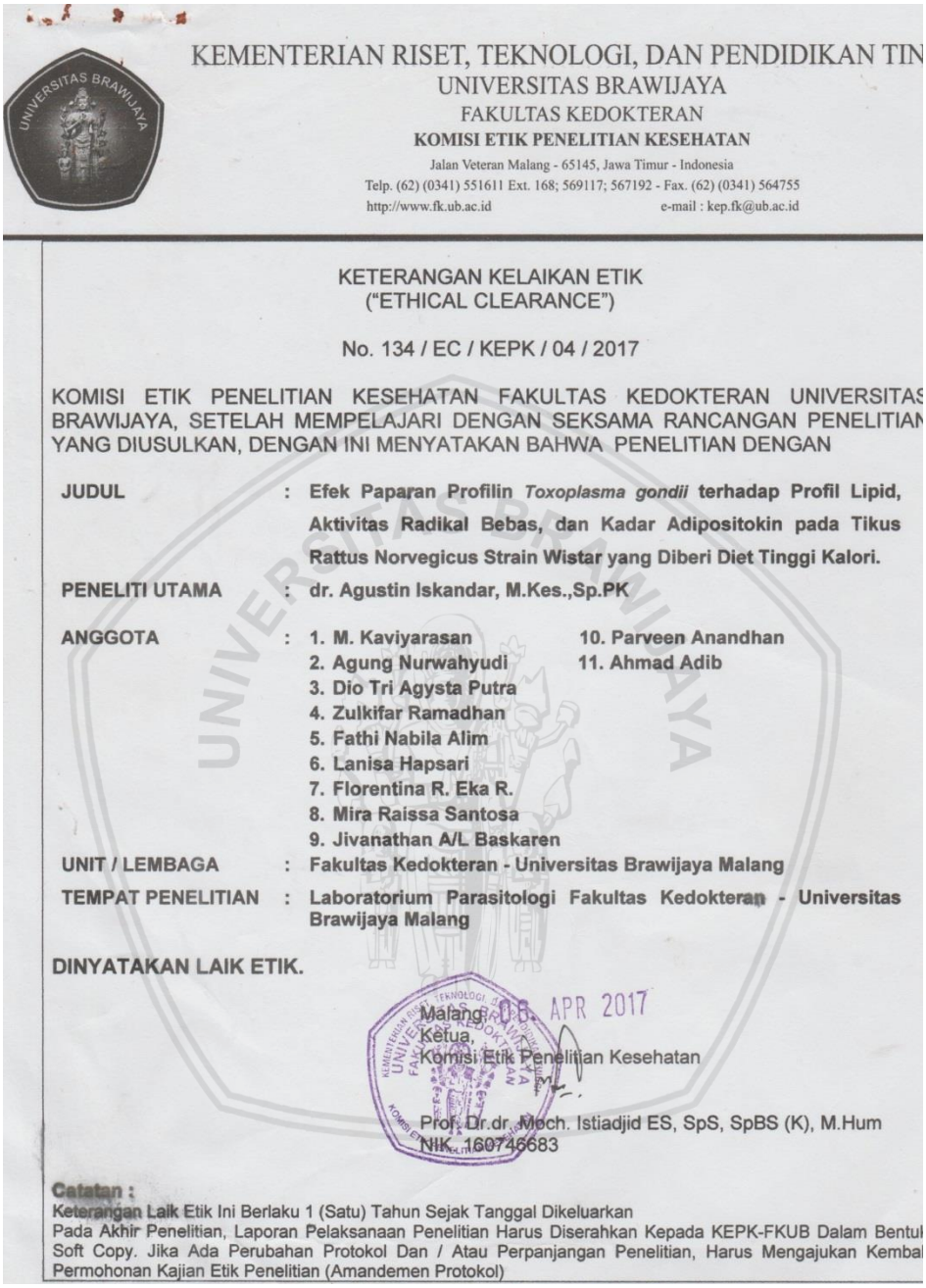
Yarovinsky, F., Zhang, D., Andersen, J. F., Bannenberg, G. L., Serhan, C. N., Hayden, M. S., *et. al*. 2005. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science*, *308*(5728), 1626-1629.

Yarovinsky, F. 2014. Innate immunity to Toxoplasma gondii infection. *Nature Reviews Immunology*, *14*(2), 109.

Yazar, S., Kilic, E. Saraymen, R., & Sahin, l. 2003. Serum malondialdehyde levels in Toxoplasma seropositive patients. *Annals of Saudi medicine*, 23(6), 413-415.

Yuan, F., Liu, Z., Zhang, B., Cao, J., Zheng, K. Y., & Wang, D. G. 2015. Prokaryotic Expression and Immunoreactivity Analysis on Profilin of Toxoplasma gondii. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases,* 33(1), 21-24.

LAMPIRAN



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TIN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755
http://www.fk.ub.ac.id e-mail : kep.fk@ub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 134 / EC / KEPK / 04 / 2017

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL	:	**Efek Paparan Profilin *Toxoplasma gondii* terhadap Profil Lipid, Aktivitas Radikal Bebas, dan Kadar Adipositokin pada Tikus Rattus Norvegicus Strain Wistar yang Diberi Diet Tinggi Kalori.**
PENELITI UTAMA	:	**dr. Agustin Iskandar, M.Kes.,Sp.PK**
ANGGOTA	:	**1. M. Kaviyarasan** **2. Agung Nurwahyudi** **3. Dio Tri Agysta Putra** **4. Zulkifar Ramadhan** **5. Fathi Nabila Alim** **6. Lanisa Hapsari** **7. Florentina R. Eka R.** **8. Mira Raissa Santosa** **9. Jivanathan A/L Baskaren** **10. Parveen Anandhan** **11. Ahmad Adib**
UNIT / LEMBAGA	:	**Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang**
TEMPAT PENELITIAN	:	**Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang**

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Malang, 08 APR 2017
Ketua,
Komisi Etik Penelitian Kesehatan

Prof. Dr.dr. Mech. Istiadjid ES, SpS, SpBS (K), M.Hum
NIK. 160746683

Catatan :
Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentul
Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembal
Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik

Lampiran 2 Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
Kelompok FINAL		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Delta Berat Badan	K (-)	0.197	5	.200*	0.939	5	0.657
	A1	0.232	4		0.972	4	0.855
	A2	0.368	3		0.791	3	0.093
	A3	0.382	3		0.758	3	0.017
	B1	0.168	6	.200*	0.940	6	0.659
	B2	0.290	5	0.195	0.871	5	0.270
	B3	0.244	6	.200*	0.856	6	0.175
	C1	0.374	3		0.776	3	0.058
	C2	0.331	5	0.076	0.867	5	0.255
	C3	0.222	3		0.986	3	0.770
	D1	0.268	5	.200*	0.890	5	0.357
	D2	0.152	4		0.996	4	0.984
	D3	0.248	5	.200*	0.946	5	0.712
Kadar MDA	K (-)	0.211	5	.200*	0.929	5	0.590
	A1	0.238	4		0.941	4	0.659
	A2	0.268	3		0.951	3	0.573
	A3	0.202	3		0.994	3	0.853
	B1	0.124	6	.200*	0.986	6	0.976
	B2	0.304	5	0.147	0.750	5	0.030
	B3	0.279	6	0.158	0.835	6	0.119
	C1	0.385	3		0.750	3	0.000
	C2	0.235	5	.200*	0.899	5	0.405
	C3	0.286	3		0.931	3	0.491
	D1	0.191	5	.200*	0.947	5	0.714
	D2	0.278	4		0.861	4	0.263
	D3	0.377	5	0.019	0.723	5	0.017

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

Lampiran 3 Tes Numerik Berpasangan Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tests of Normality

Pair T Test		Kolmogorov-Smirnov[a] Statistic	df	Sig.	Shapiro-Wilk Statistic	df	Sig.
BB Sebelum	Kontrol (-)	0.137	5	.200*	0.993	5	0.990
	Perlakuan	0.186	52	0.000	0.902	52	0.000
BB Sesudah	Kontrol (-)	0.235	5	.200*	0.952	5	0.755
	Perlakuan	0.093	52	.200*	0.987	52	0.831

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Test

		Paired Differences Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Kontrol	BB Sebelum - BB Sesudah	-90.40000	21.91575	9.80102	-117.61199	-63.18801	-9.224	4	0.001

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between BB Sebelum Perlakuan and BB Sesudah Perlakuan equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Lampiran 4 Uji Komparasi Kruskal Wallis

Test Statistics[a,b]

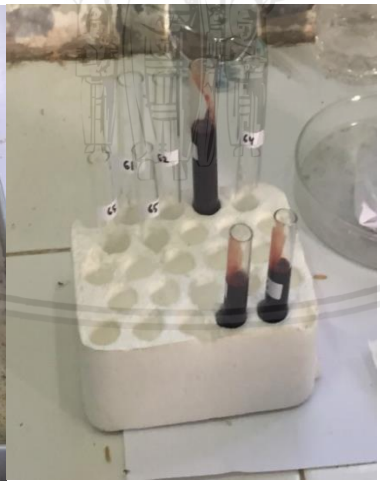
	Delta Berat Badan	Kadar MDA
Kruskal-Wallis H	27.219	16.021
df	12	12
Asymp. Sig.	0.007	0.190

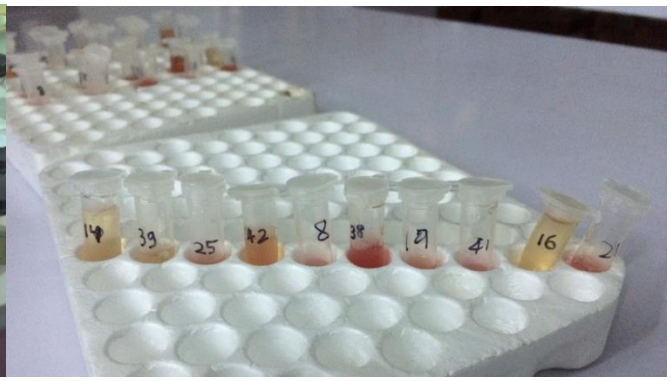
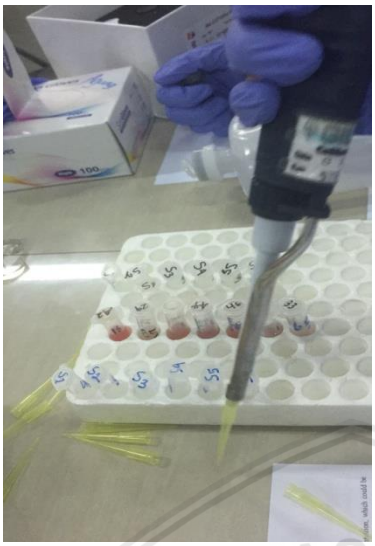
a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

Lampiran 5 Foto Penelitian





repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA