

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG  
LAWU TERHADAP *MULTI ORGAN DYSFUNCTIONS*  
PADA TIKUS MODEL ANTRAKS SISTEMIK  
( Kajian TNF- $\alpha$ , *Caspase-3*, *E-selectin*, MDA,  
SGPT, Kreatinin dan Histopatologi Paru )**

**DISERTASI**

**Disusun untuk Memenuhi Persyaratan Dalam Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Ilmu Kedokteran S3**



**Dhani Redhono Harioputro**

**NIM T501608010**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S-3)  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2021**


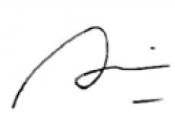

*commit to user*

**DISERTASI**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU  
TERHADAP *MULTI ORGAN DYSFUNCTION* PADA  
TIKUS MODEL ANTRAKS SISTEMIK  
( Kajian TNF  $\alpha$ , Caspase-3, E-Selectin, MDA, SGPT,  
Kreatinin dan Histopatologi Paru ).**

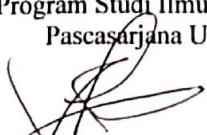
Oleh :

**Dhani Redhono Harioputro  
NIM : T501608010**

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Promotor			
Promotor	Prof. Dr. Bambang Purwanto , dr. SpPD KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001		
Ko-Promotor I	Brian Wasita, dr. PhD, SpPA NIP. 197907222005011003		
Ko-Promotor II	Dono Indarto, dr. M.Biotech.St, PhD NIP. 196701041996011001		

**Telah dinyatakan memenuhi syarat  
Pada tanggal 25 Januari 2021**

Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3  
Pascasarjana UNS

  
**Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG(K)  
NIP. 195303311982021003**

*commit to user*



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN S3  
PASCASARJANA**

Jl. Ir. Sutami No. 36A Kentingan, Surakarta 57126 Telp./Fax. (0271) 632450  
Website: <http://pasca.uns.ac.id/s3kedokteran> Email: [s3ilmukedokteran@mail.uns.ac.id](mailto:s3ilmukedokteran@mail.uns.ac.id)

**PERSETUJUAN UJIAN TERTUTUP DISERTASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini, komisi pembimbing, menyetujui untuk :

**UJIAN TERTUTUP DISERTASI**

Nama : Dhani Redhono Harioputro  
NIM : T501608010  
Judul Disertasi : **PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU  
TERHADAP MULTI ORGAN DYSFUNCTION PADA TIKUS  
MODEL ANTRAKS SISTEMIK  
( KAJIAN TNF  $\alpha$ , CASPASE 3, E-SELECTIN, MDA, SGPT,  
KREATININ DAN HISTOPATOLOGI PARU )**

Yang akan diselenggarakan pada :

Hari : Kamis  
Tanggal : 25 Februari 2021  
Jam : 10.00  
Tempat : Aplikasi Zoom

No	Nama	Status	Tanda Tangan Persetujuan
1.	Prof. Dr. Agus Kristiyanto, M.Pd. NIP. 196511281990031001	Ketua Penguji	
2.	Prof. Dr. Reviono dr. SpP (K) NIP. 196510302003121001	Sekretaris penguji	
3.	Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K) NIP. 195303311982021003	Kepala Prodi	
4.	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr. SpPD KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001	Promotor	
5.	Brian Wasita, dr. PhD, SpPA NIP. 197907222005011003	Ko-Promotor I	
6.	Dono Indarto, dr. M. Biotech, St, PhD NIP. 196701041996011001	Ko-Promotor II	
7.	Dr. Risya Cilmiaty AR drg. M.Si SpKG NIP. 196701041996011001	Pakar Dalam	
8.	Dr. Eti Poncorini Pamungkasari, dr, MPd NIP. 197503112002122002	Pakar Dalam	
9.	Dr. Tatar Sumandjar dr. SpPD KPTI FINASIM NIP. 195608141984031001	Pakar Dalam	
10.	Prof. Dr. dr. Suhendro, Sp.PD-KPTI NIP. 196008281985121001	Penguji Luar	

Surakarta,  
Hormat kami,  
Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3  
Pascasarjana UNS

Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K)  
NIP. 195303311982021003

## PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Proposal disertasi yang berjudul : “PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP *MULTI ORGAN DYSFUNCTIONS* PADA TIKUS MODEL ANTRAKS SISTEMIK (Kajian TNF- $\alpha$ , *Caspase-3*, *E-selectin*, MDA, SGPT, Kreatinin dan Histopatologi paru)” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik disertasi beserta gelar doktor saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai author dan Pascasarjana UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Januari 2021  
Mahasiswa,



Dhani Redhono H

NIM T501608010

# PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP *MULTI ORGAN DYSFUNCTIONS* PADA TIKUS MODEL ANTRAKS SISTEMIK

( Kajian  $TNF-\alpha$ , *Caspase-3*, *E-selectin*, MDA,  
SGPT, Kreatinin dan Histopatologi Paru )

**Dhani Redhono Harioputro**

NIM T501608010

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Antraks merupakan infeksi zoonosis yang disebabkan oleh *Bacillus anthracis*, dengan prevalensi yang semakin meningkat di Indonesia. Pada saat masuk ke tubuh inang, spora akan berubah menjadi bentuk vegetatif dan menghasilkan toksin yang memicu proses inflamasi, apoptosis, stres oksidatif dan disfungsi endotel. Proses ini dapat berlanjut menjadi *Multi Organ Dysfunctions* (MODs) pada kulit, paru, ginjal dan hati. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh Ekstrak Etanol Propolis (EEP) Gunung Lawu terhadap MODs pada tikus model antraks sistemik.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah *True Eksperimental post-test only control group design* pada 40 tikus putih jantan *Rattus Norvegicus* yang diberikan EEP dan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu K adalah tikus yang diinduksi spora *B. anthracis*; P1 adalah tikus yang diberikan EEP 200 mg/kgBB 7 hari sebelum induksi spora *B. anthracis* dan dilanjutkan hingga 14 hari; P2 adalah tikus yang diinduksi spora *B. anthracis* dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari; P3 adalah tikus yang diinduksi spora *B. anthracis* dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 7 hari; dan P4 adalah tikus yang diinduksi spora *B. anthracis* dan diberikan Amoksisilin 9 mg/8 jam + EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari. Semua kelompok dilakukan pemeriksaan kadar  $TNF-\alpha$ , MDA serum, *caspase-3*, *e-selectin* serum, dan imunohistokimia  $TNF-\alpha$  dan *e-selectin* pada jaringan paru.

**Hasil:** Ekstrak etanol propolis Gunung Lawu yang diberikan dengan dosis 200 mg/Kg BB/ hari, menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap  $TNF-\alpha$ , MDA serum, *caspase-3* dan *e-selectin* ( $p < 0.05$ ) pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok lain. Pemberian EEP pasca induksi selama 14 hari (kelompok P3) menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam menurunkan  $TNF-\alpha$ , MDA serum, *caspase-3* dan *e-selectin* ( $p < 0.05$ ). Disfungsi organ hati yang dinilai dengan kadar SGPT serum dan ginjal melalui kadar kreatinin ( $p < 0.001$ ), sebagai marker MODs, terjadi perbaikan setelah pemberian EEP.

**Kesimpulan:** Ekstrak etanol propolis Gunung Lawu dengan dosis 200 mg/Kg BB/ hari, terbukti berfungsi sebagai anti-inflamasi, antioksidan, anti-apoptosis, anti disfungsi endotel di tingkat seluler, sehingga dapat mencegah MODs.

**Kata kunci :** antraks, ekstrak etanol propolis, apoptosis, inflamasi, nekrosis, MODs

*commit to user*

## EFFECT OF ETHANOL EXTRACT PROPOLIS OF MOUNT LAWU ON MULTI ORGAN DYSFUNCTIONS IN SYSTEMIC ANTHRAX MODEL RATS

(Review of TNF- $\alpha$ , Caspase-3, E-selectin, MDA,  
SGPT, Creatinine, and Lung Histopathology)

**Dhani Redhono Harioputro**

NIM T501608010

### ABSTRACT

**Background:** Anthrax is a zoonotic infection caused by *Bacillus anthracis*, with an increasing prevalence in Indonesia. When they enter the host body, the spores will turn into a vegetative form and produce toxins that trigger inflammation, apoptosis, oxidative stress, and endothelial dysfunction. This process can progress to *Multi-Organ Dysfunctions* (MODs) on the skin, lungs, kidneys, and liver. The purpose of this study was to analyze the effect of Mount Lawu Ethanol Extract of Propolis (EEP) in preventing the occurrence of MODs in systemic anthrax-rats model.

**Methods :** This is a True Experimental post-test only control group design on 40 male white rats *Rattus Norvegicus* given EEP and divided into 5 groups, i.e K is the mouse induced by *B. anthracis* spores; P1 were mice that were given EEP 200 mg/kg BW 7 days before induction of *B. anthracis* spores and continued for up to 14 days; P2 is a mouse induced by *B. anthracis* spores and given EEP 200 mg/kg BW for 14 days; P3 is a mouse induced by *B. anthracis* spores and given EEP 200 mg/kg BW for 7 days; P4 were rats induced by *B. anthracis* spores and given *Amoxicillin* 9 mg / 8 hours + EEP 200 mg/kg BW for 14 days. All groups were examined for levels of TNF- $\alpha$ , serum MDA, caspase-3, serum E-selectin, and TNF- $\alpha$  and E-selectin immunohistochemistry in lung tissue.

**Results :** The ethanol extract of Gunung Lawu propolis given at a dose of 200 mg / Kg BW / day, showed a significant difference to TNF- $\alpha$ , serum MDA, caspase-3 and e-selectin ( $p < 0.05$ ) in the P1 group compared to other groups. Post-induction EEP administration for 14 days (P3 group) showed a significant difference in reducing TNF- $\alpha$ , serum MDA, caspase-3 and e-selectin ( $p < 0.05$ ). Liver dysfunction as assessed by serum and renal SGPT levels by creatinine levels ( $p < 0.001$ ), as a marker of MODs, improved after EEP administration.

**Conclusion:** The ethanol extract of Mount Lawu propolis 200 mg/Kg BW/ day has proven as anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic, anti-endothelial dysfunction at the cellular level, which can prevent the decreased MODs.

**Keywords:** anthrax, ethanol extract of propolis, inflammation apoptosis, necrosis, MODs

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, Alhamdulillah, atas segala rahmat dan ridho-Nya, sehingga disertasi dengan judul “PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP MULTI ORGAN DYSFUNCTIONS PADA TIKUS MODEL ANTRAKS SISTEMIK (Kajian TNF- $\alpha$ , Caspase-3, E-selectin, MDA, SGPT, Kreatinin dan Histopatologi paru)” akhirnya dapat selesai. Disertasi ini disusun sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Kedokteran (S3), Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Partisipasi dan dukungan dari berbagai pihak sangat besar kontribusinya dalam proses pembuatan disertasi ini, oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat serta ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Sutarno, Drs., M.Sc., Ph.D., selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kesempatan kepada penulis menjadi mahasiswa Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta
3. Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan izin belajar kepada penulis untuk menempuh studi S3 di Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Dr. Cahyono Hadi, dr., Sp.OG (K), selaku Direktur RSUD Dr.Moewardi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis sebagai dosen pendidik dan pelayanan medik di RS Pendidikan Utama Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

*commit to user*

5. Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG (K), selaku Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah banyak memberi motivasi, koreksi, bimbingan dan arahan kepada penulis hingga menyelesaikan hasil disertasi ini.
6. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp.PD-KGH., FINASIM, selaku promotor yang telah banyak memberikan pengarahannya, bimbingan dan motivasi kepada penulis selama menjalani pendidikan S3 ini.
7. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., SpPD-KR, FINASIM, selaku pembimbing akademik, yang telah menemani, memberikan motivasi dan bimbingan kepada penulis dalam segera menyelesaikan pendidikan S3 ini.
8. Brian Wasita, dr., Sp.PA., Ph.D., selaku co-promotor I yang telah banyak memberikan pengarahannya dan bimbingan, kepada penulis untuk menyelesaikan hasil disertasi ini.
9. Dono Indarto, dr., M.Biotech.St., Ph.D., selaku co-promotor II yang telah banyak memberikan koreksi, bimbingan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan hasil disertasi ini.
10. Segenap anggota dewan penguji: Prof. Dr. Agus Kristiyanto, M.Pd, Paramasari Dirgahayu, dr., Ph.D., Prof. Dr. Suhendro, dr., Sp.PD., KPTI FINASIM, Dr. Risyah Cilmiaty AR, drg., M.SI., Sp.KG., Dr. Eti Poncorini Pamungkasari, dr., M.Pd., Dr. Tatar Sumandjar, dr., Sp.PD., KPTI, FINASIM, yang telah banyak memberikan koreksi, masukan dan saran demi perbaikan penulisan disertasi ini.
11. Ayahanda tercinta Prof. Dr. Suharyo Hadisaputro, dr., Sp.PD., KPTI, FINASIM dan ibunda tercinta Endah Susanti, Almarhum ayahanda mertua tercinta Marwan Abdullah, dr. dan ibunda mertua tercinta Fatimah, yang selalu memberikan dorongan, nasihat dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil disertasi ini.
12. Guru dan orang tua tercinta, alm. Prof. Dr. H. Guntur Hermawan, dr., Sp.PD., KPTI, yang telah memberikan motivasi, dukungan dan ide pada disertasi ini.



13. Segenap dosen Program Doktor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah banyak memberikan bekal ilmu pengetahuan, wawasan, dan pengalaman belajar yang sangat bermanfaat selama masa pendidikan.
14. Istri tersayang, Arie Kusumawardani, dr., Sp.KK (K), yang selalu mendampingi dari proses awal hingga saat ini, Anak-anakku tercinta M. Arsyi Dasa Ramadhan dan Raisya Putri Azahra, yang selalu mendukung dan memberi kebahagiaan serta pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil disertasi ini.
15. Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi, gedung Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada, Mas Yuli Yanto, yang telah banyak membantu kelancaran jalannya penelitian hewan coba ini.
16. Balai Besar Penelitian Veteriner (Balitvet) Bogor, Dr. NLP Indi Dharmayanti, drh., M.Si., selaku Kepala Balitvet, atas ijin dan kerjasamanya, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.
17. Balai Besar Penelitian Veteriner (Balitvet) Bogor, Dr. Adji Rahmat, drh. yang selalu membantu dalam kelancaran penelitian ini.
18. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Mbak Asih yang telah membantu kelancaran dalam pembacaan preparat histopatologi.
19. Segenap staf sekretariat Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta, Mbak Nanda dan Mbak Ninik, yang telah banyak membantu dalam proses belajar mulai dari awal masuk sampai penulis dapat menyelesaikan hasil disertasi ini.
20. Semua teman seperjuangan peserta didik Program Studi Sains Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan semangat dan bantuan selama menjalani Pendidikan.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan disertasi ini masih banyak kekurangan, untuk itu saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan disertasi ini.

Surakarta, Januari 2021

*commit to user*

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI .....	iv
ABSTRAK .....	v
PRAKATA .....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Keaslian Penelitian .....	4
C. Rumusan Masalah.....	6
D. Tujuan Penelitian .....	7
E. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Landasan Teori .....	9
1. Penyebab Antraks .....	9
2. Siklus Hidup <i>B. Anthracis</i> .....	10
3. Cara Penularan.....	10
4. Patogenesis Infeksi Antraks.....	11
5. Proses Inflamasi pada Infeksi Antraks .....	17
a. Peran TNF- $\alpha$ pada Infeksi Antraks.....	22
b. Peran <i>Caspase-3</i> pada Infeksi Antraks.....	22
c. Peran <i>E-selectin</i> pada Infeksi Antraks.....	24
d. Peran <i>Malondialdehyde</i> pada Infeksi Antraks.....	25
6. <i>Multi Organ Dysfunctions (MODs)</i> .....	28
a. Gambaran Infeksi Antraks di Hati dan Ginjal .....	28
b. Gambaran Infeksi Antraks di Paru .....	30
7. Propolis .....	30
8. Hewan Model Antraks.....	35
a. Tikus Putih.....	35
b. Model Antraks .....	36
B. Kerangka Teori .....	37
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....	39
A. Kerangka Konsep.....	39
B. Hipotesis Penelitian .....	39

BAB IV METODE PENELITIAN .....	41
A. Jenis dan Lokasi Penelitian .....	41
1. Jenis Penelitian .....	41
2. Lokasi Penelitian .....	41
B. Subjek Penelitian dan Sampel .....	41
C. Rancangan Penelitian .....	42
D. Alur Penelitian .....	44
E. Variabel Penelitian .....	44
F. Pelaksanaan Penelitian .....	48
G. Prosedur Penelitian .....	48
1. Penelitian Pendahuluan .....	48
2. Alat dan Bahan .....	49
3. Preparasi Spora <i>B. anthracis</i> .....	50
4. Pembuatan Hewan Model Antraks .....	51
5. Pembuatan Ekstrak Etanol Propolis .....	52
6. Prosedur Pemeriksaan Histopatologi dan Immunohistokimia .....	52
a. Alat dan Bahan .....	52
b. Proses Jaringan .....	52
c. Proses Blok <i>Paraffin</i> .....	53
d. Prosedur Pengecatan <i>Hematoxylin and eosin</i> .....	53
7. Cara Penentuan Kesesuaian Pembacaan Preparat .....	54
8. Pelaksanaan Penelitian .....	54
a. Teknik Pemeriksaan TBARS .....	54
b. Teknik Pembuatan Preparat Immunohistokimia .....	55
H. Analisis Data .....	57
 BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....	 57
A. Hasil Penelitian .....	57
Pengaruh EEP pada Tikus Model Antraks .....	58
a. Respons Inflamasi .....	59
b. Tingkat Stres Oksidatif .....	70
c. <i>Multi Organ Dysfunction</i> .....	71
1) Fungsi Hati .....	71
2) Fungsi Ginjal .....	72
3) Nekrosis Jaringan Paru .....	74
B. Pembahasan .....	78
1. Pendekatan Berdasarkan Prinsip Ontologi .....	80
a. Efek Infeksi Antraks terhadap Respons Inflamasi .....	80
1) Kadar TNF- $\alpha$ pada Infeksi Antraks .....	80
2) Kadar <i>Caspase-3</i> pada Infeksi Antraks .....	81
3) Kadar <i>E-selectin</i> pada Infeksi Antraks .....	82
b. Efek Infeksi Antraks terhadap Stress Oksidatif .....	83
Kadar MDA Serum Pada Infeksi Antraks .....	83

c.	Parameter Disfungsi Organ.....	84
1)	Fungsi Hati .....	84
2)	Fungsi Ginjal .....	84
3)	Jaringan Paru .....	85
2.	Pendekatan Berdasarkan Prinsip Epistomologi.....	86
a.	Pembahasan Secara Epistomologi .....	86
1)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap TNF- $\alpha$ pada Infeksi Antraks.....	87
2)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap <i>caspase-3</i> pada Infeksi Antraks.....	88
3)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap <i>e-selectin</i> pada Infeksi Antraks.....	90
4)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap MDA serum pada Infeksi Antraks .....	91
5)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap SGPT serum pada Infeksi Antraks.....	94
6)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kreatinin serum pada Infeksi Antraks.....	95
7)	Pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap jaringan paru pada Infeksi Antraks.....	96
8)	Pengaruh EEP Gunung Lawu <i>pre</i> -induksi pada Antraks.....	96
9)	Pengaruh EEP Gunung Lawu <i>post</i> -induksi pada Antraks.....	98
10)	Pengaruh EEP Gunung Lawu <i>post</i> -induksi dan antibiotika pada Infeksi Antraks.....	100
3.	Pendekatan berdasarkan Prinsip Aksiologi .....	105
4.	Nilai Kebaruan Penelitian.....	106
5.	Keterbatasan Penelitian .....	107
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....		109
A.	Kesimpulan .....	109
B.	Implikasi .....	110
C.	Saran .....	110
DAFTAR PUSTAKA .....		112
LAMPIRAN .....		128

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Siklus Penularan <i>B. anthracis</i> .....	11
Gambar 2.2	Mekanisme Masuknya <i>B. anthracis</i> pada Tubuh .....	12
Gambar 2.3	Mekanisme Aksi Antigen Protektif .....	14
Gambar 2.4	Perusakan Jalur MAPK oleh Toksin Antraks.....	15
Gambar 2.5	Jalur Infeksi Antraks di Kulit, Intestinal dan Paru .....	16
Gambar 2.6	Proses Awal Infeksi Antraks pada Paru .....	19
Gambar 2.7	Respons <i>imun innate</i> pada Infeksi Antraks .....	21
Gambar 2.8	Skema Aktivasi <i>Caspase-3</i> .....	23
Gambar 2.9	Faktor-Faktor Penyebab Stress Oksidatif.....	27
Gambar 2.10	Efek Toksin Antraks pada Beberapa Organ .....	28
Gambar 2.11	Histopatologi Jaringan Hati dan Ginjal.....	29
Gambar 2.12	Histopatologi Jaringan Paru .....	30
Gambar 2.13	Struktur CAPE.....	32
Gambar 2.14	Kerangka Teori Penelitian.....	37
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian .....	39
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian .....	43
Gambar 4.2	Kerangka Operasional .....	44
Gambar 5.1	Histopatologi dengan Pengecatan HE Jaringan Paru .....	58
Gambar 5.2	Rata-Rata Kadar TNF- $\alpha$ Serum.....	60
Gambar 5.3	Ekspresi TNF- $\alpha$ pada Jaringan Paru.....	61
Gambar 5.4	Rata-Rata Kadar <i>Caspase-3</i> Serum .....	65
Gambar 5.5	Rata-Rata Kadar <i>E-selectin</i> Serum .....	67
Gambar 5.6	Ekspresi <i>E-selectin</i> Jaringan Paru .....	68
Gambar 5.7	Rata-Rata Kadar MDA Serum .....	71
Gambar 5.8	Rata-Rata Kadar SGPT Serum .....	73
Gambar 5.9	Rata-Rata Kadar Kreatinin Serum .....	75
Gambar 5.10	Histopatologi Jaringan Paru .....	76
Gambar 5.11	Rata-Rata Gambaran Histopatologi Jaringan Paru .....	78

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Penelitian yang Berkaitan dengan Antraks dan Propolis .....	3
Tabel 4.1	Definisi Operasional Penelitian .....	46
Tabel 4.2	Nilai <i>Koefisien Kappa</i> .....	54
Tabel 5.1	Pembagian Kelompok pada Penelitian Pendahuluan .....	58
Tabel 5.2	Rata-Rata Pemeriksaan TNF- $\alpha$ Serum .....	59
Tabel 5.3	Hubungan Antar Kelompok Kadar TNF- $\alpha$ Serum .....	60
Tabel 5.4	Pemeriksaan IHK TNF- $\alpha$ Jaringan Paru .....	60
Tabel 5.5	Skor Pemeriksaan IHK TNF- $\alpha$ Jaringan Paru .....	62
Tabel 5.6	Rata-Rata Pemeriksaan IHK TNF- $\alpha$ Jaringan Paru .....	62
Tabel 5.7	Hubungan Antar Kelompok TNF- $\alpha$ Jaringan Paru .....	63
Tabel 5.8	Rata-Rata Pemeriksaan Kadar <i>Caspase-3</i> .....	63
Tabel 5.9	Hubungan Antar Kelompok Kadar <i>Caspase-3</i> Serum .....	64
Tabel 5.10	Rata-Rata Pemeriksaan Kadar <i>e-selectin</i> Serum .....	65
Tabel 5.11	Hubungan Antar Kelompok Kadar <i>e-selectin</i> .....	66
Tabel 5.12	Rata-Rata Pemeriksaan IHK <i>e-selectin</i> Jaringan Paru .....	67
Tabel 5.13	Hubungan Antar Kelompok <i>e-selectin</i> .....	68
Tabel 5.14	<i>Mean Rank</i> Pemeriksaan IHK <i>e-selectin</i> Jaringan Paru .....	69
Tabel 5.15	Skor Pemeriksaan IHK <i>e-selectin</i> Jaringan Paru .....	69
Tabel 5.16	Rata-rata Pemeriksaan Kadar MDA Serum .....	70
Tabel 5.17	Hubungan Antar Kelompok Kadar MDA Serum .....	70
Tabel 5.18	Rata-Rata Pemeriksaan IHK TNF- $\alpha$ Jaringan Paru .....	71
Tabel 5.19	Hubungan Antar Kelompok Kadar SGPT Serum .....	72
Tabel 5.20	Hubungan Antar Kelompok Kadar Kreatinin Serum .....	73
Tabel 5.21	Rata-rata Pemeriksaan Kadar SGPT Serum .....	74
Tabel 5.22	<i>Mean Rank</i> Pemeriksaan Histopatologi Jaringan paru .....	76
Tabel 5.23	Skor Pemeriksaan Histopatologi Jaringan paru .....	77
Tabel 5.24	Hubungan antar kelompok Histopatologi Paru .....	77
Tabel 5.25	Perbandingan Waktu pemberian EEP Gunung Lawu .....	97
Tabel 5.26	Perbandingan Lama pemberian EEP Gunung Lawu .....	99
Tabel 5.27	Perbandingan Kombinasi EEP Gunung Lawu .....	100
Tabel 5.28	Studi Tentang Dosis Dan Efek Propolis .....	103

## DAFTAR SINGKATAN

ABC	:	<i>Avidin Biotin Complex</i>
ADMA	:	<i>Asymmetric Dimethylarginine</i>
ANTXR	:	<i>Anthrax Toxin Protein Receptor</i>
AM	:	<i>Alveolar macrophage</i>
Apaf-1	:	<i>Activated apoptosis factor 1</i>
ATP	:	<i>Adenosine Tri Phospat</i>
BSL	:	<i>Biosafety Level</i>
cAMP	:	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
Caspase	:	<i>Cysteine-Aspartate Protease</i>
CAT	:	<i>Catalase</i>
CAPE	:	<i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i>
CD4	:	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CFU	:	<i>Colony Forming Unit</i>
CMG2	:	<i>Capillary Morfogenesis 2</i>
CREB	:	<i>cAMP Response Element Binding</i>
CRP	:	<i>C-Reactive Protein</i>
CVP	:	<i>Central Venous Pressure</i>
DAMP	:	<i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DISC	:	<i>Death Inducing Signaling Complex</i>
EEP	:	<i>Extract Ethanol of Propolis</i>
EF	:	<i>Edema Factor</i>
EGF	:	<i>Epidermal-Growth-Factor</i>
ERK	:	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
ET	:	<i>Edema Toxin</i>
GPX	:	<i>Glutathione Peroxidase</i>
HMGB-1	:	<i>High-Mobility Group Box 1</i>
HR	:	<i>Heart Rate</i>
HSPs	:	<i>Heat Shock Protein</i>
IAP	:	<i>Inhibitor Apoptosis Protein</i>
IHK	:	<i>Imunohistokimia</i>
IL	:	<i>Interleukin</i>
iNOS	:	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IT	:	<i>Intratrakheal</i>
JNK	:	<i>June N-Terminal Kinase</i>
KP	:	<i>Kontrol Positif</i>
LDCs	:	<i>Lung dendritic cells</i>
LD50	:	<i>50% Lethal doses</i>
LF	:	<i>Lethal Factor</i>
LPS	:	<i>Lipopolysaccaride</i>
LSAB	:	<i>Labeled Streptavidin–Biotin</i>
LT	:	<i>Lethal Toxin</i>
MAPK	:	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MAPKK	:	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>

MDA	:	<i>Malondyaldehyd</i>
MKK	:	<i>MAP Kinase Kinase</i>
MLKL	:	<i>Mixed-Lineage Kinase Domain-like Pseudokinase</i>
MMP	:	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MODS	:	<i>Multi Organ Dysfunctions</i>
NADPH	:	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hidrogenase</i>
NALP1	:	<i>Nacht-LRR-YD-containing protein-1</i>
NC3Rs	:	<i>National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research</i>
NFκβ	:	<i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NOD2	:	<i>Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing Protein 2</i>
NO	:	<i>Nitric Oxyde</i>
NOS	:	<i>Nitric Oxyde Syntase</i>
PA	:	<i>Protective Antigen</i>
PAU	:	<i>Pusat Hewan Coba</i>
PBS	:	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PGE2	:	<i>Prostaglandin E2</i>
PKA	:	<i>Protein Kinase A</i>
PKR	:	<i>Protein Kinase Receptor</i>
PMN	:	<i>Polimorfonuclear</i>
PON1	:	<i>Paraoxonase</i>
RIPK1	:	<i>Receptor-Interacting Protein Kinase 1</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Spesies</i>
SAPK	:	<i>Stress Activatd Protein Kinase</i>
SC	:	<i>Subcutan</i>
SGPT	:	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SOD	:	<i>Super Okside Dismutase</i>
sRAGE	:	<i>Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products</i>
STZ	:	<i>Streptozotocin</i>
OSI	:	<i>Oxidative Stress Index</i>
TAS	:	<i>Total Antioxidant Status</i>
TBA	:	<i>Thiobarbituric Acid</i>
TBARS	:	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
TEM8	:	<i>Tumor Endhotel Marker 8</i>
TGFβ1	:	<i>Transforming Growth Factor Beta-1</i>
Th1	:	<i>T Helper-1</i>
TLR2	:	<i>Toll-Like Receptor 2</i>
TNF-α	:	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TOS	:	<i>Total Oxidan Status</i>
VCAM-1	:	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>