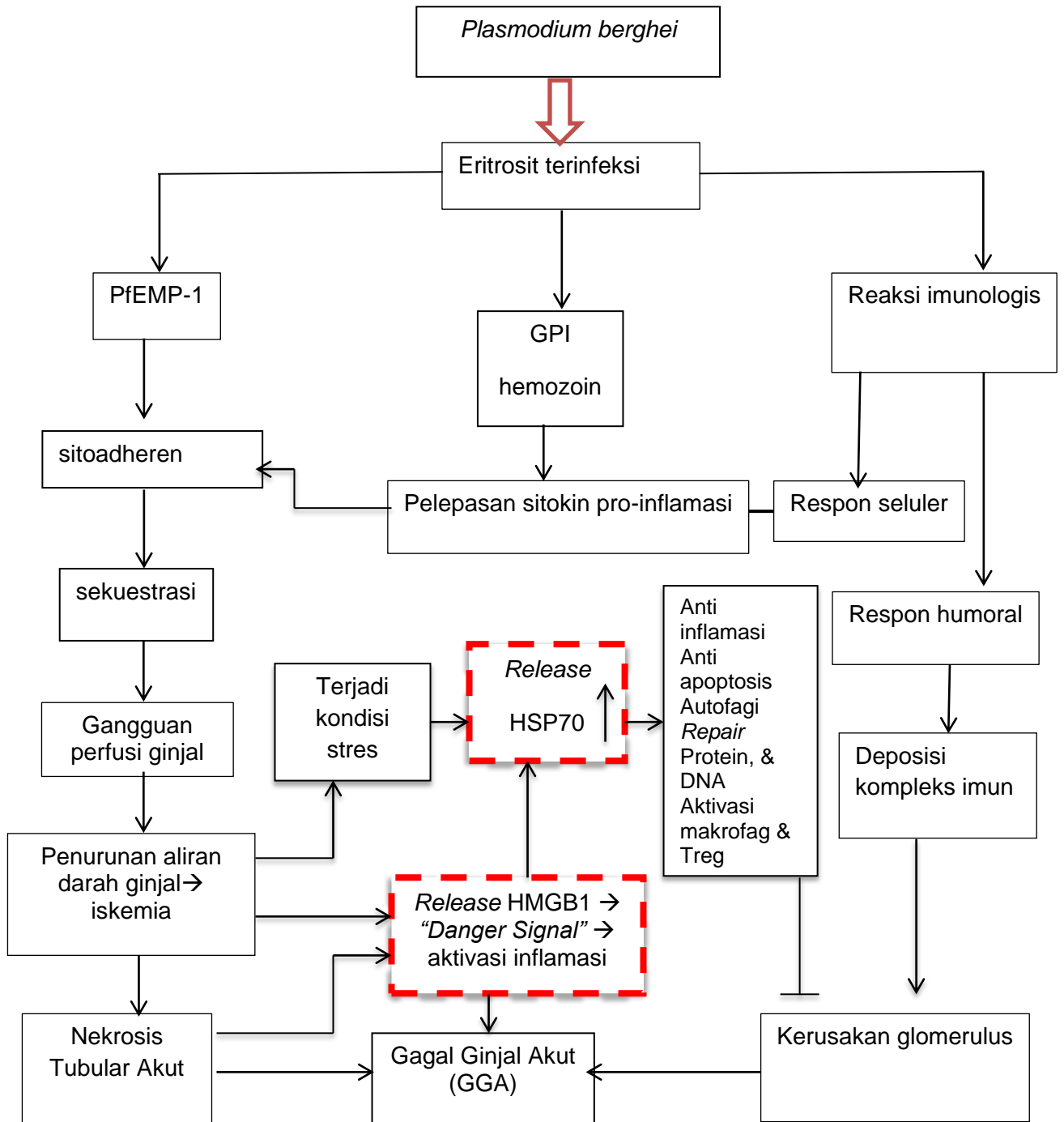





## BAB 3

### KERANGKA KONSEP

#### 3.1. Kerangka Konsep



### Keterangan:

-  Variabel yang diteliti
-  Menyebabkan
-  Menghambat

*Plasmodium berghei* yang diinokulasikan kedalam tubuh mencit C57BL/6 akan berkembang biak secara aseksual. Sporozoit yang masuk secara intraperitoneal akan masuk ke dalam aliran darah. Dalam waktu 30 menit, sporozoit infeksius tersebut memasuki sel-sel parenkim hepar. Stadium eksoeritrositik dimulai ketika sporozoit masuk dalam sel hepar menjadi skizon intraseluler dan berkembang menjadi merozoit. Sel hepar yang mengandung plasmodium tersebut pecah dan merozoit keluar dengan bebas. Merozoit tersebut selanjutnya akan masuk kedalam eritrosit dan ikut dalam aliran darah menuju ke berbagai organ (keadaan parasitemia).

Dalam sirkulasi vaskular, eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* pada keadaan lanjut akan mengalami lisis, sehingga keluar molekul antigenik (GPI) yang selanjutnya akan mengaktifasi sitokin pro inflamasi. Sitokin-sitokin pro inflamasi (misalnya TNF) pada reseptornya di permukaan sel endotel akan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi nuklear (misal NFK $\beta$ ) yang menstimulasi sintesa glikoprotein adhesi, yaitu VCAM-1, ICAM-1 dan E-selectin yang selanjutnya akan diekspresikan pada permukaan sel dan berperan dalam proses sitoaderen eritrosit yang terinfeksi.

Permukaan membran eritrosit terinfeksi stadium matur akan mengalami penonjolan dan membentuk knob PfEMP-1. Knob PfEMP1 memediasi melekatnya eritrosit pada reseptor molekul adhesif yang ada pada endotel kapiler dan venula. Peristiwa perlekatan tersebut dikenal sebagai sitoaderen dan menimbulkan terjadinya sekuestrasi. Eritrosit (baik yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi) akan mengalami *rosetting* dan autoaglutinasi, sehingga

menyebabkan terjadinya sekuestrasi eritrosit yang mengandung parasit matur pada pembuluh darah ginjal. Sekuestrasi menyebabkan penurunan aliran darah pada mikrovaskular (iskemia). Iskemia akan menciptakan kondisi stres yang akan meningkatkan produksi HSP70. *Heat shock protein 70* (HSP70) dilepaskan untuk melindungi dari cedera ginjal yang memberat dan mengembalikan fungsi normal pada ginjal. HSP 70 memiliki fungsi dalam meringankan jejas pada sel, serta kombinasi efek termasuk perbaikan protein yang rusak, pencegahan agregasi protein yang terdenaturasi, degradasi protein yang rusak, perbaikan DNA, menghambat apoptosis, stabilisasi cytoskeleton, anti inflamasi, autofagi (suatu proses katabolic dimana terjadi degradasi komponen sitoplasma oleh lisosom), stimulasi monosit, dan stimulasi aktivitas sel T regulator (Treg). Peran penting HSP70 ini akan melindungi dari kerusakan sel-sel glomerulus dan tubulus yang lebih berat.

Selain itu, sel-sel iskemia akan melepaskan HMGB1. *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) merupakan faktor inti yang dapat mengaktifasi jalur inflamasi ketika dilepaskan secara ekstraseluler oleh sel-sel iskemia maupun sel-sel nekrotik, dimana HMGB1 bekerja sebagai sinyal tanda bahaya endogen dan berkontribusi pada eksaserbasi dari kerusakan jaringan ginjal. *High Mobility Group Box 1* berperan sebagai sitokin inflamasi untuk stimulasi maturasi sel dendritik dan sebagai sitokin inflamasi kuat melalui TLR- 2/4 dan reseptor untuk produk akhir jalur *signalling* pada glikasi lanjut. Selain itu, HMGB1 juga menginduksi profil protrombik pada sel-sel endotel secara langsung. HMGB1 yang dilepas oleh sel-sel iskemia ini akan berkontribusi dalam berkembangnya respon inflamasi dan menyebabkan kerusakan ginjal yang lebih parah. Selain itu, keadaan inflamasi merupakan salah satu kondisi *stress* yang juga akan meningkatkan pelepasan HSP70. Iskemia pada ginjal akan menyebabkan

nekrosis sel-sel tubulus dan glomerulus sehingga mengakibatkan gagal ginjal akut (GGA).

### **3.3 Hipotesis Penelitian**

- 3.3.1 Ekspresi HSP70 pada ginjal kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol
- 3.3.2 Ekspresi HMGB1 pada ginjal kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol
- 3.3.3 Terdapat hubungan korelatif antara ekspresi HSP70 dan HMGB1
- 3.3.4 Terdapat hubungan korelatif antara ekspresi HSP70 dengan derajat parasitemia
- 3.3.5 Terdapat hubungan korelatif antara ekspresi HMGB1 dengan derajat parasitemia
- 3.3.6 *Heat Shock Protein 70* (HSP70) berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat
- 3.3.7 *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat