

## ARTIKEL PENELITIAN

# Gambaran Histopatologi Limpa Mencit (*Mus musculus Balb/C*) yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*

Intania Dwiputri Hendriani<sup>1</sup>, Adrial<sup>2</sup>, Rizanda Machmud<sup>3</sup>, Hasmiwati<sup>4</sup>, Yenita<sup>5</sup>, Nita Afriani<sup>6</sup>

1. Jurusan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia; 2. Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia; 3. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia; 4. Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia; 5. Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia; 6. Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Unand Limau Manis Pauh, Padang, Sumatera Barat 2516, Indonesia

**Korespondensi:** Adrial, email: [adrial@med.unand.ac.id](mailto:adrial@med.unand.ac.id), HP: 082255972252

## Abstrak

**Tujuan:** mengetahui gambaran histopatologi limpa mencit (*Mus musculus Balb/C*) yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* yang telah diimunisasi dengan ekstrak kelenjar ludah *An. sudaicus*.

**Metode:** jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan kuantitatif. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, pada bulan Maret 2023 hingga September 2024. **Hasil:** penelitian tentang gambaran histopatologi limpa mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* menunjukkan jumlah sel megakariosit sel limpa pada kelompok kontrol dengan rata-rata 2,63 per lapangan pandang, pada kelompok ekstrak pelet 2,23 per lapangan pandang dan pada kelompok ekstrak supernatan 2,13 per lapangan pandang. **Kesimpulan:** rata-rata sel megakariosit pada limpa yang paling tinggi terdapat pada mencit yang diinjeksi dengan kelompok kontrol dan rata-rata sel megakariosit pada limpa yang paling rendah terdapat pada mencit yang diinjeksi dengan kelompok ekstrak supernatan.

**Kata kunci:** Limpa; *Plasmodium berghei*; kelompok kontrol; kelompok ekstrak pelet; kelompok ekstrak supernatan

## Abstract

**Objective:** to determine the histopathological picture of the spleen of mice (*Mus musculus Balb/C*) infected with *Plasmodium berghei* which has been immunized with *An. sudaicus* salivary gland extract. **Method:** This type of research is a descriptive study with a quantitative approach. This research was conducted at the Histology Laboratory of the Faculty of Medicine, Andalas University, from March 2023 to September 2024. **Result:** research on the histopathological picture of the spleen of mice *Mus musculus Balb / C* infected with *Plasmodium berghei* showed the number of spleen cell megakaryocytes in the control group with an average of 2.63 per field of view, in the pellet extract group 2.23 per field of view and in the supernatant extract group 2.13 per field of view. **Conclusion:** the average megakaryocyte cells in the spleen were the highest in mice injected with the control group and the average megakaryocyte cells in the spleen were the lowest in mice injected with the supernatant extract group.

**Keywords:** Spleen; *Plasmodium berghei*; control group; pellet extract group; supernatant extract group

## PENDAHULUAN

Saat ini sekitar dua milyar manusia terkena risiko ancaman penyakit malaria dan penyakit ini telah menyebabkan korban hingga 1-3 juta korban meninggal, hal ini berdasarkan data *World Health Organization* (WHO). Malaria merupakan penyakit dengan tingkat kematian tertinggi dari seluruh penyakit parasitik dan penyebab kematian ketiga penyakit infeksi setelah tuberkulosis dan AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*).<sup>1</sup> Penyebab penyakit malaria adalah parasit jenis protozoa dari genus *Plasmodium*. Parasit penyebab penyakit malaria paling banyak di dunia adalah *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, namun yang paling mematikan adalah infeksi *Plasmodium falciparum*.<sup>2</sup> Pada hewan pengerat, penyakit ini disebabkan oleh *Plasmodium berghei* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles maculatus* yang terinfeksi parasit itu.<sup>3</sup>

Perubahan makroskopis yang paling umum pada penyakit malaria adalah splenitis. Pembengkakan pada limpa mencit diamati pada semua kelompok yang terinfeksi *P. berghei*. Mencit yang terinfeksi malaria ditandai dengan peningkatan ukuran limpa dibanding dengan limpa yang berukuran normal. Semakin meningkat jumlah parasitemia, semakin meningkat juga berat dari limpa.<sup>4</sup> Limpa adalah tempat respon imun yang paling penting, penyaring terhadap antigen asal darah. Limpa adalah tempat terjadinya filtrasi eritrosit yang terinfeksi parasit, dan juga limpa adalah tempat utama pengaturan sistem imun untuk menentukan komponen imunitas apa yang akan

diaktifkan.<sup>5</sup>

Limpa merupakan organ yang utama dalam produksi limfosit. Pada penderita malaria, limpa bertindak sebagai penyaring untuk menghancurkan eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium*. *Plasmodium* dalam eritrosit difagositosis secara aktif oleh limfosit, sel plasma dan makrofag yang terdapat di pulpa putih limpa yang mengakibatkan ukuran diameter pulpa putih limpa akan membesar.<sup>6</sup> Peningkatan aktivitas dari sistem imun pada limpa, dapat dilihat dari ukuran diameter pulpa putih limpa.<sup>7</sup>

Infeksi *Plasmodium* ditandai dengan aktifnya maupun penekanan sistem kekebalan tubuh. Aktivasi sel imun di limpa menyebabkan apoptosis. Apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang bertugas sebagai mekanisme kompensasi untuk terjadinya aktivasi sel imun guna mempertahankan homeostasis respon imun. Limpa mempunyai peran yaitu membersihkan parasit dan sirkulasi serta melakukan hematopoiesis selama infeksi. Splenomegali dan perubahan cepat jumlah sel limpa disebabkan oleh peristiwa apoptosis. Apoptosis sel limpa terbukti terjadi akumulasi hemosiderin berwarna coklat tua, pertumbuhan sel megakariosit, hiperemia, nekrosis interstitialis dan deplesia pulpa merah. Hal ini menyatakan bahwa pada limpa terinfeksi *plasmodium* secara mikroskopis terdapat peningkatan jumlah sel makrofag, akumulasi hemosiderin dan penyebaran haemozoin. Pulpa merah berukuran

lebih kecil dibanding pulpa putih yang dilihat secara mikroskopis terjadi peningkatan jumlah sel makrofag yaitu tempat akumulasi sel mononuklear seperti limfosit dan makrofag. Sel makrofag penting berperan dalam proses eliminasi parasit melalui proses oksidasi dan fagositosis.<sup>13</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perubahan gambaran histopatologi limpa pada mencit yang diinfeksi dengan *P. berghei* dan untuk mengetahui jumlah sel megakariosit pada limpa yang disebabkan oleh malaria falciparum sebagai penyebab kematian utama pada kasus malaria.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode deksriptif analisis dengan pendekatan kuantitatif. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian Dr. Adrial pada tahun 2017 mengenai pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus* terhadap kadar IL 12, IL 10, Nitrit Oksida (NO), dan kepadatan parasitemia mencit putih yang diinfeksi dengan *P. Berghei* menggunakan metode eksperimental dengan desain *The Post Test Only Control Group Design*.

Populasi penelitian adalah semua preparat organ mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei* yang sebelumnya telah diimunisasi dengan menggunakan ekstrak kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus* yang telah dibuat pada penelitian induk.

Penelitian ini menggunakan preparat limpa mencit *Mus musculus*

*Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei* yang sebelumnya telah diimunisasi dengan menggunakan ekstrak kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus*.

Data hasil yang diperoleh berupa nilai rerata dari tingkat perubahan gambaran histopatologi limpa mencit yang diinfeksi *P. berghei* dan sebelumnya telah dilakukan imunisasi dengan 3 perlakuan yang berbeda dinilai berdasarkan sel megakariosit yang mengalami peningkatan, dijumlah kemudian dirata-rata dengan menggunakan Windows Excel 2010 dan dibandingkan dengan setiap perlakuan. Data ditampilkan dalam tabel frekuensi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Preparat tersebut dilihat dan dibaca menggunakan mikroskop (Binokuler Olympus BX-51) dengan perbesaran 100x, pada setiap preparat dilihat dalam 5 lapangan pandang yang paling representatif. Pembacaan dilakukan dengan menghitung sel megakariosit pada pulpa merah. Preparat yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari organ limpa mencit *Mus musculus Balb/C* yang telah diinfeksi dengan *P. berghei* setelah diimunisasi dengan ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus* yang terdiri atas perlakuan kontrol, ekstrak pelet dan ekstrak supernatan disajikan secara berturut-turut dalam Tabel 1, 2 dan 3. Perbandingan rerata sel megakariosit ketiga kelompok penelitian disajikan dalam Tabel 4.

**Tabel 1. Hasil Penghitungan Jumlah Sel Megakariosit Pada Kelompok Kontrol**

| No. Sampel   | Jumlah Sel Megakariosit pada Kelompok Kontrol |                  |                  |                  |                  | Frekuensi | Mean $\pm$ SD   |
|--------------|-----------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|-----------------|
|              | Lapang Pandang 1                              | Lapang Pandang 2 | Lapang Pandang 3 | Lapang Pandang 4 | Lapang Pandang 5 |           |                 |
| K4           | 2                                             | 4                | 2                | 2                | 1                | 11        | 2,2 $\pm$ 0,98  |
| K5           | 3                                             | 2                | 2                | 4                | 2                | 13        | 2,6 $\pm$ 0,80  |
| K6           | 4                                             | 2                | 3                | 3                | 2                | 14        | 2,8 $\pm$ 0,75  |
| K7           | 3                                             | 3                | 2                | 4                | 2                | 14        | 2,8 $\pm$ 0,75  |
| K8           | 2                                             | 4                | 3                | 3                | 3                | 15        | 3,0 $\pm$ 0,63  |
| K14          | 1                                             | 4                | 2                | 4                | 1                | 12        | 2,4 $\pm$ 1,36  |
| Total rerata |                                               |                  |                  |                  |                  |           | 2,63 $\pm$ 0,95 |

**Tabel 2. Hasil Penghitungan Jumlah Sel Megakariosit Pada Kelompok Ekstrak Pelet**

| No. Sampel   | Jumlah Megakariosit pada Kelompok Ekstrak Pelet |                  |                  |                  |                  | Frekuensi | Mean $\pm$ SD   |
|--------------|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|-----------------|
|              | Lapang Pandang 1                                | Lapang Pandang 2 | Lapang Pandang 3 | Lapang Pandang 4 | Lapang Pandang 5 |           |                 |
| P4           | 3                                               | 1                | 1                | 2                | 1                | 8         | 1,6 $\pm$ 0,8   |
| P5           | 2                                               | 1                | 5                | 3                | 3                | 14        | 2,8 $\pm$ 1,33  |
| P6           | 2                                               | 4                | 2                | 1                | 1                | 10        | 2,0 $\pm$ 1,10  |
| P7           | 3                                               | 2                | 1                | 4                | 2                | 12        | 2,4 $\pm$ 1,02  |
| P8           | 4                                               | 2                | 3                | 3                | 1                | 13        | 2,6 $\pm$ 1,02  |
| P14          | 2                                               | 3                | 2                | 1                | 2                | 10        | 2,0 $\pm$ 0,63  |
| Total rerata |                                                 |                  |                  |                  |                  |           | 2,23 $\pm$ 1,09 |

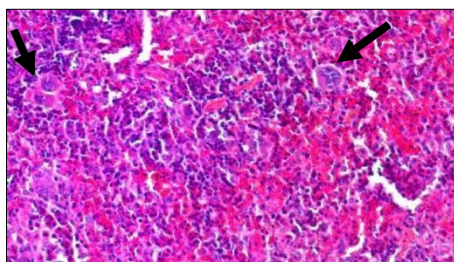
**Tabel 3. Hasil Penghitungan Jumlah Sel Megakariosit Pada Kelompok Ekstrak Supernatan**

| No. Sampel   | Jumlah Sel Megakariosit pada Kelompok Ekstrak Supernatan |                  |                  |                  |                  | Frekuensi | Mean $\pm$ SD   |
|--------------|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|-----------------|
|              | Lapang Pandang 1                                         | Lapang Pandang 2 | Lapang Pandang 3 | Lapang Pandang 4 | Lapang Pandang 5 |           |                 |
| S4           | 3                                                        | 1                | 2                | 1                | 2                | 9         | 1,8 $\pm$ 0,75  |
| S5           | 4                                                        | 2                | 1                | 2                | 1                | 10        | 2,0 $\pm$ 1,10  |
| S6           | 3                                                        | 4                | 1                | 2                | 2                | 12        | 2,4 $\pm$ 1,02  |
| S7           | 2                                                        | 1                | 3                | 1                | 1                | 8         | 1,6 $\pm$ 0,80  |
| S8           | 12                                                       | 1                | 1                | 1                | 1                | 16        | 3,2 $\pm$ 4,40  |
| S14          | 3                                                        | 1                | 2                | 1                | 2                | 9         | 1,8 $\pm$ 0,75  |
| Total rerata |                                                          |                  |                  |                  |                  |           | 2,13 $\pm$ 2,05 |

**Tabel 4.** Perbandingan Hasil Penghitungan Rata-Rata Sel Megakariosit Pada Kelompok Kontrol, Ekstrak Pelet Dan Ekstrak Supernatan

| Kelompok         | Kontrol<br>(n=6)   | Rerata Sel Magakariosit |                     |
|------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
|                  |                    | Pelet<br>(n=6)          | Supernatan<br>(n=6) |
| Mencit 4         | 2,2 ± 0,98         | 1,6 ± 0,8               | 1,8 ± 0,75          |
| Mencit 5         | 2,6 ± 0,80         | 2,8 ± 1,33              | 2,0 ± 1,10          |
| Mencit 6         | 2,8 ± 0,75         | 2,0 ± 1,10              | 2,4 ± 1,02          |
| Mencit 7         | 2,8 ± 0,75         | 2,4 ± 1,02              | 1,6 ± 0,80          |
| Mencit 8         | 3,0 ± 0,63         | 2,6 ± 1,02              | 3,2 ± 4,40          |
| Mencit 14        | 2,4 ± 1,36         | 2,0 ± 0,63              | 1,8 ± 0,75          |
| <b>Mean ± SD</b> | <b>2,63 ± 0,95</b> | <b>2,23 ± 1,09</b>      | <b>2,13 ± 2,05</b>  |

Berdasarkan hasil pada Tabel 4.4 diperoleh rata-rata sel megakariosit per lapangan pandang pada mencit dengan kelompok kontrol adalah 2,63 kelompok ekstrak pelet adalah 2,23 dan kelompok ekstrak supernatan adalah 2,13. Hasil rata-rata sel megakariosit yang paling tinggi yaitu pada kelompok kontrol dan yang paling rendah pada kelompok ekstrak supernatan. Gambaran mikroskopis limpa mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei* disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Gambaran Mikroskopis pada Organ Limpa Mencit. Perbesaran 100X. Pewarnaan HE. Sel megakariosit ditunjukkan oleh tanda panah

Di bawah mikroskop, preparat histopatologi limpa diamati masing-masing pada lima lapang pandang dengan

perbesaran 100x. Pemeriksaan limpa secara histopatologi berdasarkan adanya sel megakariosit dan dihitung dan dijumlahkan. Pada Gambar 4.1 didapatkan gambaran hasil pengamatan pada organ limpa dari mencit kelompok kontrol yang diamati dengan mikroskop. Pada gambar tersebut dapat dilihat banyak sel megakariosit pada limpa dan didapatkan rata-rata sel megakariosit sebanyak 2,63 per lapang pandang.

Hasil pengamatan pada gambaran histopatologi limpa mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei* mengalami perubahan yaitu terjadi peningkatan jumlah sel megakariosit. Hal tersebut membuktikan bahwa mencit dari kelompok kontrol yang hanya diimunisasi dengan larutan fisiologis, memiliki rerata jumlah sel megakariosit lebih tinggi, dibandingkan kelompok mencit yang diberikan injeksi ekstrak kelenjar ludah nyamuk.

Limpa sangat penting untuk membuang sel darah merah yang rusak dan terinfeksi dari peredaran,

mengaktifkan respons sel T dan B spesifik malaria, dan berfungsi sebagai pusat hematopoiesis, yang semuanya berkontribusi pada pengendalian malaria. Selain itu, organ ini memainkan peran penting dalam membentuk komponen kompartemen memori yang akan memberikan kekebalan protektif setelah paparan ulang berikutnya. Mediator yang terkait dengan respons Th1 kemungkinan memainkan peran sentral dalam memandu perubahan ini mengingat bukti terkini yang menghubungkan faktor-faktor ini (misalnya, IFN- $\gamma$ , sel T) dengan pembatasan respons humoral selama infeksi malaria. Perubahan dalam komposisi dan jumlah sel stroma dalam organ ini dan interaksinya dengan sel imun dapat menyebabkan perubahan struktural limpa.<sup>14</sup>

Pada tabel 4.2 didapatkan rata-rata sel megakariosit sebanyak 2,23 per lapang pandang. Sel megakariosit pada kelompok ekstrak pelet memiliki jumlah yang lebih sedikit dibandingkan sel megakariosit pada kelompok kontrol.

Hal ini membuktikan bahwa mencit dari kelompok ekstrak pelet yang diinfeksi dengan *P. berghei* dan diinjeksi ekstrak kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus* memiliki rerata persentase kerusakan organ limpa lebih rendah daripada kelompok kontrol yang tidak diberikan injeksi ekstrak kelenjar ludah nyamuk, karena kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus* memiliki efek proteksi pada mencit terhadap *P. berghei*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aridama (2013), kelompok mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei*,

setelah diimunisasi dengan ekstrak pelet kelenjar ludah *An. sundaicus* memiliki derajat parasitemia yang rendah, disebabkan terdapatnya protein immunomodulator yang terdapat didalam fraksi *insoluble* ekstrak pelet tersebut, sehingga kerusakan organ yang ditimbulkan juga akan lebih rendah dari pada kelompok kontrol, yang tidak diinjeksikan ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus* yang bersifat immunomodulator tersebut.<sup>15</sup>

Pada tabel 4.3 didapatkan sel megakariosit dengan rata-rata 2,13 per lima lapang pandang. Sel megakariosit pada kelompok ekstrak supernatan memiliki jumlah yang paling sedikit dibandingkan sel megakariosit pada kelompok kontrol dan kelompok ekstrak pelet. Sehingga jumlah sel megakariosit pada organ limpa mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei* dan diberikan injeksi ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus*, terendah terdapat pada mencit kelompok perlakuan ekstrak supernatan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian imunisasi ekstrak supernatan memperlihatkan senyawa yang berperan sebagai immunomodulator yang bersifat terlarut (*soluble*).

Pemberian imunisasi dengan ekstrak kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus* memiliki kemungkinan untuk mengurangi jumlah sel megakariosit pada limpa karena partikel besar yang mengendap dan partikel kecil yang terlarut dapat berperan untuk meningkatkan imunitas tubuh host sehingga mengurangi

jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit pada mikrosirkulasi. Hal ini sesuai dengan definisi dari ekstrak pelet dan supernatan menurut Griffith (2010), ekstrak supernatan ini merupakan partikel-partikel kecil yang terlarut pada larutan sisa endapan partikel besar yang terkonsentrasi pada bagian bawah tabung sentrifus. Partikel kecil dari ekstrak kelenjar ludah nyamuk yang terlarut tersebut memiliki efek proteksi yang baik untuk mencit terhadap paparan infeksi malaria sehingga mengurangi tingkat keparahan kerusakan organ yang akan muncul karena malaria.<sup>16</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Adrial (2019), juga mendapatkan kesimpulan bahwa derajat parasitemia pada kelompok mencit yang mendapatkan perlakuan (imunisasi dengan ekstrak pelet dan ekstrak supernatan), cenderung lebih rendah dibandingkan derajat parasitemia dari mencit kelompok kontrol yang tidak diberikan imunisasi, sehingga menunjukan, bahwa immunomodulator yang terdapat pada fraksi *insoluble* pelet dan fraksi *soluble* supernatan dari kelenjar ludah *An. sundaicus*, berpotensi sebagai protein immunomodulator yang mampu mengurangi dan mencegah kerusakan organ tubuh seperti limpa akibat infeksi parasit malaria.<sup>17</sup>

Pada penelitian Adrial (2013) menyimpulkan bahwa, pengamatan derajat parasitemia mencit *Mus musculus Balb/C* yang divaksinasi dengan kelenjar saliva *An. sundaicus* pasca infeksi *P. berghei* menunjukkan bahwa kelompok perlakuan ekstrak pelet memiliki derajat

parasitemia yang cenderung lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan supernatan dan kelompok kontrol yang tidak divaksinasi. Kelompok pelet kelenjar saliva *An. sundaicus* merupakan komponen protein immunomodulator yang mampu menurunkan derajat parasitemia mencit kelompok perlakuan pelet lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kadar sitokin IFN- $\gamma$  paling tinggi pada kelompok pelet dan kadar IL-4 paling rendah pada kelompok supernatan. Protein immunomodulator mampu memodulasi respon imun inang kearah Th1. Kelenjar saliva *An. sundaicus* berpotensi sebagai salah satu kandidat target dalam pengembangan *Transmisson Blocking Vaccine* (TBV) melawan malaria.<sup>18</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan data hasil penelitian didapatkan perbedaan gambaran mikroskopis dari kelompok perlakuan kontrol, ekstrak pelet dan ekstrak supernatan. Dalam penelitian ini parameter kerusakan limpa yaitu sel megakariosit. Hasil perhitungan didapatkan bahwa rerata sel megakariosit dari limpa mencit yang dibagi menjadi kelompok perlakuan kontrol, ekstrak pelet dan ekstrak supernatan menunjukan, rerata secara berurutan adalah 2,63; 2,23 dan 2,13 per lapangan pandang. Kelompok perlakuan yang memiliki rerata sel megakariosit terbanyak terdapat pada organ limpa dari mencit dengan kelompok kontrol, dan kerusakan terendah terdapat pada kelompok perlakuan ekstrak supernatan.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak Ada.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu

dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak Ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Werfette PRM, Armunanto R, Tahir I. Quantitative Electronic Structure - Activity Relationship of Antimalarial Compound of Artemisinin Derivatives Using Principal Component Regression Approach. *Indones J Chem*. 2010;8(3):404.
2. Ghazanfari N, Mueller SN, Heath WR. Cerebral Malaria in Mouse and Man. 2018;9.
3. Shi Q, Lynch MM, Romero M, Burns JM. Enhanced Protection Against Malaria by A Chimeric Merozoite Surface Protein Vaccine. *Infect Immun*. 2007;75(3):1349.
4. Windasari TAN, Maslachah L, Rahardjo AP. Pengaruh Paparan Artemisinin Berulang Terhadap Diameter Pulpa Putih dan Indeks Limpa Pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*. *J Basic Med Vet*. 2016;5(1):9.
5. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Vol. 11, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014. 4 p.
6. Kumar V, Bagai U. Structural Changes in Spleen Architecture upon *Plasmodium berghei* (NK-65) Infection in BALB/c Mice. *IOSR J Pharm Biol Sci*. 2014;9(4):19.
7. Nabawiyati Nurul Makiyah S, Iszamriach R, Nofariyandi A. Paparan Ultraviolet C Meningkatkan Diameter Pulpa Alba Limpa dan Indeks Mitotik Epidermis Kulit Mencit. *J Kedokt Brawijaya*. 2014;28(1):18.
8. Kapoor G, Bagai U, Banyal HS. *Plasmodium berghei* Induces Apoptotic Changes in Splenic and Peripheral Blood Cells. *Trop Biomed*. 2011;28(1):119–120.
9. Adrial. Pengaruh Ekstrak Kelenjar Ludah *Anopheles sundaicus* Terhadap Kadar Interleukin-12, Interleukin-10, Nitrik Oksida, dan Kepadatan Parasitemia Mencit Putih yang Diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* (disertasi). Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2017.
10. Nugroho A, Harijanto PN, Datau EA. *Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan*. Penerbit Buku Kedokteran (EGC). 2000.
11. Darlina. *Parasit Malaria Rodensia Sebagai Model Penelitian Vaksin Dengan Teknik Nuklir*. *Bul Al*. 2011;13(2):53.

12. Intan PR, Lestari TW, Sani Y. Studi Histopatologi Pasca Pemberian Ekstrak Campuran Kulit Batang Pulau (*Alstonia scholaris* L. R. Br.) dan Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Mencit Terinfeksi *Plasmodium berghei*. J Kedokt Yars. 2017;25(1):12.
13. Pai CCS, Chen M, Mirsoian A, Grossenbacher SK, Tellez J, Ames E, et al. Treatment Of Chronic Graft-Versus-Host Disease With Bortezomib. Blood. 2014;124(10):1678.
14. Ghosh D, Stumhofer JS. The Spleen: Epicenter in Malaria Infection and Immunity. J Leukoc Biol. 2021;110(4):756.
15. Aridama WR, Senjarini K, Sugiyanta. Derajat Parasitemia Mencit Galur BALB/c yang Divaksinasi Kelenjar Saliva *Anopheles sundaicus* sebagai Model *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) Melawan Malaria. Fak Kedokt Univ Jember. 2012;3.
16. Griffith OW. Practical Techniques for Centrifugal Separations. Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology. 2010. 17 p.
17. Adrial A, Nasrul E, Rasyid R. Parasitemia Density Of White Mice Vaccinated of *Anopheles sundaicus* Salivary Gland Extract and *Plasmodium berghei* Infected As A Model In Fighting Malaria. 2019;3.
18. Adrial, Edward Z, Lestari S. 21 Faktor Imunomodulator Kelenjar Saliva *Anopheles Sundaicus* Sebagai Target Potensial Dalam Pembuatan *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) Melawan Malaria. 2013;25.