

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU
SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTI-INFLAMASI
TERHADAP JARINGAN KULIT TIKUS PADA
MODEL *CUTANEOUS ANTHRAX***

**(Kajian MDA, IL-8, TNF- α , Caspase-1, E-selectin
dan Histopatologi Jaringan Kulit)**

DISERTASI

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



Oleh :

ARIE KUSUMAWARDANI

NIM T501708001

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




2021
commit to user

DISERTASI

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU
SEBAGAI ANTI PERADANGAN DAN ANTIOKSIDAN
PADA CUTANEOUS ANTHRAX
(Kajian MDA, IL-8, TNF- α , Caspase-1, E-selectin dan
Histopatologi Jaringan Kulit)**

Oleh :

Arie Kusumawardani
NIM : T501708001

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Promotor	Prof. Dr. Harijono Kario Sentono, dr. SpKK(K) NIP. 194612072017001		
Ko-Promotor I	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr. SpPD KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001		
Ko-Promotor II	Brian Wasita, dr. PhD, SpPA NIP. 197907222005011003		

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



**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

PERSETUJUAN UJIAN TERTUTUP DISERTASI

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

UJIAN TERTUTUP DISERTASI

Nama : Arie Kusumawardani
NIM : T501708001
Judul Disertasi : Pengaruh Ekstrak Etanol Propolis Gunung Lawu sebagai Antioksidan dan Anti-inflamasi Pada Tikus Model Cutaneous Anthrax (Kajian MDA, IL-8, TNF α , Caspase-1, E-selectin, dan Histopatologi jaringan kulit)

Yang akan diselenggarakan pada :

Hari : Selasa
Tanggal : 6 April 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. Harijono Kario Sentono, dr. SpKK(K) NIP 194612072017001	Promotor	
5.	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr. SpPD KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001	Ko-Promotor I	
6.	Brian Wasita, dr. PhD, SpPA NIP. 197907222005011003	Ko-Promotor II	
7.	Dr. Risyia Cilmiaty A.R., drg, M.Si, Sp.KG NIP. 195807101986102001	Pakar Dalam	
8.	Dr. Eti Poncorini Pamungkasari, dr, MPd NIP. 197503112002122002	Pakar Dalam	
9.	Dr. Puguh Riyanto, dr., SpKK(K), FINDSDV, FAADV NIP. 197012162008121001	Penguji luar	

Surakarta, 1 Maret 2021

Hormat kami,
Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3
Pascasarjana UNS

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

commit to user

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Proposal disertasi yang berjudul : “PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTI-INFLAMASI TERHADAP JARINGAN KULIT PADA TIKUS MODEL *CUTANEOUS ANTHRAX* (KAJIAN MDA, IL-8, TNF- α , *CASPASE-1*, *E-SELECTIN* DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT)” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang 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, 12 Februari 2021

Mahasiswa,



Arie Kusumawardani

NIM T 501708001

commit to user

RINGKASAN

Antraks merupakan infeksi zoonosis yang sering terjadi pada hewan herbivora, dengan penyebabnya adalah *Bacillus Anthracis*. Berdasarkan klinis infeksi ini terbagi menjadi tiga, sesuai dengan lokasi masuknya spora ke dalam tubuh, yaitu antraks kulit, inhalasi serta gastrointestinal. *Cutaneous anthrax* adalah salah satu manifestasi klinis yang sering muncul pada kejadian *outbreak* antraks. Epidemiologi antraks di Indonesia terakhir terjadi pada tahun 2019 di Kulonprogo, Yogyakarta, dengan manifestasi sebagai *cutaneous anthrax*

Kejadian antraks pada kulit dimulai dengan masuknya spora melalui kulit, kemudian spora berubah bentuk menjadi vegetatif yang berkembang biak dan menghasilkan 3 sub toksin, yaitu *Protective Antigen* (PA), *Edema Factor* (EF) dan *Lethal Factor* (LF). Sub toksin EF akan mengikat PA membentuk *Edema Toxin* (ET) dan LF mengikat PA menjadi *Lethal Toxin* (LT). Kedua toksin ini bersama *furin* berikatan dengan reseptor di sel yang menyebabkan reaksi imun seluler sehingga memicu respon humoral, menyebabkan inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi, *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), IL-8, IL-1 β dan juga memicu pelepasan *reactive oxygen spesies* (ROS), yang dinilai dengan kadar *Malondialdehyde* (MDA). Tatalaksana antraks saat ini adalah dengan antibiotik, bila muncul gejala, namun sering terjadi efek samping dan resistensi. Propolis mengandung *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) yang dapat digunakan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi.

Rancangan penelitian ini adalah *true eksperimental post-test only control group design*, dengan 40 subjek tikus putih jantan *Rattus Norvegicus* yang terbagi dalam 5 kelompok, yaitu K ; tikus yang di induksi spora *B. anthracis*, P1 ;tikus diberikan EEP 200 mg/kgBB 7 hari sebelum induksi sampai 14 hari, P2 ;dalam kelompok tikus yang di induksi spora *B. anthracis* dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari, P3 ;tikus yang di induksi spora dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 7 hari dan P4 ; tikus yang di induksi spora dan diberikan Amoksisilin 9 mg/8 jam + EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari. Semua kelompok dianalisis dengan pemeriksaan MDA serum, IL-8 pada jaringan, TNF- α serum, *Caspase-1* pada jaringan, *E-selectin* serum dan histopatologi jaringan kulit.

Hasil penelitian ini adalah adanya pengaruh EEP terhadap kadar MDA, TNF α dan *E-selectin*, dengan $p < 0.001$. Hasil imunohistokimia IL-8 dan *caspase-1* menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dengan $p < 0,001$, dan pada gambaran histopatologi ujud kelainan kulit didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dengan $p < 0,001$.

Kesimpulan pada penelitian ini adalah EEP Gunung Lawu terbukti berpengaruh sebagai antioksidan dan anti-inflamasi, sehingga dapat dipertimbangkan untuk tata laksana preventif pada infeksi antraks kulit.

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU SEBAGAI
ANTIOKSIDAN DAN ANTI-INFLAMASI TERHADAP
JARINGAN KULIT PADA TIKUS MODEL
CUTANEOUS ANTHRAX**

**(Kajian MDA, IL-8, TNF- α , Caspase-1, E-selectin dan
histopatologi jaringan kulit)**

**ARIE KUSUMAWARDANI
NIM T501708001**

ABSTRAK

Latar belakang : Penyakit antraks kulit meliputi 95% kasus antraks dunia dengan angka mortalitas mencapai 30%. Ekstrak etanol propolis (EEP) mengandung *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) yang terbukti sebagai antioksidan dan anti-inflamasi pada infeksi bakteri. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh EEP dalam menghambat proses inflamasi dan stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya nekrosis kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*.

Metode : Penelitian acak lengkap dengan *true eksperimental post-test only control group design*, 40 subjek tikus putih jantan *Rattus Norvegicus* terbagi dalam 5 kelompok, yaitu K ; tikus yang di induksi spora *B. anthracis*, P1 ;tikus diberikan EEP 200 mg/kgBB 7 hari sebelum induksi sampai 14 hari, P2 ;dalam kelompok tikus yang di induksi spora *B. anthracis* dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari, P3 ;tikus yang di induksi spora dan diberikan EEP 200 mg/kgBB selama 7 hari dan P4 ; tikus yang di induksi spora dan diberikan Amoksisilin 9 mg/ 8 jam + EEP 200 mg/kgBB selama 14 hari. Semua kelompok dianalisis dengan pemeriksaan MDA serum, IL-8 pada jaringan, TNF- α serum, *Caspase-1* pada jaringan, *E-selectin* serum dan histopatologi jaringan kulit.

Hasil : Pemeriksaan kadar MDA, TNF α dan *E-selectin*, didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dengan $p < 0.001$. Hasil imunohistokimia IL-8 dan *caspase-1* menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dengan $p < 0,001$. Pemeriksaan histopatologi ujud kelainan kulit didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, dengan $p < 0,001$.

Kesimpulan : Propolis Gunung Lawu terbukti berpengaruh sebagai antioksidan dan anti-inflamasi, yang dapat digunakan dalam upaya preventif pada infeksi antraks kulit.

Kata Kunci: ekstrak etanol propolis, antioksidan, anti-inflamasi, *cutaneous anthrax*.

**EFFECT OF ETHANOL EXTRACT PROPOLIS MOUNT LAWU AS
ANTIOXIDANT AND ANTI INFLAMMATORY TO RAT
SKIN TISSUE CUTANEOUS ANTHRAX MODEL**

**(Review of MDA, IL-8, TNF- α , Caspase-1, E-selectin and
Skin Tissue Histopathology)**

**ARIE KUSUMAWARDANI
NIM T501708001**

ABSTRACT

Background: Skin anthrax disease covers 95% of the world's anthrax cases with a mortality rate of up to 30%. Ethanol extract of propolis (EEP) contains caffeic acid phenethyl ester (CAPE) which is proven to be antioxidant and anti-inflammatory for bacterial infection. This study aims to find out the influence of EEP in inhibiting inflammatory and oxidative stress processes that cause skin necrosis in mice of cutaneous anthrax models.

Method: The randomized study complete with a true experimental post-test only control group design using 40 subjects of male white rat *Rattus Norvegicus* divided into 5 groups, namely K is a mouse induced by *B. anthracis* spores, P1 is a mouse. given EEP 200 mg / kgBB 7 days before induction of *B. anthracis* spores and continued for 14 days, P2 were rats induced by *B. anthracis* spores and given EEP 200 mg / kgBB for 14 days, P3 are rats induced by *B. anthracis* spores and given EEP 200 mg / kgBB for 7 days, and P4 are rats induced by *B. anthracis* spores and given Amoxicillin 9 mg / 8 hours + EEP 200 mg / kgBB for 14 days. All groups were examined for levels of serum MDA, TNF- α , E-selectin and immunohistochemistry of IL-8 and Caspase-1 in skin tissue.

Results: Examination of serum levels of TNF α , E-selectin, and MDA found significant differences between the control and treatment groups $p < 0.001$. Immunohistochemistry result of IL-8 and caspase-1 stated significant differences between the control and treatment groups $p < 0.001$. Histopathological examinations of skin disorders also stated significant differences between the control and treatment groups $p < 0.001$.

Conclusions: Propolis Mount Lawu proved influential as an antioxidant and anti-inflammatory in preventive efforts cutaneous anthrax..

Keywords: ethanol extract of propolis, antioxidant, anti-inflammatory, cutaneous anthrax

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 SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTI-INFLAMASI TERHADAP JARINGAN KULIT PADA TIKUS MODEL *CUTANEOUS ANTHRAX* (KAJIAN MDA, IL-8, TNF- α , *CASPASE-1*, *E-SELECTIN* DAN HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT)” 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, SH, MHum 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. Drs. Sutarno, MSc., PhD, 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

commit to user

pelayanan medik di RS Pendidikan Utama Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

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 bimbingan, pengarahan dan arahan kepada penulis sampai menyelesaikan hasil disertasi ini.
6. Prof. Dr. Harijono Kario Sentono, dr.,SpKK (K) selaku promotor dan pembimbing akademik, yang telah banyak meluangkan waktu, memberikan dorongan, bimbingan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.
7. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp.PD-KGH, FINASIM selaku co-promotor I yang telah banyak meluangkan waktu dengan memberikan motivasi, bimbingan, dan arahan kepada penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.
8. Brian Wasita, dr.,Sp.PA, PhD selaku co-promotor II yang telah banyak memberikan pengarahan dan bimbingan kepada penulis untuk menyelesaikan disertasi ini.
9. Segenap anggota dewan penguji : Prof. Dr. Agus Kristiyanto, M.Pd, Dr. Puguh Riyanto dr.,Sp. KK(K), FINDSDV, FAADV, Dr. Risyia Cilmiaty AR, drg., M.Si Sp. KG, Dr. Eti Poncorini Pamungkasari, dr.,MPd dan Paramasari Dirgahayu, dr., PhD yang telah banyak memberikan koreksi, masukan dan saran demi perbaikan penulisan disertasi ini.
10. Ayahanda tercinta alm dr. Marwan Abdullah dan ibunda tercinta Fatimah serta ayahanda mertua tercinta Prof. Dr. Suharyo Hadisaputro dr.,Sp.PD KPTI, FINASIM dan ibunda mertua tercinta Endah Susanti, yang selalu memberikan dorongan, nasihat dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.
11. 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.
12. Suami tercinta, Dhani Redhono H, dr.,Sp.PD., KPTI, yang selalu mendampingi dari proses awal hingga saat ini. Anak-anakku tercinta M. Arsyi Dasa Ramadhan

commit to user

dan Raisya Putri Azahra, yang selalu mendukung dan memberi kebahagiaan serta pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

13. 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.
14. 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.
15. Balai Besar Penelitian Veteriner (Balitvet) Bogor, Dr. Adji Rahmat, drh. yang selalu membantu dalam kelancaran penelitian ini.
16. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memfasilitasi dan membantu pembacaan preparat histopatologi.
17. Segenap staf sekretariat Program Studi Ilmu Kedokteran (S3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta, Mbak Nanda, Mbak Ninik, yang telah banyak membantu dalam proses belajar mulai dari awal masuk sampai penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.
18. Semua teman seperjuangan peserta didik Program Studi Kedokteran (S3) Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan semangat dan bantuan selama menjalani Pendidikan.
19. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil disertasi ini.

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

Surakarta, Februari 2021

Penulis

commit to user

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iv
ABSTRAK	v
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Keaslian Penelitian	3
C. Rumusan Masalah	6
D. Tujuan Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Landasan Teori	8
1. Definisi Antraks	8
2. Epidemiologi	8
3. Penyebab Antraks	8
4. Cara Penularan	14
5. Patogenesis Infeksi Antraks	14
6. Klasifikasi Antraks	20
7. Patogenesis Pembentukan Luka pada Infeksi Antraks Kulit	21
8. Propolis Gunung Lawu	40
9. Tikus Putih <i>Rattus Novergicus</i>	46
B. Kerangka Teori	48
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN DAN HIPOTESIS..	51
A. Kerangka Konseptual Penelitian	51
B. Hipotesis	52
BAB IV. METODE PENELITIAN	53
A. Jenis Penelitian	53
B. Lokasi Penelitian	53
C. Subjek Penelitian dan Besar Sampel	53
D. Rancangan Penelitian	54
E. Alur Penelitian	56

F. Variabel Penelitian	57
G. Definisi Operasional	57
H. Prosedur Penelitian	58
I. Analisis Data	66
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	68
A. Hasil Penelitian.....	68
B. Pembahasan.....	85
C. Nilai Kebaruan Penelitian	102
D. Keterbatasan Penelitian.....	103
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	104
A. Kesimpulan	104
B. Implikasi.....	104
C. Saran.....	105
DAFTAR PUSTAKA	106
LAMPIRAN	124
A. Hasil Uji Statistik	124
B. Sertifikasi Spora Antraks	140
C. Ethical Clearance	141
D. Turnitin Tes	142
E. Dokumentasi.....	143
C. Jurnal Internasional	148

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Siklus infeksi <i>Bacillus anthracis</i>	15
Gambar 2.2.	Toksin antraks dari bentuk vegetatif	16
Gambar 2.3.	Mekanisme aksi antigen protektif	17
Gambar 2.4.	Perusakan jalur MAPK oleh toksin antraks	19
Gambar 2.5.	Jalur infeksi antraks di kulit, intestinal dan paru	21
Gambar 2.6.	<i>Interleukin-8</i> pada respon inflamasi	31
Gambar 2.7.	Jalur <i>Toll like receptor</i>	32
Gambar 2.8.	Faktor-faktor penyebab stres oksidatif	37
Gambar 2.9.	Proses infeksi antraks di kulit.....	38
Gambar 2.10.	Kerangka Teori	48
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	51
Gambar 4.1.	Rancangan Penelitian	55
Gambar 4.2.	Rancangan Operasional	56
Gambar 5.1.	Hasil histopatologi dengan pengecatan HE jaringan kulit.....	69
Gambar 5.2.	Rata-rata Kadar MDA Serum	70
Gambar 5.3.	Ekspresi IL-8	71
Gambar 5.4.	Rata-rata skor IL-8 pada Pemeriksaan IHK	73
Gambar 5.5.	Rata-rata Kadar TNF- α serum	75
Gambar 5.6.	Pemeriksaan IHK <i>caspase-1</i> jaringan kulit	76
Gambar 5.7.	Rata-rata skor <i>Caspase-1</i> dari Pemeriksaan IHK	78
Gambar 5.8.	Rata-rata Kadar <i>E-selectin</i>	79
Gambar 5.9.	Rata-rata Skor Ujud Kelainan Kulit	81
Gambar 5.10.	Ujud kelainan kulit	82
Gambar 5.11.	Rata-rata Status Inflamasi di Jaringan Kulit.....	84
Gambar 5.12.	Aspek-aspek nilai-nilai Kebaruan	102

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi Operasional.....	57
Tabel 4.2	Kekuatan <i>Koefisien Kappa</i>	63
Tabel 5.1	Pembagian kelompok pada penelitian pendahuluan	68
Tabel 5.2	Rata-rata dan Standar Deviasi Kadar MDA	69
Tabel 5.3	Hasil <i>Post Hoc Test</i> Kadar MDA.....	70
Tabel 5.4	Kadar IL-8 dengan pemeriksaan IHK jaringan kulit.....	72
Tabel 5.5	Hasil <i>mean rank</i> IL-8	72
Tabel 5.6	Rata-rata kadar IL-8 dengan pemeriksaan IHK di kulit.....	73
Tabel 5.7	Hubungan antar kelompok berdasarkan kadar IL-8 di kulit	74
Tabel 5.8	Rata-rata dan standar deviasi kadar TNF- α	74
Tabel 5.9	Hasil <i>Post Hoc Test</i> Ekspresi TNF- α	75
Tabel 5.10	<i>Caspase-1</i> pada pemeriksaan IHK jaringan kulit.....	77
Tabel 5.11	<i>Mean rank Caspase-1</i> pada Pemeriksaan IHK Jaringan Kulit...	77
Tabel 5.12	Rata-rata <i>Caspase-1</i> dengan pemeriksaan IHK di kulit.....	78
Tabel 5.13	Hubungan antar kelompok berdasarkan <i>Caspase-1</i> di kulit.....	78
Tabel 5.14	Rata-rata dan Standar Deviasi Kadar <i>E-selectin</i>	79
Tabel 5.15	Hasil <i>Post Hoc Test</i> pada Kadar <i>E-selectin</i>	80
Tabel 5.16	Manifestasi Klinis yang Muncul di Kulit.....	80
Tabel 5.17	Rata-rata Pemeriksaan Ujud Kelainan Kulit	82
Tabel 5.18	Hubungan antar Kelompok Ujud Kelainan Kulit.....	83
Tabel 5.19	Status inflamasi pada jaringan kulit dengan pengecatan HE	83
Tabel 5.20	<i>Mean rank</i> pada histopatologi jaringan kulit	84
Tabel 5.21	Rata-rata status inflamasi dengan pengecatan HE di kulit	85
Tabel 5.22	Hubungan antar kelompok status inflamasi di kulit.....	85

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Avidin Biotin Complex</i>
Antxr2	: <i>Anthrax Toxin Receptor 2</i>
ATP	: <i>Adenosine Trifosfat</i>
ATR	: <i>Anthrax Toxin Receptor</i>
BSL	: <i>Biosafety Level</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CAPE	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CO ₂	: <i>Carbondioksida</i>
CFU	: <i>Colony Forming Units</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
EC	: <i>Ethical Clearance</i>
EEP	: <i>Ekstrak Etanol 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>
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
HMGB-1	: <i>High-Mobility Group Box 1</i>
HPLC	: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HSPs	: <i>Heat Shock Protein</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-18	: <i>Interleukin-18</i>
<i>IL-1β</i>	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JNK	: <i>June N-Terminal Kinase</i>
LF	: <i>Lethal Factor</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccaride</i>
LT	: <i>Lethal Toxin</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MAPKK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MLKL	: <i>Mixed-Lineage Kinase Domain-Like Pseudokinase</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NF κ β	: <i>Nucleus Factor Kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>

commit to user

NLRs	: <i>NOD-like receptors</i>
PA	: <i>Protective Antigen</i>
PAU	: Pusat Studi Antar Universitas
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
PGA	: <i>Poly Gama D Glutamic Acid</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
RHS	: <i>Reactive Halogen Species</i>
RIPKK1	: <i>Receptor-Interacting Protein Kinase 1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TBRAS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
Th1	: <i>T Helper Cells 1</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UGM	: Universitas Gajah Mada
VCAM 1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
XO	: <i>Xantin Oxidase</i>



