

**PERAN HSP70 DAN HMGB1 DALAM TERJADINYA KERUSAKAN
GINJAL PADA MODEL MENCIT MALARIA BERAT**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister**



Oleh:

Ervina Rosmarwati

136070100011003

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
MINAT IMUNOLOGI KEDOKTERAN**

**PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2016

KOMUNIKASI DAN PUBLIKASI ILMIAH

Ervina Rosmarwati, Loeki Enggar Fitri, Niniek Budiarti, Yesita Rizky. The Role of Heat Shock Protein 70 (HSP70), High Mobility Group Box 1 (HMGB1), Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Nitrotyrosine in Renal Damage of Severe Malaria Mice Model, submitted to Korean Journal of Parasitology.

RIWAYAT HIDUP

Ervina Rosmarwati, dr. Lahir di Sleman, 25 November 1993, merupakan putri ke-2 dari Ir. Sumarwoto (alm) dan Dr. Titik Tejaningsih, S.H., M.Hum. Pendidikan Sekolah Dasar di SD N Gentan II dan tamat pada tahun 2005, sekolah pendidikan menengah pertama di SMP N 4 Pakem, tamat pada tahun 2008 dan mendapatkan predikat nilai ujian nasional tertinggi se-provinsi Yogyakarta, serta pendidikan menengah atas di SMA N 3 Yogyakarta (kelas akselerasi) diselesaikan tahun 2010, seluruhnya di Yogyakarta. Tahun 2010 melanjutkan pendidikan di Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penulis dinyatakan lulus pada tahun 2016 dengan predikat *cumlaude* dan mendapatkan predikat lulusan terbaik ke-3 di Jurusan Pendidikan Dokter. Saat masa pendidikan penulis mengikuti berbagai kompetisi di tingkat nasional dan internasional. Kompetisi yang pernah diikuti antara lain GIMSCO (*Gajah Mada Indonesian Medical Science Olympiad*) Olimpiade Anatomi tahun 2012 yang diadakan di Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada dan SIMIC (Siriraj International Microbiology and Immunology Competition) tahun 2012 yang diadakan di *Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University*, Bangkok, Thailand. Selain itu, penulis juga mengikuti *Research Exchange* dalam proyek "*Duplex guided caval filter insertion*" di *Cardiovascular Surgery Department, Al-Azhar University*, Cairo, Mesir di tahun 2012 dengan beasiswa dari FK UB. Sejak tahun 2013 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Pascasarjana Program Studi Magister Ilmu Biomedik. Pada tanggal 22 Desember 2016 penulis mempertahankan Tesis di hadapan dewan penguji dengan judul "Peran HSP70 dan HMGB1 dalam Terjadinya Kerusakan Ginjal pada Model Mencit Malaria Berat".

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarokatuh,

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul **“Peran HSP70 dan HMGB1 dalam Terjadinya Kerusakan Ginjal pada Model Mencit Malaria Berat”** di bagian Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya tepat pada waktunya.

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis terbuka untuk saran dan kritik demi bekal penulis ke jenjang selanjutnya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sedalamnya penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan proses penulisan karya akhir ini, terutama kepada:

1. Rektor Universitas Brawijaya Malang, Prof. Dr. Ir. Mohammad Bisri, MS. atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes. atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
3. Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM, Sp.MK(K), selaku Ketua Program Magister Ilmu Biomedik, atas bimbingan dan arahnya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan S2 ini.
4. Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp.ParK selaku Ketua Pembimbing Tesis, yang telah menyediakan waktu disela-sela kesibukan beliau yang sangat padat, serta membimbing dengan sangat sabar, penuh perhatian, dan memberikan wawasan yang sangat luas di bidang malaria.
5. dr. Niniek Budiarti, Sp.PD-KPTI selaku Ketua Penelitian Tim Malaria dan Anggota Pembimbing, yang telah menyediakan waktu disela-sela kesibukan beliau di SMF Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, serta

membimbing dengan sangat sabar dan memberikan wawasan yang sangat luas di bidang ilmu kedokteran tropis dan infeksi.

6. Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp.ParK selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan dan arahan dalam penyempurnaan tesis ini, khususnya dalam hal parasitologi, patomekanisme, dan sistematika penulisan yang baik.
7. Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan dan arahan dalam penyempurnaan tesis ini, khususnya dalam hal patologi anatomi, metode penelitian, dan sistematika penulisan yang baik.
8. Dra. Rintis Noviyanti, PhD beserta staf Lembaga Eijkman Jakarta atas segala bantuan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
9. Kepala Laboratorium Biomedik, Kepala Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, dan Kepala Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan ijin dan kesempatan kepada saya untuk menggunakan fasilitas laboratorium selama pelaksanaan penelitian.
10. Segenap teknisi di Laboratorium Biomedik FKUB (Mbak Ami), Parasitologi (Pak Budi dan Mbak Heni) dan Patologi Anatomi (Mas Midjan) atas kerjasama dan bantuannya.
11. Keluarga tercinta, yang terhormat bapak Ir. Sumarwoto (Alm) dan ibu Dr. Titik Tejaningsih, S.H., M.Hum, ayah Drs. Bambang Soesialit, S.Sos, Psi, M.Hum, kakak tercinta Ervita Rosmarwati, S.H., M.Kn, serta keluarga besar yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu, atas segala do'a, dukungan, semangat dan kesabaran dalam membantu penulis menyelesaikan karya akhir ini.
12. Anggota Tim Penelitian Malaria dan teman-teman seperjuangan Adilah Ulfiati, Yesita Rizky, dan Krisna Septiandy. Terimakasih atas kerjasama tim dan kekompakan yang luar biasa.
13. Teman-teman Fast Track S2 Ilmu Biomedik angkatan 2013 atas semua dukungan dan semangat yang telah diberikan.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat dan sumbangsih bagi kemajuan ilmu kedokteran dan biomedik di masa yang akan datang. Semoga Allah Subhanallahu Wata'ala menganugerahkan segala rahmat dan kasih sayangNya kepada kita semua. Amin.

Akhirul kalam, wassalamualaikum warahmatullahiwabarakatuh.

Malang, 22 Desember 2016

Penulis

RINGKASAN

Ervina Rosmarwati, NIM. 136070100011003. Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, 22 Desember 2016. Peran HSP70 dan HMGB1 Dalam Terjadinya Kerusakan Ginjal Pada Model Mencit Malaria Berat. Pembimbing: Loeki Enggar Fitri, Niniek Budiarti.

Malaria adalah penyakit *reemerging*, yaitu penyakit infeksi yang sebelumnya sudah terkontrol, kemudian hilang tetapi muncul kembali dengan tampilan yang lebih virulen. Malaria ditemukan terutama di negara-negara tropis dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat infeksi di Indonesia. Infeksi Malaria berat sering disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, yang salah satunya bermanifestasi pada organ ginjal, berupa gagal ginjal akut (GGA). Parasit yang menginfeksi eritrosit akan dapat menyebabkan sitoadheren, *rosetting*, dan sekuestrasi. Mekanisme yang terjadi pada pembuluh darah ini akan menyebabkan iskemia ginjal dan menyebabkan hipoksia. Gangguan iskemik ginjal dapat meningkatkan protein HSP70 dan HMGB1 sebagai respon terhadap iskemia ginjal. HSP70 berfungsi sebagai protein yang membantu proses perbaikan sel, sedangkan HMGB1 berfungsi sebagai sinyal tanda bahaya pada saat terjadi iskemia yang dapat menginduksi inflamasi. *Heat Shock Protein 70* (HSP70) bekerja dengan cara memperbaiki protein yang *unfolded*, mencegah agregasi protein yang terdenaturasi, degradasi protein yang rusak, perbaikan DNA, menghambat apoptosis, stabilisasi cytoskeleton, dan anti inflamasi. HMGB1 berperan sebagai sitokin inflamasi untuk stimulasi maturasi sel dendritik dan bekerja melalui *Receptor for Advanced Glycation End Products* (RAGE) dan *Toll like receptor* (TLR), terutama TLR- 2/4. Peran HSP70 dan HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada model mencit malaria berat masih belum banyak diketahui.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran HSP70 dan HMGB1 dalam kerusakan ginjal pada mencit model malaria berat. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik, *post-test only control group* menggunakan mencit galur C57BL/6 yang terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan terdiri dari 9 ekor mencit yang diinokulasikan *Plasmodium berghei* 1.10^6 dalam 0,2 ml darah, sedangkan kontrol negatif adalah mencit yang tidak diinokulasikan *Plasmodium berghei*. Derajat parasitemia diukur setiap hari dengan cara menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi dalam setiap 1000 eritrosit. Mencit akan dikorbankan pada hari ke-14 untuk diambil ginjalnya. Tingkat kerusakan histopatologi jaringan ginjal dinilai dengan pengecatan hematoksilin eosin (HE), sedangkan tingkat ekspresi HSP70 dan HMGB1 diukur dengan metode imunohistokimia menggunakan antibodi HSP70 dan antibodi HMGB1. Pengamatan dilakukan dibawah mikroskop elektron dengan pembesaran 1000x pada 20 lapangan pandang. Sel yang positif akan mengekspresikan HSP70 dan HMGB1 pada sitoplasma dengan warna coklat. Sel yang dapat mengekspresikan HSP70 dan HMGB1 diantaranya adalah endotel, sel tubulus, sel glomerulus, sel intersisial, dan makrofag.

Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan SPSS 22.0 untuk Windows dengan tingkat signifikansi $p=0,05$ dan taraf kepercayaan 95%. Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan ekspresi HSP70 yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p= 0.000$ uji *Mann-Whitney*). Selain itu, pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol didapatkan perbedaan ekspresi HMGB1 yang signifikan ($p= 0.000$ uji *Mann-Whitney*). Hasil uji Korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi HSP70 dan HMGB1 dengan nilai ($p= 0.000$, $R=1.000$). Nilai ini menunjukkan hubungan positif antara keduanya, dengan kekuatan hubungan "sangat kuat". Namun, tidak didapatkan korelasi antara ekspresi HSP70 dengan derajat parasitemia mencit ($p = 0.212$, $R = 0.461$) dan tidak ada korelasi antara ekspresi HMGB1 dengan derajat parasitemia mencit ($p = 0.212$, $R = 0.461$).

Dari hasil penelitian diatas, dapat disimpulkan bahwa HSP70 dan HMGB1 terbukti memiliki peran dalam kerusakan ginjal pada malaria berat. Selain itu, terjadi peningkatan ekspresi HSP70 dan HMGB1 di ginjal pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

SUMMARY

Ervina Rosmarwati, NIM. 136070100011003. Master Program in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Malang, December 22, 2016. The role of HSP70 and HMGB1 In the Occurrence of Kidney Damage In Severe Malaria Mice Model. Supervisor: Loeki Enggar Fitri, Niniek Budiarti.

Malaria is reemerging diseases, which means an infectious disease that had previously been controlled, then disappear but reappear with more virulent views. Malaria is found mainly in tropical countries and is one of the leading causes of death from infection in Indonesia. Severe malaria infections are often caused by *Plasmodium falciparum*, which can manifest in the kidneys, such as acute renal Injury (AKI). Parasites that infect erythrocytes can lead to cytoadherence, rosetting and sequestration. These mechanism that occur in blood vessels will cause renal ischemia and hypoxia. Impaired renal ischemia can increase the protein HSP70 and HMGB1 in response to renal ischemia. HSP70 serves as a chaperon and protein that helps cell repair process, while HMGB1 serves as a dangerous signal at the time of ischemia to induce inflammation. Heat Shock Protein 70 (HSP70) works by repairing the unfolded proteins, preventing aggregation of denatured proteins, degrades damaged proteins, DNA repair, inhibits apoptosis, cytoskeleton stabilization, and anti-inflammatory. HMGB1 acts as inflammatory cytokine to stimulate dendritic cell maturation and worked through the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Toll like receptor (TLR), mainly TLR- 2/4. HSP70 and HMGB1 role in the occurrence of kidney damage in severe malaria mice model is still not widely known.

This study aimed to determine the role of HSP70 and HMGB1 in kidney damage in severe malaria mice model. This research was an experimental laboratory, post-test only control group using mice strain C57BL/6 which divided into treatment group and control group. Treatment group mice were inoculated with 1.10^6 of *Plasmodium berghei* in 0.2 ml of blood. While control group mice were not inoculated with *Plasmodium berghei*. The degree of parasitaemia was measured every day by counting the number of infected erythrocytes in every 1,000 erythrocytes. Mice have been sacrificed on the 14th day and both kidneys were taken. The level of kidney damage in histopathology was assessed by hematoxylin eosin staining (HE), while the level of HSP70 and HMGB1 expression were measured by immunohistochemistry methods using HSP70 antibody and HMGB1 antibody. Observations were made under the electron microscope with 1000x magnitude on 20 field of view. Positive cells expressed HSP70 and HMGB1 in the cytoplasm with brown color. Cells that expressed HSP70 and HMGB1 include endothelial cells, tubular cells, glomerular cells, interstitial cells, and macrophages.

The results were analyzed using SPSS 22.0 for Windows with a significance level of $p = 0.05$ and 95% confidence level. The results of this study found a significant difference between the expression of HSP70 in treatment group and control group ($p = 0.000$ Mann-Whitney test). Besides, there was also a significant difference between the expression of HMGB1 in treatment group and control group ($p = 0.000$ Mann-Whitney test). The Spearman correlation test results showed that there was a significant correlation between the expression of HSP70 and HMGB1 by value ($p = 0.000$, $R = 1.000$). This value represented a positive relationship between HSP70 and HMGB1 with the strength of the relationship was "very strong". However, there was no correlation between the expression of HSP70 with parasitaemia in mice ($p = 0.212$, $R = 0.461$) and no correlation between the expression of HMGB1 with parasitaemia in mice ($p = 0.212$, $R = 0.461$).

From the above results, it can be concluded that HSP70 and HMGB1 proved to have role in the occurrence of Acute Kidney Injury in severe malaria. Besides, the expression of HSP70 and HMGB1 in renal treatment group with acute kidney injury (AKI) due to severe malaria proved to be higher than the control group.

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN	i
PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS	iii
KOMUNIKASI DAN PUBLIKASI ILMIAH	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR.....	vi
RINGKASAN.....	ix
SUMMARY.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Definisi malaria	7
2.2 Epidemiologi malaria.....	7
2.3 Patogenesis Malaria	9

2.4 Respon Imun terhadap Malaria.....	13
2.5 Malaria Berat pada Ginjal	14
2.6 Diagnosis malaria	20
2.7 Pengobatan malaria	21
2.8 Peran HSP70 pada pathogenesis malaria.....	23
2.9 Peran HMGB1 pada pathogenesis malaria.....	25
2.10 <i>Plasmodium berghei</i>	27
2.11 Mencit C57BL/6.....	28
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	30
3.1. Kerangka Konsep	30
3.2 Hipotesa Penelitian	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1 Jenis Penelitian	34
4.2 Lokasi Penelitian	34
4.3. Hewan Uji	34
4.4 Teknik Sampling	34
4.5 Estimasi Jumlah Sampel	35
4.6 Identifikasi Variabel Penelitian	35
4.7 Definisi Operasional	36
4.8 Rancangan (Desain Penelitian).....	39
4.9 Alat dan Bahan Penelitian.....	39
4.10 Prosedur Penelitian.....	41
4.10.1 Pemeliharaan Mencit.....	41

4.10.2 Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i>	41
4.10.3 Pengukuran Derajat Parasitemia	42
4.10.4 Pembedahan Mencit.....	43
4.10.5 Pembuatan Spesimen Histopatologi Ginjal.....	44
4.10.6 Deparafinisasi.....	45
4.10.7 Prosedur Imunohistokimia	46
4.10.8 Pengamatan Ekspresi HSP70 dan HMGB1.....	47
4.11 Prosedur Pengumpulan dan Analisa Data.....	48
4.11.1 Pengumpulan Data.....	48
4.11.2 Analisa Data.....	48
4.12 Etika Penelitian.....	49
4.13 Prosedur penelitian	50
BAB V HASIL DAN ANALISA DATA.....	51
5.1 Hasil pengukuran derajat parasitemia	51
5.2 Hasil histopatologi jaringan ginjal sebagai model malaria renal.....	53
5.3 Ekspresi HSP70 pada jaringan ginjal mencit	54
5.4 Ekspresi HMGB1 pada jaringan ginjal mencit	56
5.5 Korelasi antar variabel.....	59
BAB VI PEMBAHASAN.....	61
6.1 Gambaran histopatologi ginjal.....	62
6.2 Pengaruh infeksi <i>Plasmodium berghei</i> terhadap ekspresi HSP70.....	63
6.3 Pengaruh infeksi <i>Plasmodium berghei</i> terhadap ekspresi HMGB1.....	65
6.4 Hubungan antara ekspresi HSP70 dan HMGB1.....	66

6.5 Hubungan antara ekspresi HSP70 dan derajat parasitemia.....	68
6.6 Hubungan antara ekspresi HMGB1 dan derajat parasitemia.....	68
6.7 Peran HSP70 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat.....	69
6.8 Peran HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat...	70
6.9 Keterbatasan penelitian.....	71
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
7.1 Kesimpulan.....	72
7.1.1 Kesimpulan Umum.....	73
7.2 Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Annual Parasite Incidence dari tahun 2012-2015.....	8
Gambar 2.2 Siklus Hidup Parasit Malaria.....	10
Gambar 2.3 Proses Sitoadheren, Sekuestrasi, dan <i>Rosetting</i>	12
Gambar 2.4 Lesi Renal Terkait dengan Gagal Ginjal Akut.....	17
Gambar 2.5 Mekanisme Gagal Ginjal Akut pada Malaria.....	19
Gambar 2.6 Potensi Selular dan Mekanisme Aksi HSP70.....	24
Gambar 2.7 Peran HMGB1 dalam Gagal Ginjal Akut dan Kronis.....	26
Gambar 2.8 Mencit C57BL/6.....	29
Gambar 2.9 Tabel manifestasi malaria berat pada model mencit.....	29
Gambar 5.1 Derajat Parasitemia Kelompok Perlakuan.....	51
Gambar 5.2 Gambaran Mikroskopis Hapusan Darah Tipis.....	52
Gambar 5.3 Hasil Histopatologi Glomerulus Mencit C57BL/6	53
Gambar 5.4 Ekspresi HSP70 pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol	54
Gambar 5.5 Rerata Jumlah Sel yang Mengekspresikan HSP70.....	55
Gambar 5.6 Ekspresi HMGB1 pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	57
Gambar 5.7 Rerata Jumlah Sel yang Mengekspresikan HMGB1.....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Pengukuran skor histopatologi nekrosis glomerular.....	37
Tabel 4.2 Pengukuran skor histopatologi infiltrasi glomerular.....	38
Tabel 4.3 Pengukuran skor histopatologi sklerosis glomerular.....	38
Tabel 5.1 Hasil Korelasi antar variabel.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik	81
Lampiran 2. Uji Asumsi Data	82
Lampiran 3. Uji Perbandingan Data	83
Lampiran 4. Uji Korelasi Data.....	84
Lampiran 5. Data Penelitian.....	85
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	87
Lampiran 7. Naskah Artikel yang Di Submit.....	93

DAFTAR SINGKATAN

ACT	: <i>Arthemisin combined therapy</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
CR1	: <i>Complement receptor 1</i>
CSA	: <i>Chondroitin sulfate A</i>
GGA	: <i>Gagal ginjal akut</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
GPI	: <i>Glycosylphosphatidylinositol</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HE	: <i>Haematoksilin eosin</i>
HMGB1	: <i>High Mobility Group Box 1</i>
HMOX1	: <i>Heme Oxygenase 1</i>
HRP	: <i>Histidin Rich-Protein</i>
HS	: <i>Heparan sulfate</i>
HSF	: <i>Heat Shock Transcriptional Factor</i>
HSP70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IFN- γ	: <i>interferon-gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>NOS yang diinduksi</i>
IRBCs	: <i>Infected red blood cells</i>
I κ B	: <i>Inhibitor of kappa B</i>
LP	: <i>Lapangan Pandang</i>
MNCs	: <i>Mononuclear cells</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
NTA	: <i>Nekrosis tubular akut</i>

PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PfEMP	: <i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein</i>
PfHRP	: <i>Plasmodium falciparum histidin rich protein</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PRR	: <i>Pathogen recognition receptor</i>
RAAA	: <i>Renin-angiotensin-aldosteron axis</i>
RAGE	: <i>Receptor for advanced glycation end products</i>
RBCM	: <i>Red blood cell membrane</i>
RDT	: <i>Rapid Diagnostic Test</i>
ROI	: <i>Reactive oxygen intermediate</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming growth factor-beta1</i>
Th1	: <i>T- helper 1</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
UPR	: <i>Unfolded Protein Receptor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>