PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ALT DAN AST PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*

(SKRIPSI)

Oleh
DIANTI SEVINA SALMA ELMASRI

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ALT DAN AST PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*

Oleh
DIANTI SEVINA SALMA ELMASRI

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019

Judul Skripsi	:	**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ALT DAN AST PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei***
Nama Mahasiswa	:	Dianti Sevina Salma Elmasri
No. Pokok Mahasiswa	:	1518011048
Program Studi	:	Pendidikan Dokter
Fakultas	:	Kedokteran

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Dr.dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked.,M.Kes	**dr. Syahrul Hamidi Nasution**
NIP 197608312003121003	NIDN 0001108903

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 197012082001121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

   Ketua : **Dr.dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes.** _____

   Sekretaris : **dr. Syahrul Hamidi Nasution** _____

   Penguji : **Dr. dr. Betta Kurniawan, S.Ked., M.Kes.** _____

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 197012082001121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **14 Januari 2019**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul **"PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ALT DAN AST PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*"** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 6 Januari 2019

Pembuat pernyataan

Dianti Sevina Salma Elmasri

NPM 1518011048

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung, 29 September 1997, sebagai putri sulung dari pasangan Bapak Usnadi Sipan dan Ibu Susianti Ariani. Pendidikan *Play Group* penulis ditempuh di Play Group Bina Balita selama satu tahun dan diselesaikan pada tahun 2002. Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) ditempuh selama 1 tahun dan diselesaikan pada tahun 2003. Pendidikan Sekolah Dasar (SD) penulis dijalani di SD Kartika II-5 Bandar Lampung sampai tahun 2008 dan dilanjutkan dengan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 23 Bandar Lampung hingga 2010. Pendidikan Sekolah Menengah Atas penulis dijalani di SMA Negeri 9 Bandar Lampung dan berakhir pada tahun 2015.

Pada tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung memalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti beberapa kegiatan organisasi yang terdapat di Universitas Lampung. Penulis tercatat sebagai *Executive Apperentice* BEM FK UNILA pada tahun 2015, berlanjut menjadi staff dinas pengabdian masyarakat sejak tahun 2016-2017, dan menjabat sebagi wakil kepala dinas pengabdian masyarakat BEM FK UNILA pada tahun 2017-2018.

Selain mengikuti organisasi di tingkat universitas, penulis juga mengikuti organisasi Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI) tingkat wilayah 1 dan tergabung sebagai staff bidang *Community Empowerment* pada tahun 2016-2017. Tahun 2017-2018 penulis tercatat sebagai Beswan Djarum angkatan 33 yang aktif mengikuti rangkaian pelatihan *soft skills* yang diberikan Djarum Foundation selama satu tahun.

PERSEMBAHAN

Untuk petang sebelum matahari terbenam

Untuk semua yang selalu menunggu di depan pintu

Untuk pergi ke FK UI pertama kalinya

Untuk mencit swiss dan *Plasmodium berghei*

Untuk semua doa dan semangat

Untuk sempro di Hari Senin

Semhas di Hari Senin

Compre di Hari Senin

Terimakasih untuk memorinya

Terimakasih

SANWACANA

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya selama pelaksanaan penyusunan skripsi ini. Atas rahmat dan izin-Nya maka skripsi yang berjudul "Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) terhadap Aktivitas ALT dan AST pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*." ini dapat diselesaikan.

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak sekali bantuan, saran, bimbingan, masukan, serta kritikan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini dengan segenap kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam pada pihak-pihak tersebut.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung dan juga Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M. Kes., Sp. PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mengizinkan penulis menempuh pendidikan S1 nya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan segenap fasilitas yang mampu menunjang karir penulis.

Terimakasih penulis ucapkan kepada Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes., dan dr. Syahrul Hamidi Nasution selaku pembimbing satu dan

pembimbing dua yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, nasihat, saran, motivasi, hingga kritik yang dapat membangun selama penyusunan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Dr. dr. Betta Kurniawan, , S.Ked., M.Kes., selaku pembimbing akademik serta pembahas dalam penyusunan skripsi ini yang telah banyak memberikan nasihat, masukan, motivasi serta telah meluangkan waktunya untuk membimbing penyusunan skripsi ini serta segenap proses akademik selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Kepada drh. M. Wien Winarno, drh. Putri Reno Intan dan Bpk. Syahrul. ST terimakasih banyak penulis ucapkan atas segenap waktu yang telah diluangkan, ilmu yang telah diajarkan, serta bimbingan yang diberikan selama jalannya proses penelitian hingga penulisan skripsi ini dapat diselesaikan.

Terimakasih banyak penulis ucapkan untuk segenap kasih sayang, doa, dukungan dan motivasi yang telah diberikan oleh orang tua, nyai dan yai dan seluruh keluarga penulis. Untuk Devi Mutiara Jasmine dan Sheira Indah *you rock my world*. Untuk F. Dea Cika dan Elma Sandya Putri, *cheers* karena kita bisa melalui penelitian ini bersama sama dan sekarang waktunya bikin sanwacana. Untuk Nadhia Khairunisa, terimakasih karena selalu bilang “ayo maju hasil” “ayo maju compre” *I did it*. Untuk Mega Rukmana Dewi dan Maya Nurul, besok kita harus cari tempat baru untuk buat laporan jaga hehehe karena sebentar lagi kita mau *co-ass*. Dunkin terlalu jauh dari RS. Abdul Moloek.

Untuk Zihan Zetira, Kharimah Khitami Aziz, Wasiatul Ilma, Ayu Ningsih dan Nurul Fitri Insani, terima kasih karena selalu mendoakan dan membantu mengembalikan semangat Dianti untuk melanjutkan perjuangan yang tidak berujung ini. Terima kasih Fadhila Rahayu karena selalu mengingatkan spasi dan tanda titik yang benar pada saat penulisan. Untuk Syfa Dinia Putri, Fitria Putri Dewi Abidin dan Puji Indah, Dianti sangat bersyukur bisa seperbimbingan dengan kalian. Juga untuk semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini dan tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih banyak.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan di dalam penulisan skripsi ini serta skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat serta dapat memberikan informasi ataupun pengetahuan bagi pembacanya. Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala kekurangan dan kesalahan. Terimakasih.

Bandar Lampung, 6 Januari 2018

Penulis,

Dianti Sevina Salma Elmasri

ABSTRACT

THE EFFECT OF RED FRUIT OIL (*Pandanus conoideus*) ON ALT AND AST ACTIVITY OF MICE THAT INFECTED BY *Plasmodium berghei*

By

DIANTI SEVINA SALMA ELMASRI

Background: Malaria still becomes health problem in the world and Indonesia. The plasmodium's life cycle that involve the liver trigger involvement of phagocytes such neutrophils and macrophages will cause an increase of ROS and RNS. If they were excessive, it causes imbalance between oxidizing and antioxidant activities in the body which ultimately triggers the formation of free radicals. Red fruit oil contain beta-carotene that can prevent the formation of free radicals and expected to reduce liver damage.
Method: This study used Post Test Only Control Group Design and using 4 days supressive test The sample of this study used 32 and simple random sampling technique that matched the inclusion and exclusion criteria..
Results: There was an increase on ALT and AST activity in each treatment group. The result of One-Way ANOVA test were 0.074 (ALT's p value) and 0.006 (AST's p value).
Conclusion: There was an increase on ALT and AST , There was mean difference on AST, , but there was no mean difference on ALT activity. in each treatment group of mice infected by Plasmodium berghei and given a combination of chloroquine and red fruit oil.

Keywords: ALT, AST, Red Fruit Oil

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ALT DAN AST PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*

Oleh

DIANTI SEVINA SALMA ELMASRI

Latar Belakang: Malaria masih menjadi permasalahan kesehatan baik di Indonesia maupun dunia. Siklus hidup plasmodium yang melibatkan hepar memicu keterlibatan fagosit seperti neutrofil dan makrofag hingga menyebabkan peningkatan ROS dan RNS. Apabila hal ini berlebih akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara aktivitas pengoksidasi dan antioksidan di dalam tubuh dan memicu radikal bebas. Minyak buah merah memiliki kandungan betakaroten yang mampu mencegah pembentukan radikal bebas hingga diharapkan mampu mengurangi kerusakan hepar.
Metode: Penelitian ini menggunakan *Post Test Only Control Group Design* dan metode 4 *days supressive test*. Sampel mencit sebanyak 32 ekor. Tekhnik yang digunakan pada pengambilan sampel yakni *simple random sampling* dengan subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
Hasil : Ditemukan adanya peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji One-Way ANOVA aktivitas rerata ALT menghasilkan *p value* 0,074 dan aktivitas rerata AST menghasilkan *p value* 0,006.
Kesimpulan: Ditemukan adanya peningkatan aktivitas ALT dan AST, terdapat perbedaan rerata aktivitas AST, namun tidak terdapat perbedaan rerata aktivitas ALT pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.

Kata kunci : ALT, AST, Minyak Buah Merah

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI ..... **i**

DAFTAR TABEL ..... **iii**

DAFTAR GAMBAR ..... **iv**

BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 5
1.3. Tujuan Penelitian 6
1.4. Manfaat Penelitian 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **8**
2.1. Malaria 8
2.2. *Plasmodium berghei* 21
2.3. Hepar 24
2.4. Buah Merah (*Pandanus conoideus*) 28
2.5. Mencit (*Mus musculus*) 31
2.7. Kerangka Teori 34
2.8. Kerangka Konsep 35
2.9. Hipotesis Penelitian 35

BAB III METODE PENDAHULUAN **36**
3.1. Desain Penelitian 36
3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian 36
3.3. Subjek Penelitian 36
3.3.1 Populasi 37
3.3.2 Sampel 37
3.4. Kriteria Sampel 39
3.4.1. Kriteria inklusi 39
3.4.2. Kriteria ekslusi 39

3.5. Identifikasi Variabel 40
3.5.1. Variabel Terkait.....40
3.5.3. Variabel Pengganggu 40
3.6 Definisi Operasional.....41
3.7 Alat dan Bahan Penelitian 41
3.7.1 Bahan Penelitian.....41
3.7.2. Alat Penelitian 42
3.8. Prosedur dan Alur Penelitian.....42
3.8.1. Adaptasi.....42
3.8.2. Penentuan Dosis Minyak Buah Merah dan Dosis Klorokuin 43
3.8.3 Penginfeksian Sampel 44
3.8.4 Pelakuan yang diberikan pada Setiap Kelompok.....44
3.8.5.Pengambilan Darah 45
3.9. Teknik Analisis Data 46
3.10.Diagram Penelitian.....47
3.11.Etika Penelitian 48

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 49
4.1 Hasil Pemeriksaan Aktivitas ALT dan AST 49
4.2 Pembahasan 53

BAB V SIMPULAN DAN SARAN..... 60
5.1 Simpulan.....60
5.2 Saran 60

DAFTAR PUSTAKA..... 62

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Sifat Biologis Mencit 32

Tabel 2. Definisi Operasional 41

Tabel 3 Pemberian Dosis Minyak Buah Merah 45

Tabel 4. Hasil Uji *Post Hoc* Aktivitas AST 52

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Siklus Hidup *Plasmodium vivax* 11

Gambar 2. Siklus Hidup *Plasmodium ovale* 12

Gambar 3. Stadium Kehidupan *Plasmodium malariae*..... 13

Gambar 4. Siklus Kehidupan *Plasmodium falciparum*..... 14

Gambar 5.Siklus Hidup Plasmodium..... 16

Gambar 6. Morfologi *Plasmodium berghei* 24

Gambar 7. Buah Merah (*Pandanus conoideus*) 31

Gambar 8. Kerangka Teori..... 34

Gambar 9. Diagram Penelitian..... 47

Gambar 10. Grafik Aktivitas ALT dan AST..... 49

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh protozoa Plasmodium intraseluler. *Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale,* dan *Plasmodium knowlesi* merupakan 5 jenis spesies plasmodium yang sampai saat ini diketahui mampu menginfeksi manusia. Transmisi plasmodium intraseluler kepada manusia terjadi melalui nyamuk Anopheles betina (Liwan, 2015).

Pada tahun 2015 dinyatakan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Lampung kasus malaria berjumlah 26.722 jiwa dengan angka kematiannya dua jiwa. Apabila dilihat dari tahun sebelumnya, angka ini mengalami penurunan, baik kasus penderita ataupun kasus kematian. Angka kesakitan malaria berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium per 1000 penduduk atau yang dikenal dengan *Annual Parasite Incidence (API)* tertinggi, ada pada Kabupaten atau kota Provinsi Lampung terletak di Kabupaten Pesawaran (6.36), diikuti oleh Kabupaten Pesisir Barat (3.47) dan Kota Bandar Lampung (0.58). Tingginya angka kejadian malaria pada Kabupaten Pesawaran berbungan erat dengan tingkat gigitan nyamuk *Anopheles sp* (Provinsi Lampung, 2016).

Sesuai dengan survei yang dilakukan oleh Penelitian dan Pengembangan (Litbang) Kementerian Kesehatan Repubik Indonesia pada tahun 2014 ditemukan rata-rata terdapat 80 gigitan nyamuk per orang per jam. Pengkuran ini dilakukan menggunakan indikator *Man Bitting Rate* (MBR) (Pemerintah Provinsi Lampung, 2016).

Di tingkat global, termasuk di Indonesia, malaria masih menjadi masalah kesehatan. Permasalahan malaria di Indonesia setiap tahunnya cendrung semakin menurun. Pada tahun 2010 di Indonesia terdapat 465.764 kasus positif malaria. Angka ini menurun di tahun 2015 menjadi 209.413 kasus (Anonim, 2016). Menurut kementrian kesehatan, pada tahun 2016 tedapat 200.378 kasus positif malaria di Indonesia (Kemenkes RI, 2017).

Menurut *World Health Organization* (WHO), angka kesakitan malaria di tingkat global juga cendrung menurun pada tahun 2005-2015. Akan tetapi, lebih dari 3,2 milyar jiwa atau separuh penduduk dunia beresiko tertular penyakit malaria. Tahun 2015, WHO memperkirakan ada kurang lebih 214 juta kasus baru dengan kematian sekitar 438 ribu orang di seluruh dunia (Anonim, 2016).

Malaria bermanifestasi sebagai penyakit akut ataupun kronik, yang ditandai demam paroksismal, menggigil, kelelahan, berkeringat, anemia, dan splenomegali. (Liwan, 2015) Manifestasi klinis dengan tingkatan yang jauh

lebih parah antara lain malaria serebral, edema paru, gagal ginjal akut, hipoglikemia, asidosis, dan kerusakan hati (Viriyavejakul *et al.*, 2014).

Organ yang pertama terlibat dalam reproduksi parasit malaria adalah hati. Setelah digigit nyamuk Anopheles yang teinfeksi plasmodium, dalam beberapa menit sporozoit akan menginfeksi sel kupher dan menyerang hati secara langsung. Sebagaian sporozoit akan dihancurkan dan difagosit, namun ada banyak juga yang berhasil menyerang sel hati. Dalam waktu 6-16 hari sel hati yang terinfeksi parasit akan pecah dan menyerang eritrosit pada sirkulasi. Fungsi hati akan terganggu selama fase akut karena anoksia dan aliran darah ke hati berkurang (Darmawaty *et al.*, 2008).

Sebagai mekanisme pertahanan tuan rumah terhadap infeksi plasmodium keterlibatan fagosit seperti makrofag dan neutrofil akan aktif. Mekanisme ini sangat penting dalam proses penyerangan plasmodium Akan tetapi, mekanisme ini akan menghasilakan sejumlah besar ROS (*reactive oxygen species*) dan RNS (*reactive nitrogen species*) sehingga menyebabkan ketidak seimbangan antara pengoksidasi dan antioksidan di dalam tubuh. Ketidakseimbangan inilah yang memicu terjadinya stress oksidatif (Percário *et al.*, 2012).

Disfungsi hepar ditunjukkan dengan adanya peningkatan nilai *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) (Akrom *et al.*, 2015). Perubahan pertama sel hati terjadi di mitokondria menyebabkan

glikogenesis dan fosforilasi terganggu. Perubahan tersebut bersifat tidak dapat kembali (irreversibel) dan berlangsung ke destruksi seluler. Pada kasus berat perubahan degeneratif ditemukan dalam sel parenkim. Transaminase meningkat dengan rentang dari sampai sedang. Peningkatan transaminase ini dibagi menjadi peningkatan ringan (2–3 kali nilai rujukan), peningkatan sedang (3–5 kali nilai rujukan) dan peningkatan berat (>5 kali nilai rujukan) (Darmawaty *et al.*, 2008).

Pengobatan malaria sampai saat ini masih menggunakan obat anti malaria (OAM), yang bertujuan mematikan atau mengurangi parasitemia pada tubuh penderita. Beberapa kasus di berbagai negara menggambarkan bahwa OAM sudah mulai mengalami resistensi. Hal tersebut menjadi ancaman besar dalam mengontrol hingga memberantas malaria (Cui *et al*., 2015).

Diperlukan variasi lain dalam pengobatan malaria untuk mengatasi ancaman resistensi yang dapat terjadi. Beberapa penelitian telah meneliti kemampuan antioksidan dalam alternatif pengobatan malaria. Banyak bahan makanan, terutama buah-buahan, yang memiliki kadar antioksidan tinggi, contohnya adalah delima dan buah merah *(Pandanus conoideus*) (Tjahjani & Khiong, 2010). Buah ini dilansir dapat dijadikan sebagai obat untuk penyakit-penyakit berat seperti kanker dan malaria (Palupi & Martosupono, 2009).

Suatu penelitian memperlihatkan adanya penurunan aktivitas *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) pada mencit

yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl) yang merupakan radikal bebas yang dapat merusak sel hati setelah pemberian ekstrak buah merah. Akibat infeksi plasmodium, akan terjadi pembentukkan radikal bebas sebagai mekanisme pertahanan tuan rumah sehingga dapat menyebabkan kerusakan hepar (Nugraha *et al.*, 2008 ; Percário *et al.*, 2012).

Oleh karena permasalahan diatas, penelitian ini bermaksud untuk melihat aktivitas ALT dan AST pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium sp* dengan pemberian minyak buah merah untuk membantu penanganan keruskan sel hepar akibat infeksi *Plasmodium sp* tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ditemukan peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yang diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah?
2. Apakah terdapat perbedaan rerata aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yang diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah maka tujuan dari penelitian ini yaitu sebagai berikut :

Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui aktivitas ALT dan AST pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin dan minyak buah merah.
2. Mengetahui perbedaan rerata aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin dan minyak buah merah.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian yang dilakukan sebagai berikut :

1. Manfaat bagi akademisi yaitu dapat memberikan inovasi baru juga sebagai pengobatan adjuvan terhadap penyakit malaria berbahan dasar minyak buah merah yang menghasilkan obat alami dan aman.
2. Manfaat bagi masyarakat yaitu dapat dijadikan pengobatan adjuvan untuk mencegah kerusakan hati pada pasien malaria.

3. Manfaat bagi pemerintah yaitu dapat dijadikan salah satu sumber pengobatan adjuvan di dunia medis yang digunakan pemerintah pada rumah sakit umum.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Malaria

Malaria merupakan penyakit yang telah diketahui sejak zaman Yunani. Penyakit ini disebabkan oleh protozoa genus plasmodium yang ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles betina. Saat ini, tercatat ada 5 spesies *Plasmodium* yang diketahui dapat menyebabkan malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, dan Plasmodium knowlesi. Plasmodium knowlesi* merupakan plasmodium primata yang dilaporkan pertama kali di Malaysia dan mampu mengifeksi manusia (Sutanto *et al*., 2013).

Plasmodium falciparum dan *Plasmodium vivax* merupakan plasmodium yang paling sering ditemukan di Indonesia. Sedangkan *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* biasanya ditemukan di wilayah Indonesia bagian Timur (Hakim, 2011). Perbedaan spesies parasit ini mempengaruhi tipe gejala klinik yang timbul. *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab infeksi yang berat dan bahkan dapat menimbulkan suatu variasi manisfestasi-

manifestasi klinis akut dan jika tidak diobati, dapat menyebabkan kematian (Putra, 2011).

Malaria sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan dunia. Menurut WHO, kasus malaria di dunia mengalami penurunan sejak tahun 2010 sampai dengan 2016. Pada tahun 2010 terdapat 237 juta kasus malaria di dunia, dan pada tahun 2015 angka tersebut menurun menjadi 211 juta kasus. Tahun 2016, WHO mengestimasikan apabila terdapat 216 juta kasus malaria dengan persentasi 90% kasus malaria terjadi di wilayah Afrika, 7% di wilayah Asia Tenggara, dan 2% di wilayah Timur Mediteranian (WHO, 2017).

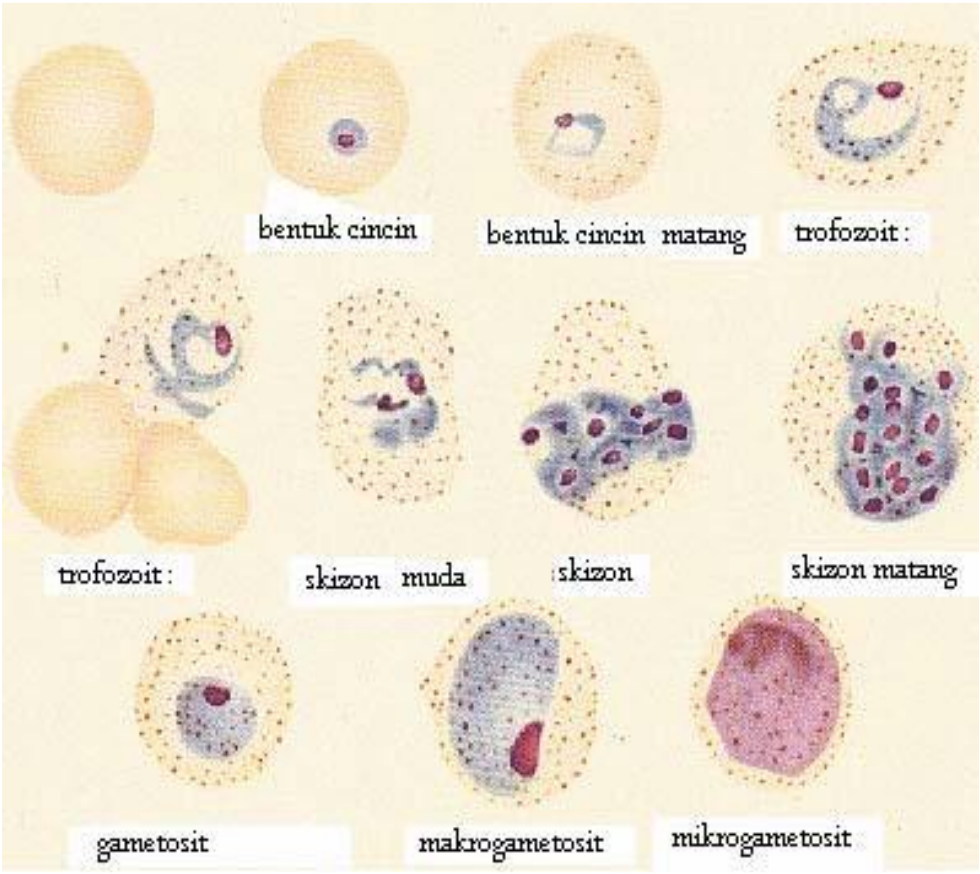
Sama halnya di Indonesia, kasus malaria mengalami penurunan angka kejadian dari tahun ke tahun. API di wilayah DKI Jakarta dan Bali mencapai angka sempurna yaitu nol. Sayangnya angka ini tidak sama untuk wilayah Indonesia bagian Timur. Provinsi Papua Barat menyumbang 31,29% dari total API di Indonesia, yang diikuti oleh provinsi Nusa Tenggara Timur (7,04%) dan Maluku (5,81%) serta Provinsi Lampung mencapai angka 0,49% (Kemenkes RI, 2016).

Angka kejadian malaria di Provinsi Lampung sejak tahun 2010 sampai 2015 masih terbilang cukup tinggi. Pada tahun 2010 terdapat 28.147 kasus dengan angka kematian 29 jiwa (API 0,5%), kasus kejadian menurun di tahun 2011 menjadi 14.799 kasus dengan angka kematian 1 jiwa (API 0,5%). Terjadi

penurunan kasus yang cukup signifikan pada tahun 2010 ke 2011. Akan tetapi, pada tahun 2012 sampai 2013 kasus kejadian kembali naik mencapai 28.435 kasus di tahun 2012 (API 0,22%) dan 28.475 kasus pada tahun 2013 (API 0,41%). Penurunan kasus kejadian kembali terjadi pada tahun 2014 berjumlah 27.157 kasus dengan angka kematian 5 jiwa (API 0,49%) dan pada tahun 2015 terdapat 26.722 kasus dengan angka kematian sebasar 2 jiwa (API 0,51%) (Pemerintah Provinsi Lampung, 2016).

Terdapat banyak spesies plasmodium dan mereka memiliki morfologi yang sangat beragam. Hal ini tidak hanya dipengaruhi oleh perbedaan spesies melainkan karena fase perkembangannya yang beragam baik saat berada pada hospes maupun pada tubuh nyamuk mulai dari bentuk cincin, tropozoit, gametosit serta skizon. Ketika dilihat melalui mikroskop, bentuk cicin dari *Plasmodium vivax* memiliki titik kromatin yang besar dan saat berkembang akan berbentuk ameboid (CDC, 2018).

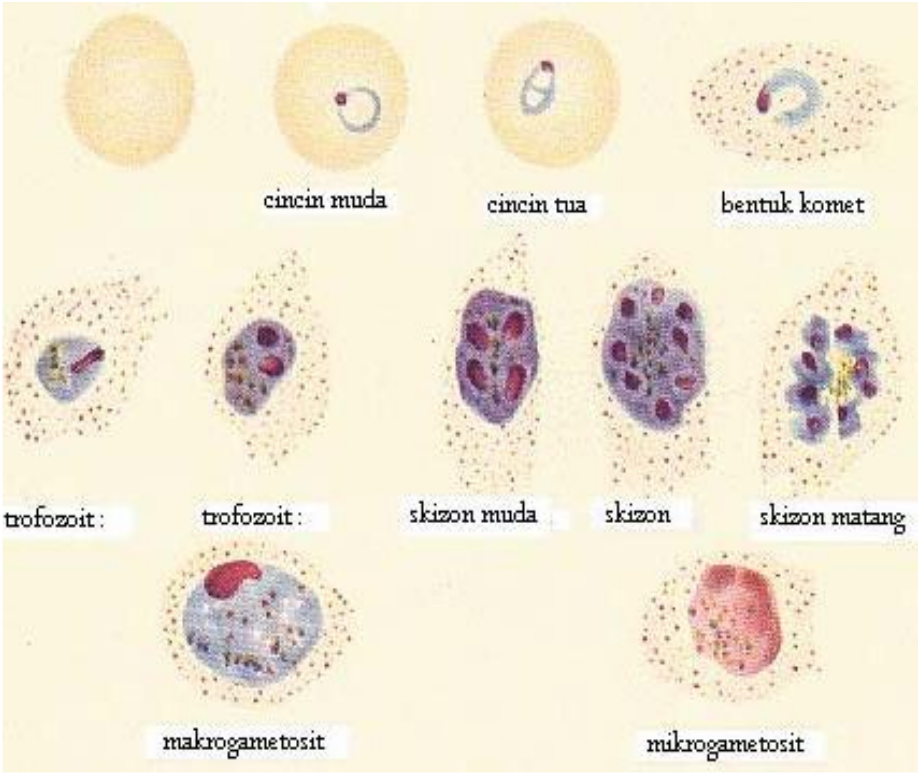
Tropozoit menunjukkan sitoplasma ameboid, titik kromatin besar dan memiliki pigmen warna coklat kekuning-kuningan. Terdapat titik schuffner yang terlihat lebih halus apabila dibandingkan dengan *Plasmodium ovale*. Gametosit berbentuk bulat sampai lonjong dengan pigmen coklat yang tersebar hampir memenuhi eritrosit. Skizon berukuran besar dan memiliki 12 sampai 24 merozoit dengan pigmen warna kekuning-kuningan (CDC, 2018). Stadium kehidupan *Plasmodium vivax* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Siklus Hidup *Plasmodium vivax* (WHO, 2010)

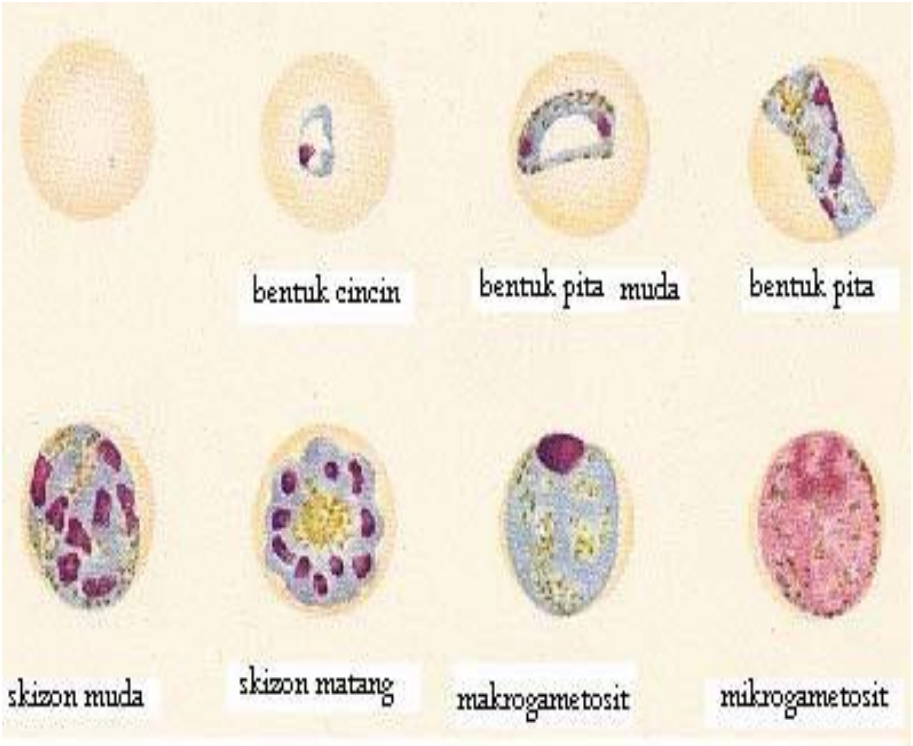
Plasmodium ovale memiliki tropozoit berbentuk bulat dengan granula pigmen yang kasar namun tidak sekasar *Plasmodium malariae*, berukuran kira-kira 2 mikron dengan titik scuffner yang terbentuk sangat dini dan jelas. Pada stadium ini eritrosit agak membesar dan sebagian besar berbentuk lonjong juga pinggiran eritrosit bergerigi. Skizon berbentuk bulat dan apabila matang mengandung 8-10 merozoit yang letaknya teratur di tepi mengelilingi granula pigmen yang berada di tengah. Stadium gametosit betina berbentuk bulat dengan inti kecil dan sitoplasma berwarna biru. Gametosit jantan memiliki inti yang difus, sitoplasma berwarna pucat kemerahan dan

berbentuk bulat (Sutanto *et al*., 2013). Stadium kehidupan *Plasmodium ovale* dapat dilihat pada gambar 2.



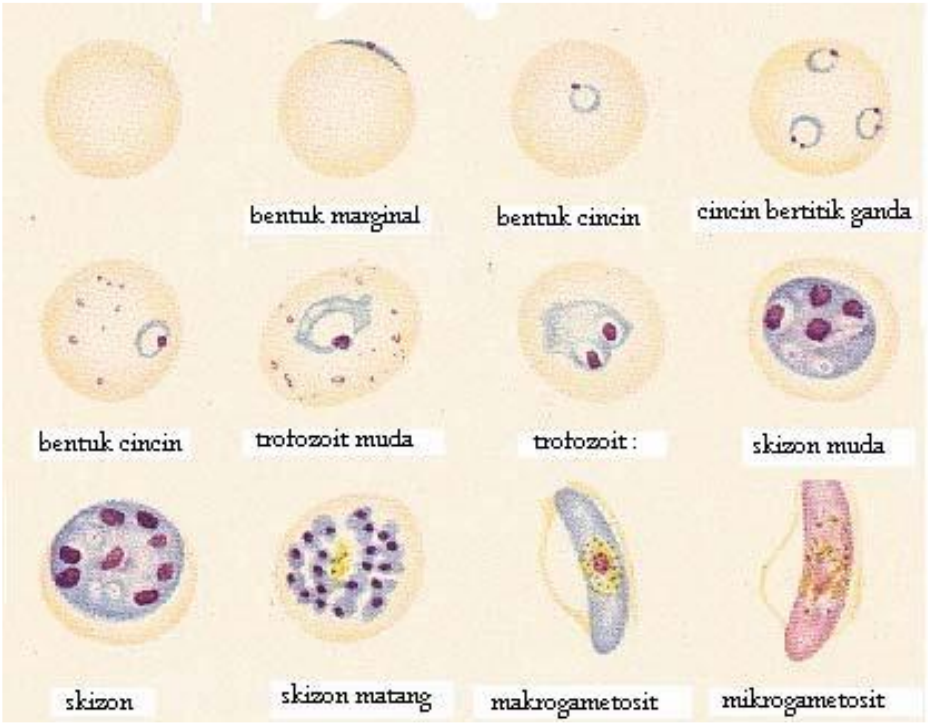
Gambar 2. Siklus Hidup *Plasmodium ovale* (WHO, 2010)

Plasmodium malariae memiliki stadium cincin dengan sitoplasma yang kuat dan titik kromatin yang halus. Pada stadium sporozoit, sitoplasma padat dengan titik kromatin besar. Sesekali berbentuk *band* atau berbentuk keranjang dengan pigmen warna coklat tua. Skizon memiliki 6-12 merozoit dengan nukleus yang besar. Merozoit dapat diatur sebagai pola rossete. Gametosit *Plasmodium malariae* berbentuk bulat sampai oval dengan pigmen coklat yang tersebar memenuhi hampir memenuhi eritrosit yang terinfeksi (CDC, 2018). Stadium kehidupan *Plasmodium malariae* dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Stadium Kehidupan *Plasmodium malariae* (WHO, 2010)

Plasmodium falciparum di dalam eritrosit memiliki bentuk cincin yang sangat halus dengan satu atau dua titik-titik kromatin. Eritrosit yang terinfeksi tidak membesar pada stadium ini. Gametosit berbentuk bulan sabit atau berbentuk sosis. Tropozoit *Plasmodium falciparum* jarang terlihat pada apusan darah tepi sehingga stadium cincin yang lebih tua disebut dengan tropozoit. Sitoplasma pada tropozoit matang cendrung lebih padat. Sama halnya dengan tropozoit, skizon Plasmodium falciparum jarang terlihat di apusan darah perifer. Skizon dewasa memiliki 8-12 merozoit kecil dengan pigmen yang gelap dan mengelompok dalam satu masa. (CDC, 2018). Stadium kehidupan *Plasmodium malariae* dapat dilihat pada gambar 4.



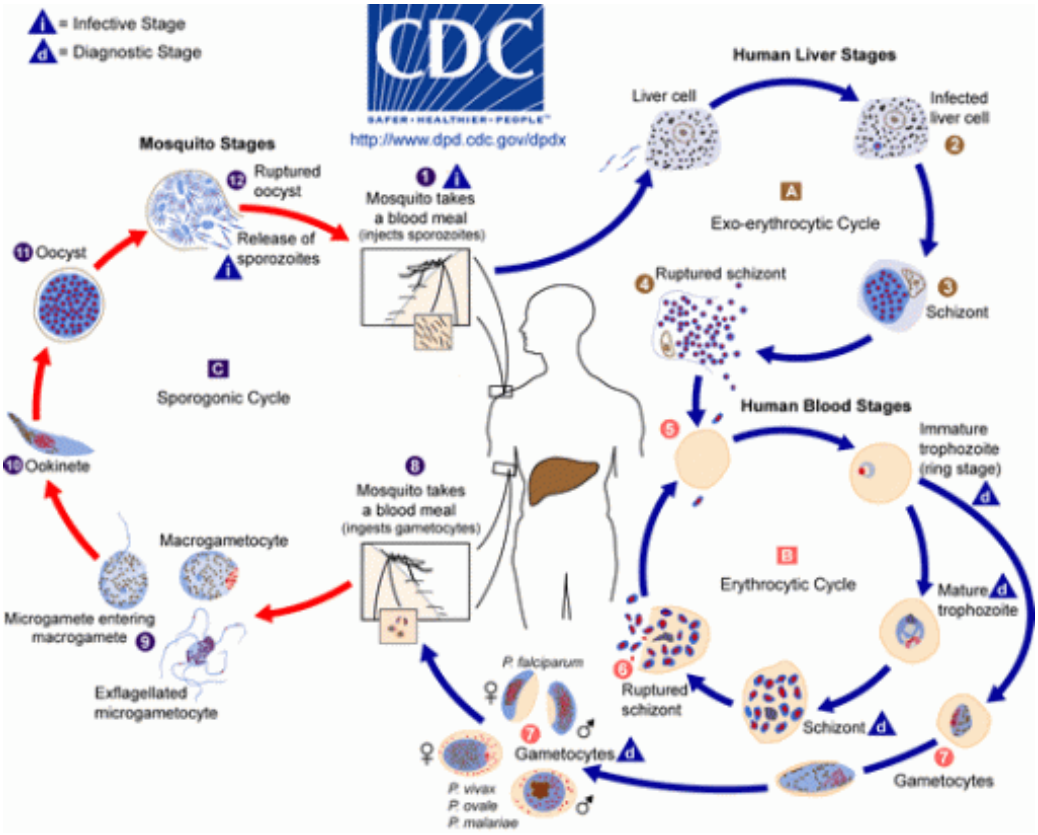
Gambar 4. Siklus Kehidupan *Plasmodium falciparum* (WHO, 2010).

Plasmodium memiliki dua siklus hidup yang terdiri dari siklus sporogoni (siklus seksual) yang terjadi pada tubuh nyamuk serta siklus skizogoni (siklus aseksual) merupakan siklus hidup plasmodium saat ada di tubuh manusia. Siklus sporogoni dimuai ketika nyamuk Anopheles menghisap darah manusia yang terinfeksi plasmodium pada stadium gametosit. Gametosit akan membelah menjadi mikrogametosit (jantan) dan makrogametosit (betina). Terjadilah fertilisasi antar keduanya dan menghasilkan ookinet. Ookinet masuk ke lambung nyamuk membentuk ookista. Ookista ini akan membentuk ribuan sprozoit yang nantinya akan pecah dan keluar dari ookista. Ketika pecah sporozoit akan tersebar ke seluruh tubuh nyamuk, salah satunya ke kelenjar ludah nyamuk (*Division of Parasitic Diseases and Malaria*, 2013).

Siklus kehidupan berlanjut ketika nyamuk Anopheles betina yang terinfeksi sporozoit menggigit manusia dan melepaskan sporozoit ke dalam pembuluh

darah. Dalam waktu 45 menit, sporozoit akan menuju ke hati dan menginfeksi sel hati serta tumbuh menjadi skizon hati yang bila pecah akan melepaskan 10.000 – 30.000 merozoit ke sirkulasi darah (Harjianto, 2014).

Plasmodium vivax dan *Plasmodium ovale* terdapat tahap hipnozoit (dorman) yang dapat bertahan dalam hati selama berminggu-minggu bahkan bertahun tahun serta dapat menyebabkan kambuh dengan menginvasi aliran darah. Setelah replikasi awal di dalam hati (skizogoni *exo-erythrocytic*), plasmodium akan menyerang eritrosit dan mengalami perkawinan aseksual dalam eritrosit (*erythrocytic schizogony*). Merozoit yang menginfeksi sel darah merah akan berubah menjadi trofozoit tahap cincin dan tumbuh menjadi skizon, yang mana bila pecah melepaskan merozoit dan dapat menginfeksi sel darah merah lain. Beberapa parasit berdiferensiasi menjadi tahapan *erythrocytic* seksual/gametosit Ketika nyamuk Anopheles betina menghisap darah seorang penderita malaria gametosit akan masuk ke tubuh nyamuk dan mengalami siklus seksual kembali (CDC, 2018).



Gambar 5. Siklus Hidup Plasmodium (CDC, 2018)

Bentuk aseksual parasit dalam eritrosit (EP) yang bertanggung jawab dalam patogenesis terjadinya malaria pada manusia. Patogenesis malaria dipengaruhi oleh faktor parasit dan faktor pejamu (host). Hal-hal yang termasuk ke dalam faktor parasit adalah intensitas transmisi, densitas penyakit, dan virulensi penyakit. Faktor pejamu di dalamnya termasuk endemisitas daerah tempat tinggal, genetik, usia, status nutrisi, dan status imunologi (Daneshvar *et al*., 2009)

Permukaan EP stadium cincin akan menampilkan antigen RESA (*Ring erythrocyte surgace antigen*) yang menghilang setelah parasit masuk stadium matur. Permukaan membran EP stadium matur akan mengalami penonjolan

dan membentuk knob dengan *Histidin Rich-protein*- 1 (HRP-1) sebagai komponen utamanya. Selanjutnya, bila EP tersebut berubah menjadi merozoit, akan dilepaskan toksin malaria berupa GPI atau glikosilfosfatidilinositol yang merangsang pelepasan TNF-α dan interleukin-1 (IL-1) dari makrofag (Harjianto, 2014).

Sitoadherensi adalah perlekatan antara EP stadium matur pada permukaan endotel vaskular. Perelekatan molekul adhesi yang terletak dipermukaan knob EP melekat dengan molekul-molekul adhesi yang terletak di permukaan endotel vaskular. Sitoadherensi menyebabkan EP matur tidak beredar kembali dalam sirkulasi. Parasit dalam eritrosit matur tinggal dalam jaringan mikrovaskular disebut EP matur yang mengalami sekuestrasi. Rosetting adalah berkelompoknya EP matur yang diselubungi 10 atau lebih eritrosit yang tidak mengandung parasit (Natalia, 2014).

Rosetting menyebabkan obstruksi aliran darah lokal dalam jaringan sehingga mempermudah terjadinya sitoadherensi. Sitokin terbentuk dari endotel, monosit, dan makrofag setelah mendapat stimulasi dari malaria. Nitrit Oksida (NO) dapat menimbulkan malaria berat terutama malaria serebral. Produksi NO berlebih diotak dapat mengganggu fungsi organ tersebut (Harjianto, 2014).

Demam adalah manifestasi klinis yang tentunya sering terjadi pada penderita akibat infeksi malaria. Biasanya, demam mulai timbul bersamaan dengan

pecahnya skizon darah yang mengeluarkan bermacam macam antigen. Antigen ini akan merangsang sel-sel makrofag, monosit, atau limfosit yang mengeluarkan berbagai macam sitokin, antaralain TNF. TNF akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengatur suhu dan terjadi demam. Proses skizogoni pada keempat plasmodium memerlukan waktu yang berbeda-beda, *Plasmodium falciparum* memerlukan waktu 36-48 jam, *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium ovale* 48 jam, dan *Plasmodium malariae* 72 jam. Demam pada *Plasmodium falciparum* dapat terjadi setiap hari, *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium ovale* selang waktu satu hari, dan *Plasmodium malariae* demam timbul selang waktu 2 hari (Tooy *et al*., 2013).

Sebagian pasien malaria mengalami anemia, anemia terjadi karena pecahnya sel darah merah yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *Plasmodium falciparum* menginfeksi semua jenis sel darah merah, sehingga anemia dapat terjadi pada infeksi akut dan kronis. *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* hanya menginfeksi sel darah merah muda yang jumlahnya hanya 2% dari seluruh jumlah sel darah merah, sedangkan *Plasmodium malariae* menginfeksi sel darah merah tua yang jumlahnya hanya 1% dari jumlah sel darah merah. Sehinggan anemia yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* umunya terjadi pada keadaan kronis (Daneshvar *et al*., 2009).

Splenomegali kadang terjadi pada pasien malaria, limpa merupakan organ retikuloendotelial, dimana plasmodium dihancurkan oleh sel-sel makrofag

dan limfosit. Penambahan sel-sel radang ini akan menyebabkan limpa membesar (Depkes, 2008).

Penderita malaria awalnya akan mengalam gejala prodromal yang tidak begitu spesifik, yaitu sakit kepala, lesu, malaise, perut tidak enak, anoreksia, diare ringan, nyeri tulang dan otot kemudian diikuti dengan gejala khas malaria yang disebut ‘trias malaria’. Trias malaria adalah tiga gejala klinis yang sering bahkan hampir dialami semua penderita malaria. Gejala ini meliputi demam periodik, anemia, dan splenomegali. Demam periodik yang terjadi dalam malaria terbagi menjadi tiga periode, yaitu:

1. Periode dingin: penderita akan menggigil. Saat menggigil seluruh badan akan bergetar dan gigi akan saling terkantuk, lalu diikuti kenaikan temperature.
2. Periode panas: pada periode ini penderita akan merasakan nadi yang cepat dan temperatur tubuh yang tetap tinggi dalam beberapa jam.
3. Periode berkeringat: saat periode ini, penderita merasakan sehat karena sudah muai banyak keringat yang keluar dari tubuh dan temperatur tubuh mulai menurun (Harjianto, 2014).

Secara global telah ditetapkan oleh WHO mengenai pengobatan penderita malaria, yaitu dengan pemberian obat *Artemisin base combination Theraphy* (ACT). Dalam pemberiannya golongan artemisin (ART) terpilih menjadi obat utama. Artemisin terbukti efektif dalam mengatasi *Plasmodium* yang resisten terhadap pengobatan. Selain itu, artemisin mampu membunuh *Plasmodium*

dalam semua stadium termasuk pada saat gametosit. Jika pengobatan tidak dilakukan pada pasien malaria, maka akan timbul beberapa komplikasi yang cukup merugikan bagi penderita. Komplikasi yang dapat timbul akibat malaria ini antara lain; malaria serebral, gagal ginjal akut, kelainan hati, hipoglikemi, *blackwater fever*, malaria algid, kecenderungan pendarahan, edema paru, dan hiponatremia (Harjianto, 2014).

Pengobatan simtomatik berupa antipiretik pada demam dan antikonvulsan pada kejang. Suplementasi zat besi dengan atau tanpa zinc dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada penderita tropikana di daerah endemis (Liwan, 2015). Terapi antimalaria lini pertama berupa *fixed dose combination* yang terdiri dari dehidroartemisin (2-4 mg/kgBB) + piperakuin (16-32 mg/ kgBB) dosis tunggal harian selama 3 hari; atau artesunat (4 mg/ kgBB) dan amodiakuin (10 mg/ kgBB) dosis tunggal harian selama 3 hari. Selain itu, diberikan primakuin dengan dosis 0,75 mg/ kgBB dosis tunggal pada hari pertama terapi untuk malaria falciparum, dan dosis 0,25 mg/kgBB dosis tunggal harian selama 14 hari untuk malaria vivax (Kemenkes RI, 2013).

Untuk mengurangi angka kejadian malaria kita harus melakukan tindakan dengan menghindari pajanan pada puncak saat nyamuk mencari makan (biasanya pada senja hari hingga waktu subuh), penggunaan pakaian yang menutupi seluruh permukaan kulit, pemakaian obat pengusir nyamuk,dan penggunaan kelambu. Selain itu dapat dengan kemoprofilaksis yakni konsumsi obat anti malaria dalam periode seminggu sebelum berangkat ke

daerah endemis malaria (White & Breman, 2012). Kementerian Kesehatan menganjurkan untuk profilaksis dapat menggunakan doksisiklin 1 kapsul/hari, diminum 2 hari sebelum sampai dengan 4 minggu setelah keluar dari daerah endemis (Kemenkes RI, 2013).

Sampai saat ini laporan mengenai resistensi terhadap anti-malaria telah banyak dilaporkan. Sebuah penelitian melihat tingkat resistensi *Plasmodium* terhadap anti-malaria. Penelitian tersebut menjelaskan, pada wilayah Afrika Barat, Malawi, Uganda, Asia Selatan, dan Asia *Tenggara* ditemukan resistensi terhadap anti-malaria. Dilaporkan bahwa Asia tengggara memiliki angka resistensi tertinggi. Penilaian resistensi yang dilakukan dalam penelitian ini melalui observasi klinis, penilaian *ex vivo* dan *in vivo*, dan studi molekular (Cui *et al*., 2015).

2.2. *Plasmodium berghei*

Plasmodium. berghei termasuk dalam kelompok empat spesies Plasmodium yang menginfeksi tikus-tikus pengerat dari Afrika Tengah. Spesies ini adalah *Plasmodium vinckei*, *Plasmodium chabaudi*, *Plasmodium yoelii*, *dan Plasmodium berghei*. Siklus hidup *Plasmodium berghei* terdiri atas 2 fase perkembangan, yaitu fase eksoeritrositer dan perkembangan sporozoit serta perkembangan fase eritrositer. Fase eksoeritoiter bermula ketika seekor nyamuk menggigit hospes. Nyamuk akan menginokulasikan sporozoit haploid ke dalam aliran darah. Sporozoit akan tinggal dalam hepar dan

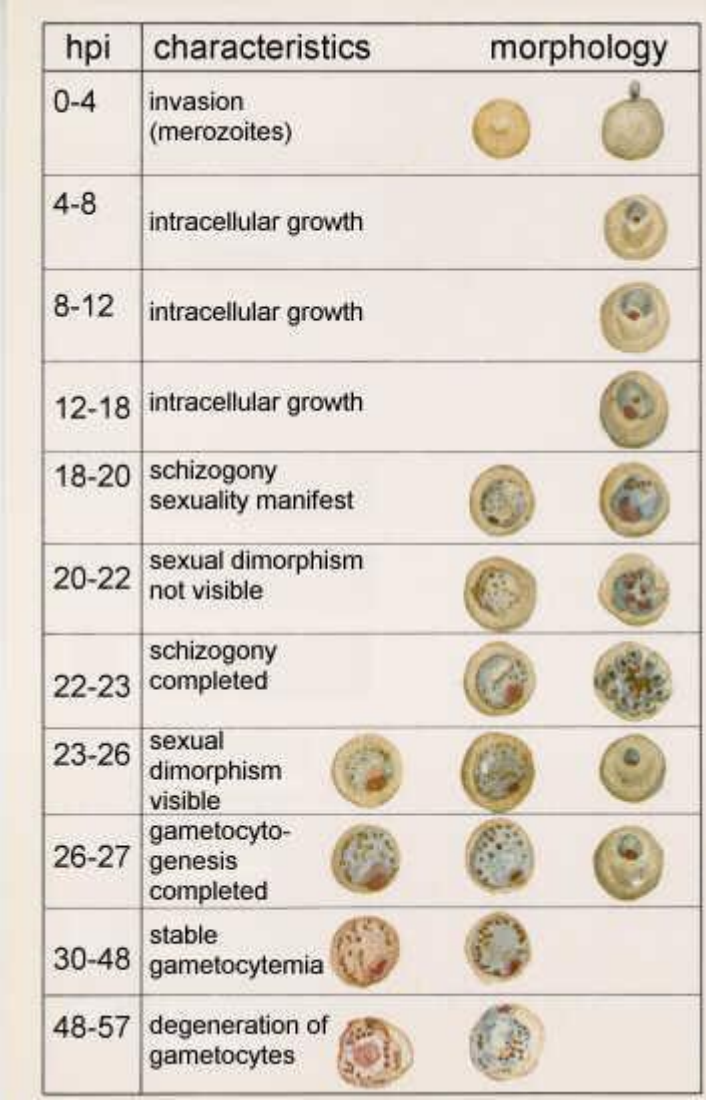
menginvasi hepatosit. Sporozoit yang berada dalam hepatosit dapat kita temukan beberapa menit sampai jam setelah inokulasi. Spororozoit dalam hepatosit ini akan berkembang menjadi skizon matur dalam waktu 47-52 jam. Dalam skizon matur dapat di temukan 1500-8000 merozoit. Setelah skizon matur ruptur, merozoit akan keluar menuju aliran darah untuk menginfeksi eritrosit. Tidakada bukti yang menunjukan bahwa *Plasmodium berghei* memiliki fase hipnozoit (Janse, 2018).

Fase eritrositer bermulai ketika merozoit *Plasmodium berghei* menginvasi eritrosit. *Plasmodium berghei* cendrung memilih untuk menginvasi retikulosit, namun dapat juga menginvasi eritrosit. Dalam eritrosit, merozoit akan berkembang menjadi tropozoit. Hal ini di tandai dengan peningkatan ukuran eritrosit dan sitoplasmanya. Tropozoit mengkonsumsi hemoglobin yang selanjutnya akan diubah menjadi kristal coklat hemoglobin. Kristal coklat hemozin mengakibatkan tampaknya granula pigmen pada sitoplasma. Perkembangan merozoit menjadi sporozoit matur membutuhkan waktu 16 jam. Menuju akhir fase tropozoit, parasit mengalami pembelahan nukleus. Dengan terjadinya pembelahan parasit menjadi dua, maka parasit memasuki fase skizon. Selama skizogoni, 6-8 jam, parasit akan mengalami pembelahan beberapa kali menjadi 8-24 nukleus (Janse, 2018).

Total durasi perkembangan fase aseksual ini selama 22-24 jam. Skizon matur dalam eritrosit matur biasanya berisi lebih sedikit merozoit (8-12) dibandingkan dalam retikulosit (16-18). Pada skizon yang matur, granula

pigmen memadat dalam vakuola pigmen yang menjadi tunggal,padat, dan bulat. Skizon imatur dan matur kemudian menghilang dalam aliran darah perifer menuju kapiler organ dalam bentuk sequester. Setelah skizon ruptur, merozoit yang bebas akan menginfeksi eritrosit kembali sehingga meningkatkan derajat parasitemia. Perkembangan *Plasmodium berghei* dalam tikus percobaan biasanya asinkron. Fase perkembangan parasit yang berbeda biasa di temukan dalam satu waktu (Janse, 2018). Gambaran morfologi *Plasmodium berghei* dapat dilihat pada gambar 6.

Plasmodium berghei telah lama digunakan sebagai model percobaan malaria cerebral karena reproduktifitasnya yang tinggi serta perkembangan histopatologis juga gejala yang ditimbulkan mirip dengan malaria cerebral (Junaid *et al*., 2017).



Gambar 6. Morfologi *Plasmodium berghei* (Landau & Boulard, 1978)

2.3. Hepar

Hepar merupakan kelenjar yang beratnya sekitar 1,4 kg pada dewasa. Hepar terletak inferior dari diafragma, menempati sebagian besar ruang hipokondrium kanan dan sebagian regio epigastrikum dalam kavitas abdominopelvikum. Hepar dibagi oleh ligamen falsiformis menjadi 2 lobus utama, yaitu lobus dekstra dan sinistra. Pada lobus dekstra terdapat lobus

kuadratus di bagian inferior serta lobus kaudatus di bagian posterior (Tortora & Derrickson, 2011).

Hepar adalah organ yang sangat penting untuk mengatur metabolisme tubuh. Fungsi hepar bagi sistem pencernaan di antaranya adalah sekresi garam empedu yang membantu mencerna dan mendigesti lemak. Fungsi lain hepar yaitu, memetabolisme nutrisi setelah diabsorbsi oleh traktus digestivus; detoksifikasi tubuh; mensintesis plasma protein; menyimpan glikogen, lipid, besi, dan vitamin; mengaktivasi vitamin D; mengeleminasi bakteri dan mendegradasi eritrosit tua; mensekresi hormon trombopoietin, hepsidin, dan insulin-like growth factor; memproduksi protein inflamasi fase akut; dan mengekskresi kolesterol serta bilirubin (Sherwood, 2012).

Hepar mensintesis juga memproses substansi-substansi yang kemudian disalurkan ke organ tubuh lain. Oleh karena itu, disiplin biokimia tergantung oleh reaksi metabolik yang terjadi di hepar. Hepar berfungsi sebagai organ penyimpanan vitamin, dengan kuantitas terbanyak adalah vitamin A, D, dan B12. Selain itu, hepar juga menyimpan besi dalam bentuk feritin dan mensintesis substansi-substansi yang diperlukan dalam proses pembekuan darah. Hepar memiliki kemampuan detoksifikasi obat dan hormon, termasuk sulfonamid, penisilin, ampisilin, eritromisin, tiroksin, dan hormon steroid (Guyton & Hall, 2014).

Unit fungsional hepar adalah hepatosit, yang berbentuk polihedral besar, dengan enam atau lebih permukaan, dan berdiameter 20-30 µm. Hepatosit memiliki inti sferis besar dengan nukleolus. Sel-sel tersebut sering memiliki dua atau lebih nukleolus dan sekitar 50% darinya bersifat polipoid, dengan 2,4,8, atau melebihi jumlah kromosom diploid normal. Inti polipoid ditandai dengan ukuran yang lebih besar, yang proporsional dengan sifat ploidnya. Permukaan setiap hepatosit berkontak dengaan dinding sinusoid melalui celah Disse dan dengan permukaan hepatosit lain. Di tempat dua hepatosit berkontak terbentuk suatu celah tubular di antara kedua sel ini yang disebut kanalikulus biliaris (Mescher, 2011).

Dari kanalikuli, empedu dialirkan ke duktulus empedu dan duktus empedu. Duktus empedu bergabung dan membentuk duktus hepatikus dekstra dan sinistra dan bergabung keluar dari hepar dalam duktus hepatikus komunis. Sinusoid adalah kapiler yang sangat permeabel, menerima darah teroksigenasi dari cabang-cabang arteri hepatika dan darah mengandung nutrisi dari vena porta hepatika. Pada sinusoid juga terdapat sel kupfer yang mendestruksi eritrosit dan leukosit tua, bakteri, dan benda asing lainnya (Tortora & Derrickson, 2011).

Berbagai zat dan obat yang berpotensi toksik dapat dinonaktifkan melalui oksidasi, metilasi, atau konjugasi. Enzim yang berpartisipasi dalam proses ini terutama berada pada retikulum endoplasma (RE) halus hepatosit. Pada keadaan tertentu, obat yang dinonaktifkan dalam hepar dapat menginduksi

penambahan RE halus dalam hepatosit sehingga kapasitas detoksifikasi hepar meningkat (Mescher, 2011).

Hepar merupakan pusat metabolisme setiap substansi asing yang masuk ke dalam tubuh. Kebanyakan obat dan xenobiotik bersifat lipofilik sehingga mampu melewati membran sel usus. Obat diubah menjadi bentuk yang lebih hidrofilik oleh proses biokimia di dalam hepar, menjadikannya produk larut air yang akan diekskresikan lewat urin ataupun empedu. Proses biotransformasi ini meliputi reaksi oksidatif, secara primer oleh sistem enzim cytochrome P-450 (CYP450) (Lee, 2003).

Anemia, trombositopenia, dan intravaskular diseminata adalah perubahan-perubahan hematologis yang terkait dengan infeksi malaria. Setelah gigitan nyamuk Anopheles betina, mengikuti aliran darah sporozoit akan melekat pada hepatosit melalui reseptor trombospondin dan properdin. Kemudian, sporozoit ini matang membentuk skizonts jaringan atau menjadi hipnozoit yang tidak aktif. Setiap merozoit, yang dilepaskan dari hati. Saat proses ini akan terjadi kerusakan pada sel-sel hati. Setelah itu merozoit akan mencapai sel darah merah (RBC) dan melakukan replikasi aseksual di RBC (Pradesh *et al*., 2016).

Keadaan parenkim hepar dapat dinilai ketika seseorang melakukan pemeriksaan *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST). Hal ini bertujuan untuk mengetahui inflamasi pada

hepar. Enzim AST dan ALT berhubungan dengan parenkim sel hati, perbedaannya, ALT lebih banyak ditemukan di hati, (jumlah konsentrasi rendah diabaikan secara klinis dan ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka), sedangkan AST ditemukan dalam hati, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan merah sel-sel darah, oleh karena itu, ALT merupakan indikator yang lebih spesifik pada peradangan hati daripada AST. Peningkatan AST terjadi pada penyakit yang dapat mempengaruhi organ-organ lain, seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, luka bakar parah, penyakit ginjal akut, penyakit muskuloskeletal, dan trauma (Reza A & Banundari R, 2017).

Iistilah "hepatitis malaria" biasanya digunakan untuk menggambarkan disfungsi hepatosit namun, peradangan sebenarnya hampir tidak pernah terlihat di parenkim hati. Peningkatan kadar serum bilirubin bersamaan dengan peningkatan aktivitas AST sampai lebih dari tiga kali lipat diatas normal, merupakan ciri utama malaria hepatitis (Pradesh *et al*., 2016).

2.4. Buah Merah (*Pandanus conoideus*)

Pandanus conoides merupakan nama latin bagi buah merah yang merupakan tanaman endemik di Indonesia. Buah ini banyak ditemukan di Papua dan Papua Nugini. Namun, di beberapa daerah seperti Maluku, Sulawesi, Kalimantan, Jawa, dan Sumatera, sudah banyak orang yang mulai menanam tanaman ini. Penyebaran buah merah di Papua meliputi lembah Baliem Wamena, Tolikara, Pegunungan Bintang, Yahukimo, Jayapura, daerah sekitar

kepala burung (Sorong dan Manokwari), dan beberapa daerah pedalaman (Limbongaan & Malik, 2009). Tanaman buah merah ini memiliki bentuk seperti pohon pandan dengan tinggi mencapai 16 meter, tinggi batang bebas cabangnya sekitar 5-8 meter (Palupi & Martosupono, 2009). Warna buah ini merah setelah masak. Ukuran buah ini terbilang cukup besar, panjangnya sekitar 68 – 110 cm dengan diameter 10-15 cm (Rohman *et al*., 2012). Bentuk buahnya lonjong dengan bagian atas tertup dengan daun buah (Palupi & Martosupono, 2009). Buah ini memiliki banyak kandungan minyak di dalamnya (Rohman *et al*., 2012).

Banyak penelitian yang sudah menguji zat zat yang terkandung dari buah merah. Salah satu penelitian mengatakan bahwa buah merah dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan natural untuk penangkal berbagai penyakit yang berhubungan dengan radikal bebas. Peneletian lainnya menyebutkan berbagai zat penting yang tekandung didalam buah merah. Zat-zat tersebut adalah antioksidan (karetenoid dan tokoterol), asam lemak jenuh (asam larat, palmiat, stearat), dan asam lemak tak jenuh (asam palmioleat, oleat, linoleat, dan omega 3) (Palupi & Martosupono, 2009). Penelitian lain juga menegaskan bahwa minyak buah merah mengandung asam lemak monosaturasi (asam oleic) dengan angka yang cukup tinggi, asam lemak ini berfungsi baik bagi tubuh (Rohman *et al*., 2012).

Zat terbanyak yang dikandung buah merah adalah karetenoid. Zat ini memiliki berbagai jenis, antara lain α-karoten, β-karoten, β-cryptoxantin, dll.

Diantara jenis jenis tersebut, β-karoten lah yang menjadi zat tertinggi dimiliki oleh buah merah. β-karoten dapat memperlambat penumpukan plak pada pembuluh darah dan menigkatkan kekebalan tubuh kerena adanya interaksi antara vitamin A dengan protein sehingga produksi antibodi meningkat. Efek terapetik β-karoten dapat dijadikan sebagai alternatif dalam mempertahankan stamina, meningkatkan kekebalan tubuh, dan bahkan dapat dijadikan untuk pengobatan degeneratif seperti diabetes mellitus, jantung koroner, kanker, dan HIV/AIDS (Palupi & Martosupono, 2009).

Karetenoid memiliki dua mekanisme dalam menjalankan fungsinya. Pertama, karetenoid bekerja memadamkan singlet oksidasi, dalam prosesnya karetenoid kembali ke keadaan dasar. Terjadi pelepasan kelebihan energi dalam bentuk panas atau tenaganya menuju tingkat energi triplet oksigen stabil. Singlet oksigen ini cukup berbahaya, karena jika tidak dinonaktifkan maka akan menyerang sel yang menyebabkan terjadinya kelainan hingga kerusakan DNA. Kedua, karetenoid sebagai antioksidan akan berikatan dengan radikal bebas, hasil ikatan ini tidak melenyapkan elektronnya, tetapi akan menurunkan energi yang dimiliki sehingga tidak mampu menginduksi sel lainnya. Selain itu, karetenoid akan melindungi reseptor sel fagosit dari kerusakan auto oksidasi akibat dari terbentuknya radikal bebas (Palupi & Martosupono, 2009).

Beberapa peneliti sudah mulai mencoba meneliti manfaat dari buah merah untuk pengobatan malaria. Salah satu penelitian melakukan percobaan

terhadap menit swiss albino yang telah terinfeksi malaria. Mencit tersebut diberikan asupan antioksidant, seperti vitamin A, vitamin E, zink, selenium-organik. Hasilnya, penggunaan antioksidan, terutama vitamin A dan E kepada mencit tersebut dapat menurunkan parasitemia dengan persentase mendekati pengobatan dengan artesunat (Iribhogbe *et al*., 2013). Gambar buah merah dapat dilihat pada gambar 7.

Gambar 7. Buah Merah (*Pandanus conoideus*) (Lim, 2012)

2.5. Mencit (*Mus musculus*)

Hewan percobaan merupakan hewan yang digunakan dalam penelitian medis maupun biomedis dan dipelihara secara intensif di laboratorium. Mencit (*Mus muculus*) merupakan salah satu hewan coba yang sering digunakan dalam penelitian Penelitian yang menggunakan mencit umumnya penelitian yang dilakukan di bidang kesehatan mengenai obat-obatan atau genetika (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Berdasarkan taksonomi sistematika mencit (Mus musculus), mencit masuk kedalam filum chordate, kelas mamalia, ordo rodentia, family muridae, genus mus serta spesies *mus musculus* (Arrington, 1972). Mencit merupakan hewan coba yang sangat praktis digunakan sebagai subjek dalam penelitian kuantitatif. Sifat sifat biologis yang dimiliki mencit sangat membantu dalam penelitian seperti mudah untuk berkembangbiak dan dapat digunakan sebagai model untuk mempelajari seleksi terhadap sifat-sifat kuantitatif. Sifat-sifat biologis mencit dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Sifat Biologis Mencit

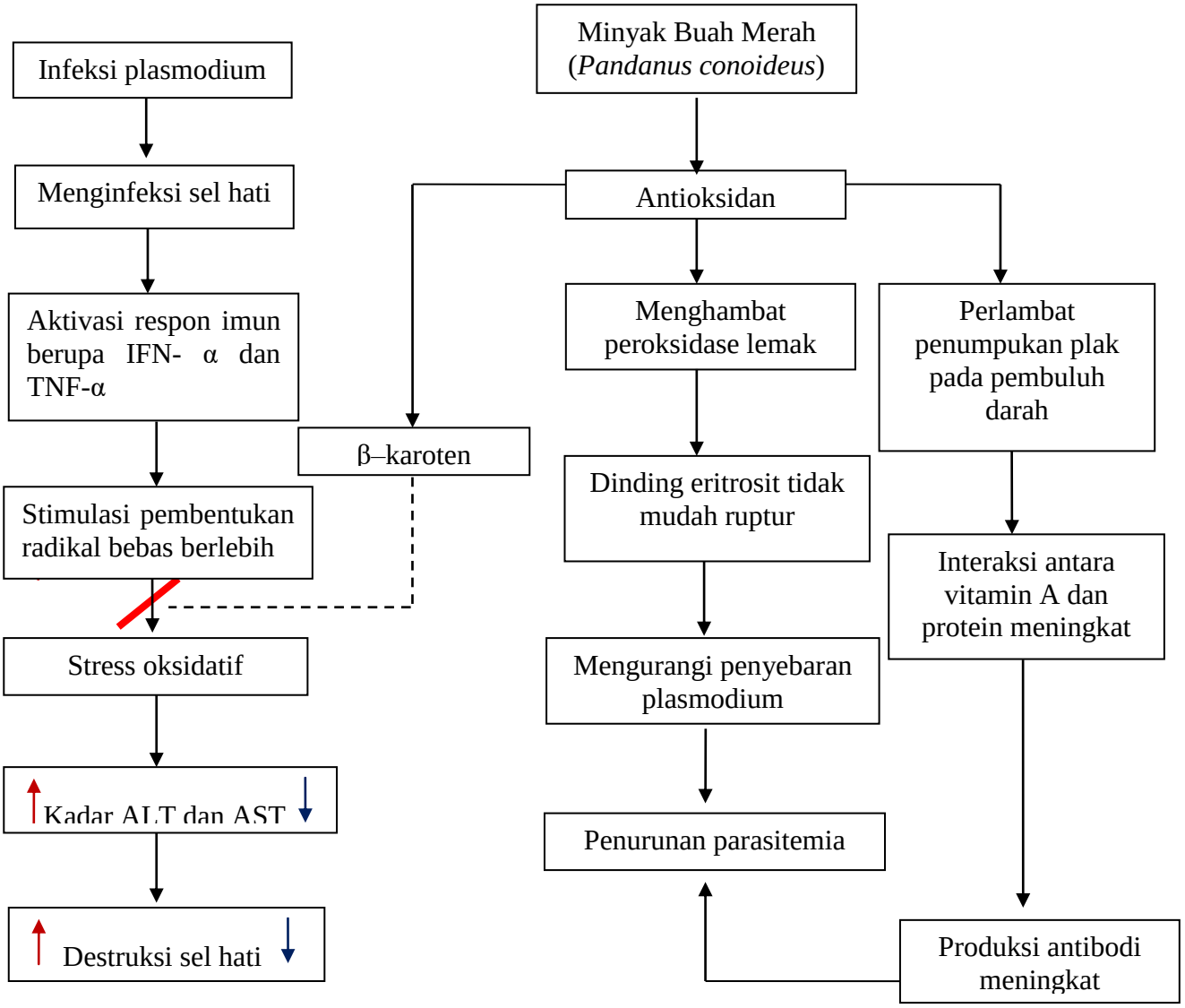
No	Kriteria	Keterangan
1	Lama bunting	19-21 hari
2	Umur disapih	21 hari
3	Umur dewasa	35 hari
4	Umur dikawinkan	8 minggu
5	Berat dewasa Jantan	20-40 g
6	Berat dewasa betina	18-35 g
7	Berat lahir	0,5-1,0 g
8	Barat sapih	18-20 g
9	Jumlah anak	6 - 15 ekor
10	Kecepatan tumbuh	1 g/hari
11	Siklus estrus	4-5 hari
12	Perkawinan	pada waktu estrus
13	Fertilitas	dua jam setelah kawin
14	Aktivitas	nokturnal (malam)

Sumber: (Arrington,1972)

Merawat mencit meliputi pemberian asupan makanan dan minumannya. Pemilihan makanan untuk mencit tidak sulit, karena mencit merupakan

hewan pemakan segala atau omnivora. Walaupun jenis makanan untuk mencit tidak sulit, kualitas makanan merupakan salah satu faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap tampilan mencit. Sehingga dalam suatu percobaan biomedis status makanan yang diberikan akan berpengaruh nyata tehadap hasil parcobaan (Smith & Mangkoewidjojo, 1988). Makanan yang dibuthkan mencit memiliki kandungan protein diatas 14%, hal tersebut dapat dipenuhi dari makanan ayam komersial dengan kandungan proteinnya 17% (Malole & Pramono, 1989). Pada penelitian ini akan digunakan mencit dengan galur swiss.

2.7. Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka Teori (Satia *et al*., 2018 ; Tjahjani & Khiong, 2010)

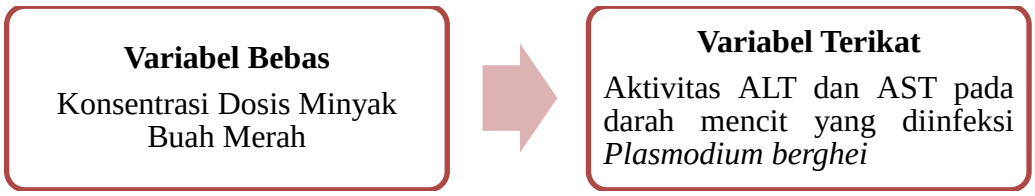
Keterangan :

: Mencegah

: Penurunan

: Peningkatan

2.8. Kerangka Konsep



2.9. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan suatu hipotesis yaitu:

1. Ditemukan peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yang diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.
2. Terdapat perbedaan rerata aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yang diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan *Post Test Only Control Group Design.* Design ini melibatkan kelompok subjek yang diberikan perlakuan eksperimental (kelompok eksperimen). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian terapi kombinasi klorokuin dengan minyak buah merah pada mencit swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei* (Notoatmodjo, 2012).

3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan selama kurang lebih 4 bulan, pada bulan Agustus sampai dengan November 2018. Bertempat di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia dengan superviser yang telah berpengalaman pada bidangnya

3.3. Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini merupakan populasi mencit galur swiss. Penentuan populasi, sampel, hingga jumlah sampel penelitian dijelaskan setelah ini.

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini akan dibagi menjadi dua yaitu populasi target dan populasi terjangkau. Populasi target pada penelitian ini adalah mencit galur swiss dengan usia 10-12 minggu (Mubaraki *et al*., 2016), sedangkan populasi terjangkau adalah mencit galur swiss usia 10-12 minggu yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

3.3.2 Sampel

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus frederer sebagai berikut:

Rumus frederer:	(n-1)(t-1)	≥ 15
	(n-1)(8-1)	≥ 15
	7(n-1)	≥ 15
	7n	≥ 15+7
	7n	≥22
	N	≥ 4 ekor mencit

Keterangan:

t: Jumlah kelompok percobaan

n: Jumlah sampel disetiap kelompok percobaan

Menggunakan rumus frederer didapatkan jumlah sampel minimal pada setiap kelompok percobaan sejumlah 4 mencit. Untuk mengantisipasi adanya kriteria eksklusi dan *drop out*, maka dilakukan koreksi dengan menambahkan sampel dengan rumus :

$$N = \frac{n}{1-f}$$

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebanyak 10%

maka jumlah sampel koreksi yang ditambahkan pada penelitian ini yaitu:

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{4}{1-10\%}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,44$$

N = 5 (pembulatan)

Keseluruhan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 40 mencit yang terbagi kedalam 8 kelompok dimana setiap kelompoknya terdiri dari 4 mencit ditambah dengan 1 mencit sebagai cadangan sehingga berisi 5 sampel mencit di setiap kelompok.

Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan *simple random sampling* dengan subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dan dibagi menjadi delapan kelompok sesuai dengan hasil perhitungan besar sampel (Notoatmodjo, 2012).

3.4. Kriteria Sampel

Kriteria sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit galur swiss yang memenuhi kriteria sesuai yang telah ditetapkan peneliti sebagai berikut:

3.4.1. Kriteria inklusi

1. Mencit galur swiss
2. Mencit Jantan
3. Usia 8-12 minggu
4. Berat badan 20-25 gram
5. Kesehatan umum (bergerak aktif, rambut-rambut tidak kusam dan rontok).

3.4.2. Kriteria ekslusi

1. Mati selama waktu dijalankannya penelitian
2. Adanya penurunan berat badan lebih dari 10% selama masa adaptasi di dalam laboraturium.

3.5. Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel Terkait

Varibel terkait atau *dependent* dari penelitian ini adalah aktivitas ALT dan AST pada mencit swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei.*

3.5.2. Variabel Bebas

Variabel bebas atau *independent* dari penelitian ini adalah konsentrasi dosis minyak buah merah.

3.5.3. Variabel Pengganggu

Ada beberapa variabel yang dapat menjadi variabel pengganggu dalam penelitian ini antara lain :

1. Kelainan anatomi tubuh mencit swiss
2. Sistem imunitas mencit swiss
3. Faktor lingkungan

3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Vari-abel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Aktivitas ALT dan AST	Melakukan penilaian terhadap fungsi hati melalui nilai ALT dan AST	Mengukur aktivitas	Spektofotometer	Aktivitas dinyatakan dalam satuan IU/L	Numerik
2	Kombinasi klorokuin dan Buah Merah	Pemberian terapi kombinasi dari klorokuin dengan Minyak Buah Merah (*Pandanus Conoideus)* Pada Mencit Swiss (*Mus Musculus Swiss)*Yang Diinfeksi *Plasmodium Berghei*	Mengukur volume.	Gelas ukur, pipet tetes.	Didapatkan minyak buah merah dengan dosis: KC = Aquades K1 = 0,05 mg/grBB (CQ) K2 = 0,1 cc (MBM) K3 = 0,2 cc (MBM) K4 = 0,4 cc (MBM) K5 = 0,1 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB(CQ) K6= 0,2 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ) K7 = 0,4 cc (MBM) + 0.05 mg/grBB (CQ)	Ordinal

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Bahan Penelitian

Hewan percobaan (mencit galur swiss)

Plasmodium berghei

Minyak buah merah

Aquades

Makanan mencit (pellet)

Ketamin 10 mg/kg BB

Xylazin 1 mg/kgBB

Vacutainer plain

Serum darah mencit

Reagen pemeriksaan ALT dan AST

3.7.2. Alat Penelitian

Kandang hewan coba

Alat makan dan minum mencit

Sonde lambung

Timbangan hewan

Alat Sentrifugasi

Spuit 3 cc

Mikropipet

3.8. Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1. Adaptasi

Mencit swiss diadaptasikan selama satu minggu dengan pemberian makanan setiap hari dan pembersihan kandang dilakukan dua hari sekali.

3.8.2. Penentuan Dosis Minyak Buah Merah dan Dosis Klorokuin

Buah merah yang digunakan didapatkan dalam bentuk minyak buah merah murni sehingga tidak memerlukan pengolahan kembali untuk pemakaiannya. Pemberian minyak buah merah akan dibedakan untuk setiap kelompok percobaan.

Pemberian minyak buah merah terbagi dalam tiga dosis yang berbeda yaitu, 0,1, 0,2, dan 0,4 mL. Ketiga dosis tersebut mampu menurunkan angka parasitemia, kadar TNF-α, dan IFN-γ pada tikus percobaan di penelitian sebelumnya (Tjahjani & Khiong, 2010).

Penelitian ini menggunakan terapi kombinasi dari klorokuin dan minyak buah merah dengan setiap kelompok perlakuan diberikan dosis yang berbeda seperti yang telah dicantumkan pada definisi oprasional dengan jumlah *Plasmodium berghei* yang sama pada saat diinfeksi.

Antimalaria yang digunakan dalam penelitian ini adalah krolokuin. Sesuai dosis klorokuin yang digunakan pada penelitian sebelumnya, dosis klorokuin untuk mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* adalah 0,05 mg/gr BB mencit (Fitri *et al.*, 2011).

3.8.3 Penginfeksian Sampel

Beberapa mencit akan diinfeksi *Plasmodium berghei* agar mencit tersebut menderita malaria dengan dosis induksi 1×10^7 (Suwandi, 2009). Dosis 1×10^7 sangat efektif menginfeksi dalam waktu sehari. Penginfeksian awal dilakukan di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia. Darah dari sampel mencit yang terlah terinfeksi plasmodium akan diambil dan diinfeksikankan pada mencit lainnya yang belum terinfeksi.

3.8.4 Pelakuan yang diberikan pada Setiap Kelompok

Mencit yang sudah diinfeksi akan dibagi menjadi tujuh kelompok percobaan dan satu kelompok kontrol. Pemilihan sampel dilakukan secara acak sesuai dengan rancangan penelitian yang telah dijelaskan. Setiap kelompok memiliki perlakuan yang berbeda yaitu dengan pemberian dosis minyak buah merah yang dibedakan. Berikut penjelasan perlakuan yang diberikan kepada setiap kelompok.

Tabel 3 Pemberian Dosis Minyak Buah Merah

No	Nama Kelompok	Dosis
1	Kelompok kontrol	*Aquades*
2	Kelompok 1	0,05 mg/grBB (CQ)
3	Kelompok 2	0,1 cc (MBM)
4	Kelompok 3	0,2 cc (MBM)
5	Kelompok 4	0,4 cc (MBM)
6	Kelompok 5	0,1 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)
7	Kelompok 6	0,2 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)
8	Kelompok 7	0,4 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)

Perlakuan langsung diberikan tiga jam setelah dilakukannya penginfeksian terhadap mencit (Mekonnen, 2015). Metode yang digunakan adalah metode 4 *days supressive test* menurut Peter (Hafid *et al*., 2011).

3.8.5.Pengambilan Darah

Setelah empat hari perlakuan darah mencit diambil dan dibawa ke laboratorium untuk diperiksa aktivitas ALT dan AST setelah pemberian minyak buah merah. Pengambilan sampel darah dilakukan di Laboratorium Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia dan dibawa ke laboratorium kesehatan daerah untuk melakukan pengecekan aktivitas ALT dan AST dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Darah mencit diambil sebanyak 3 ml dengan metode pungsi transkardial setelah hari ke-4 pemberian minyak buah merah.

2. Darah mencit dimasukan ke dalam vacutainer plain tutup merah dan ditunggu selama 30 menit sebelum dilakukan sentrifugasi.

3. Vacutainer disentrifugasi selama 10 menit.

4. Serum diperiksa menggunakan fotometer dengan metode enzimatik dengan panjang gelombang 340nm.

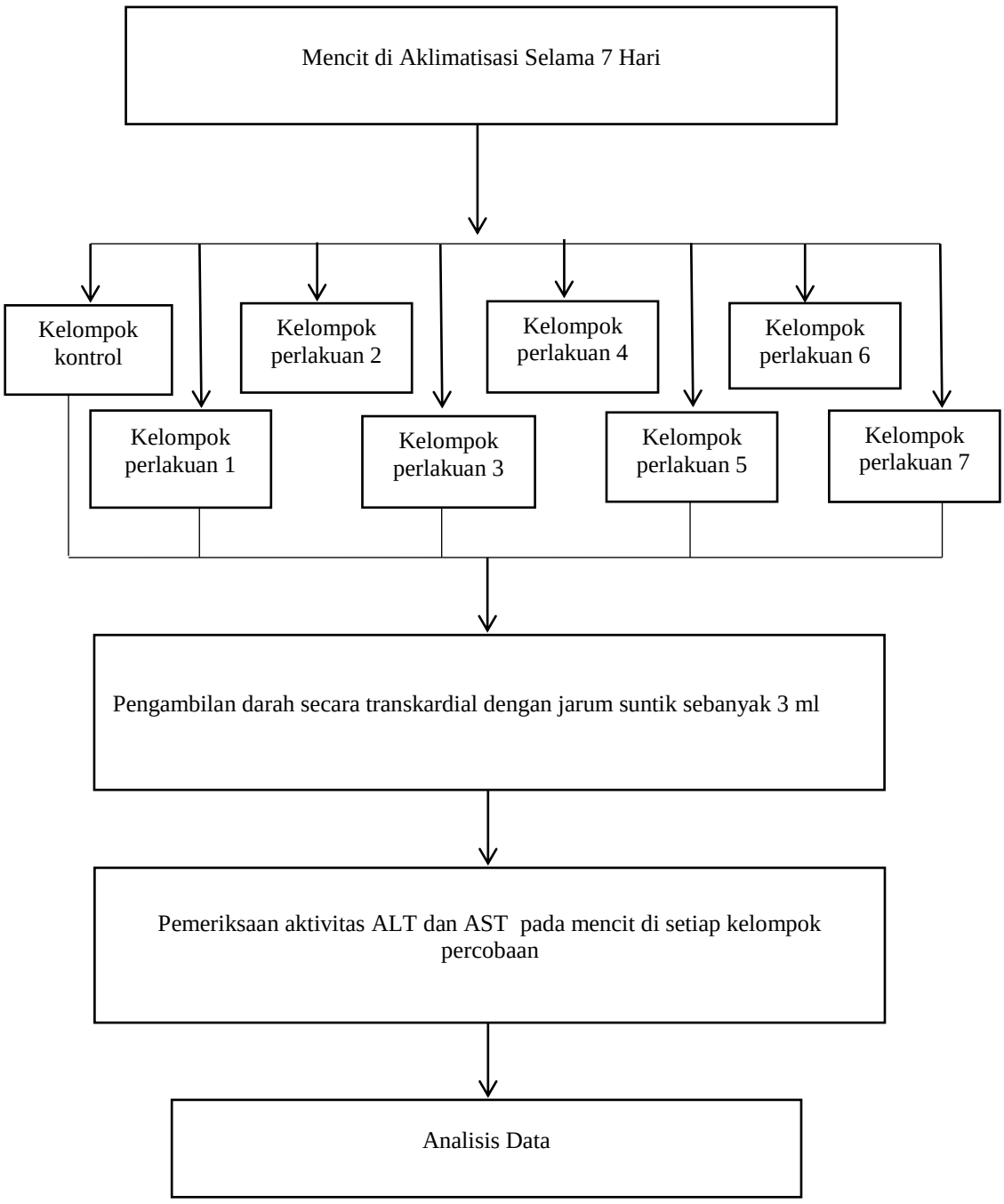
5. Sehingga pada akhirnya diketahui aktivitas ALT dan AST (Rafika, 2005).

3.9. Teknik Analisis Data

Pertama, data hasil penelitian dilakukan uji normalitas untuk melihat persebaran data normal atau tidak. Karena jumlah sampel yang diteliti tidak lebih dari 50, uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk.* Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas Levenne untuk menentukan homogenitas variansi data. Hasil uji menunjukkan apabila distribusi data normal dan homogen, sehingga uji yang kita gunakan adalah uji *One way*-Anova.

Tidak di dapatkan hasil yang signifikan pada uji ALT sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *post hoc.* Didapatkan hasil yang signifikan pada uji AST, maka dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan (Dahlan, 2016).

3.10. Diagram Penelitian



Gambar 9. Diagram Penelitian

3.11.Etika Penelitian

Etika untuk penelitian ini telah dikirimkan kepada Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Univeritas Lampung untuk ditelaah lebih lanjut dan telah mendapatkan persetujuan etik penelitian dengan nomor 5013/UN26.18/PP.05.02.00/018.

BAB V
SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan hasil dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Ditemukan adanya peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yang diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.
2. Terdapat perbedaan rerata aktivitas AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah, namun tidak terdapat perbedaan rerata aktivitas ALT pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat disampaikan dari penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Perlu adanya pemeriksaan aktivitas ALT dan AST pada mencit sebelum diberikan perlakuan untuk menghindari bias terhadap nilai ALT dan AST.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap gambaran histopatologi hepar mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah untuk melihat sejauh mana kerusakan hepar terjadi.
3. Perlu adanya rentang nilai normal ALT dan AST yang dikeluarkan oleh laboratorium pemeriksaan untuk menjadi acuan.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim. 2016. Inilah fakta keberhasilan pengendalian malaria. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Akrom, Endang D, Liesma Y. 2015. Black cumin seed oilas hepatoprotector in decreasing sgpt and sgot activity and increasing p53 gene expression in sprague dawley rats induced by alloxan. International Jurnal of Public Health Science 4(3): 1–5.

Armiyanti Y, Fitri L, Widjajanto E. 2007. Pengaruh pemberian minyak buah merah (pandanus conoideus) terhadap stres oksidatif sel endotel yang dipapar dengan serum penderita malaria falciparum dan netrofil individu sehat. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 23(1).

Arrington LR. 1972. Introductory labolatory animal the breeding, care and management of experimental animal science. New York. The Interstate Printers and Publishing Inc.

Center for Disease Control and Pevention, 2018. Malaria. [Online Artikel] [diunduh 1 Agustus 2018]. Tersedia dari: https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/ index.html

Center for Disease Control and Pevention, 2018. Laboratory diagnosis of malaria Plasmodium falciparum. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern [Online PDF] [diunduh 1 Agustus 2018]. Tersedia dari: https://www.cdc.gov.

Center for Disease Control and Pevention, 2018. Laboratory diagnosis of malaria Plasmodium malariae. Laboratory Identification of Parasites

of Public Health Concern [Online PDF] [diunduh 1 Agustus 2018]. Tersedia dari: https://www.cdc.gov.

Center for Disease Control and Pevention, 2018. Laboratory diagnosis of malaria Plasmodium vivax. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern [Online PDF] [diunduh 1 Agustus 2018]. Tersedia dari: https://www.cdc.gov.

Cui L, Sungano M, Daouda N, Pradipsinh K, Rathod, Phill JR. 2015. Anti malaria drug resistance : literature review and activities and findings of the icmr network. Am. J. Trop. Med. Hyg., 93

Dahlan MS. 2016. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan edisi 6. Jakarta. Epidemiologi Indonesia.

Darmawaty, Fitriani M, Ruland DP, Hardjoeno. 2008. Gambaran fungsi hati dan ginjal pada penderita malaria. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory: vol 15.

Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS, *et al*. 2009. Clinical and laboratory features of human plasmodium knowlesi Infection. Clin Infect Dis. 49(6):852-60

Depkes RI. 2008. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. Jakarta. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.

Division of parasitic diseases and malaria. 2013. Laboratory diagnosis of malaria: plasmodium spp. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern.

Fitri E, Sarwono I, Rahmalia R. 2011. Kombinasi klorokuin dan n-acetyl cysteine menurunkan ekspresi inos tubulus proksimal ginjal mencit yang diinfeksi plasmodium berghei. Jurnal Kedokteran Brawijaya. vol 26(4).

Guyton AC, Hall JE. 2014. Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 12. Jakarta. EGC.

Hafid A, Tyas M, Widyawaruyanti A. 2011. Model terapi kombinasi ekstrak etanol 80% kulit batang cempedak (artocarpus champeden spreng) dan artesunat pada mencit terinfeksi parasit malaria. J Indon Med Assoc. 61(4).

Hakim L. 2011. Malaria: epidemiologi dan diagnosis. Ciamis. Aspirator 3(2): 107-16.

Harijanto PN. 2014. Malaria. Dalam Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi ke-6. Jakarta. Interna Publishing. hlm. 595–612.

Hasan K, Tamanna M, Haque Md. 2018. Biochemical and histopatological profiling of wistar rat treated with Brassica napus as supplementary food. Food Science and Human Wellness. 7(2018): 77-82.

Iribhogbe OI. Agbaje EO. Oreagba IA, Aina OO, Ota AD. 2013. Antioxidant based combination therapy in malaria: in vivo study in plasmodium berghei infected mice. Biolife Journal. 1(2): 70–7.

Janse C. 2018. Life cycle of plasmodium berghei. LUMNC. [Online Artikel] [diunduh 2 Agustus 2018]. Tersedia dari: https://www.lumc.nl/org/parasitologie/research/malaria/berghei-model/life cycle-berghei.

Junaid, *et all*. 2017. Pathogenesis of plasmodium berghei ANKA infection in the gerbil (meriones unguiculatus) as an experimental model for severe malaria. EDP Sciences. 24 (38).

Limbongaan J, Malik A. 2009. Peluang pengembangan buah merah (pandanus conoideus lamk.) di provinsi papua. Litbang Pertanian. 28(4): 134–41.

Liwan AS. 2015. Diagnosis dan penatalaksanaan malaria tanpa komplikasi pada anak. CDK. 42(6): 425-9.

Kahar H. 2017. pengaruh hemolisis terhadap kadar serum glutamate pyruvate transaminase (sgpt) sebagai salah satu parameter fungsi

hati. The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist. 1(2):38-46.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Pedoman tatalaksana malaria. dalam peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2013. Mentri Kesehatan Republik Indonesia

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Info Datin Malaria. Jakarta. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Data dan Informasi profil kesehatan Indonesia 2016. Jakarta. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Landau I. Boulard Y. 1978. Life cycles and morphology. Dalam Killick-Kendrick R. Peters W, editor. Rodent Malaria. London. Academic Press.

Lee WM. 2003. Drug induced hepatotoxicity. New England Journal of Medicine. 349: 5

Lim TK. 2012. Pandanus conoideus. Dalam: Lim, editor. Edible medicinal and non-medicinal plants volume 3, fruits. New York: Springer. 117-123.

Malole MBM, Pramono, CSU. 1989. Penggunaan hewan-hewan percobaan di laboratorium. Pusat Antar Universitas Bioteknologi Institut Pertanian Bogor.

Mekonnen LB. 2015. In vivo antimalarial activity of the crude root and fruit extracts of croton macrostachyus (euphorbiaceae) against plasmodium berghei in mice. Journal of Traditional and Complementary Medicine. 5(3): 168–73.

Mescher AL. 2011. Histologi dasar junqueira, teks dan atlas, edisi 12. Jakarta. EGC

Mubaraki M.A. Hafiz Taghreed A. Dkhil Mohamed A. Al-Quraishy Saleh. 2016. Beneficial effect of punica granatum peel extract on murine malaria-induced spleen injury. BMC Complementary and Alternative Medicine. 16(221): 1–9.

Natalia D. 2014. Peran trombosit dalam patogenesis malaria. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas .37(3):219–25.

Notoatmodjo S. 2012. Metodelogi penelitian kesehatan revisi.Jakarta. Rineka Cipta.

Nugraha AS, Ninisita SH, Rr SUS. 2008. Efek hepatoprotektif ekstrak buah merah (pandanus conoideus lam) pada hati mencit jantan galur swiss induksi dengan ccl 4. Jurnal Natur Indonesia. 11(1): 24–30.

Palupi IA, Martosupono M. 2009. Buah merah potensi dan manfaatnya sebagai antioksidan. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia: 42–8.

Percario S, Danilo RM, Bruno AQG, *et al*. 2012. Oxidative stress in malaria. Int.J.Mol.Sci. (13): 16346-72.

Putra RI. 2011. Malaria dan permasalahannya. Kedokteran Syiah Kuala. 11(2): 103–114.

Reza A, Banundari R. 2017. Perbedaan kadar sgot dan sgpt antara subjek dengan dan tanpa diabetes melitus. Jurnal Kedokteran Dipenogoro. 6(2).

Viriyavejakul P, Vasant Khachonsaksumet, Chuchard Punsawad. 2014. Liver changes in severe plasmodium falciparum malaria: histopathology, apoptosis and nuclear factor kappa b expression. Malaria Journal. 13(106).

Pemerintah Provinsi Lampung. 2016. Profil kesehatan provinsi lampung 2015. Bandar Lampung. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.

Pradesh U, Dhariyal KK, Farooq U, Singh S, Shariq M, *et al*. 2016. Malaria positive cases with reference to liver function test among patients

attending in teerthanker mahaveer medical college. International Journal of Scientific Study. 3(12): 62–6.

Rafika. 2005. Jurnal Pengaruh ekstrak etanol dan ekstrak air kulit batang artocarpus champeden spreng terhadap kadar enzim SGPT dan SGOT mencit. Bagian Ilmu Bahan Alam Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Rahmad, Endharti A, Fitri L. 2018. Efek pemberian artemisin dan minyak buah merah (pandanus conoideus) terhadap produksi reactive oxygen intermediate sel makrofag peritoneum mencit diinfeksi malaria. Majalah Kesehatan. 5(1).

Rohman A, Sugeng R, Che Man, YB, 2012. Characterizaton of red fruit (pandanus conoideus lam) oil. International Food Research Journal. 19(2): 563–7.

Salahy M, Shnawa B, Abed G, Mandour A, Ezzi A. 2016. Parasitaemia and its relation to hematological parameters and liver function among patients malaria in abs, hajjah, northwest yemen. Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives On Infectious Diseases.

Sari H, Budirahardjo R, Sulistyani E. 2015. Kadar serum glutamat piruvat transaminase (sgpt) pada tikus wistar (rattus norvegicus) jantan yang dipapar stresor rasa sakit berupa electrical foot shock selama 28 hari. E-jurnal Pustaka Kesehatan. 3(2).

Satia AN, Ninisita SH, Rr SUS. 2008. Efek hepatoprotektif ekstrak buah merah (pandanus conoideus lam) pada hati mencit jantan galur swiss induksi dengan ccl_4. Jurnal Natur Indonesia 11(1).

Sariyanto I. 2018. Aktivitas sgot dan sgpt pada penderita malaria falciparum dan malaria vivax di puskesmas hanura kecamatan teluk pandan kabupaten pesawaran. Jurnal Analisis Kesehatan. 7(1).

Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. 2014. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid ii. VI. Jakarta: InternaPublishing.

Sherwood, L. 2012. Fisiologi manusia dari sel ke sistem edisi 6. Jakarta. EGC.

Smith BJ, S Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Jakarta. Universitas Indonesia Press.

Sutanto I, Is SI, Pudji KS, Saleha S . 2013. Parasitologi Kedokteran. Jakarta. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Suwandi JF, Wijayanti MA, Mustofa. 2009. Aktivitas antiplasmodium ekstrak daun sungkai (peronema canescens) in vivo. Bandar Lampung. Proseding Hasil Penelitian Universitas Lampung.

Tjahjani S, Khiong K. 2010. Potensi buah merah sebagai antioksidan dalam mengatasi malaria berghei pada mencit strain balb / c. Maj Kedokt Indon. 60(12): 571–5.

Tooy DJ, Bernadus JB, Sirosi A. 2013. Deteksi Plasmodium falciparum dengan menggunakan metode real-time polymerase chain reaction di daerah Likupang dan Bitung. Manado: Universitas Sam Ratulangi Manado.

Tortora GJ. Derrickson BH. 2011. Principles of anatomy and physiology edisi 13 Amerika Serikat. John Wiley & Sons Inc.

White NJ, Breman JG. 2012. Malaria. Dalam:Longo et *al*., editor. Harrison's principles of internal medicine 18th Ed. New York: Mc Graw Hill.

World Health Organization. 2010. Basic Malaria Microscopy Part I. Learner's Guide. Second Edition. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. 2017. World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization Press.