

**EFEK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP  
PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT GALUR SWISS  
(*Mus musculus swiss*) YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei***

**Skripsi**

**Oleh**

**Elma Sandya Putri**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2019**

**EFEK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP  
PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT GALUR SWISS  
(*Mus musculus swiss*) YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei***

Oleh

**Elma Sandya Putri**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar SARJANA  
KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2019**

## ABSTRAK

### EFEK PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH PADA PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT YANG DIINFEKSI DENGAN *Plasmodium berghei*

Oleh  
Elma Sandya Putri

**Latar Belakang:** Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan *Plasmodium sp* dan ditransmisikan oleh nyamuk *Anopheles sp*. Malaria masih endemis di berbagai wilayah dunia. Indonesia adalah Negara dengan kejadian malaria tertinggi di Asia Tenggara. Tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta masalah resistensi antimalaria mendorong perlunya ditemukan agen antimalaria baru. Buah merah mengandung banyak antioksidan dan telah dilaporkan memiliki efek menurunkan parasitemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian minyak buah merah pada penurunan parasitemia pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group*. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 32 ekor tikus yang terbagi kedalam 8 kelompok (kelompok kontrol aquades; kelompok klorokuin 0,5 mg/grBB, kelompok minyak buah merah dosis 0,1 cc, 0,2 cc dan 0,4 cc; kelompok kombinasi minyak buah merah dosis 0,1 cc, 0,2 cc dan 0,4 cc; dan klorokuin 0,5 mg/grBB). Data penelitian selanjutnya diolah menggunakan uji Mann-Whitney dan Kruskal Wallis karena data tidak memenuhi syarat uji *one way ANOVA*.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan ada pengaruh pemberian minyak buah merah pada penurunan parasitemia pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* ( $p < 0,001$ ). Hasil penelitian juga menunjukkan pemberian kombinasi minyak buah merah dengan klorokuin meningkatkan angka penghambatan parasitemia.

**Kesimpulan:** kesimpulan, terdapat pengaruh minyak buah merah terhadap parasitemia.

**Kata kunci:** malaria, minyak buah merah, parasitemia, *plasmodium berghei*

## ABSTRACT

### EFFECTS OF RED FRUIT OIL ON DECREASING PARASITEMIA IN MICE INFECTED WITH *Plasmodium berghei*

By  
Elma Sandya Putri

**Background:** Malaria is an infectious disease caused by *Plasmodium sp* and transmitted by *Anopheles sp*. Malaria is still endemic in various regions worldwide. Indonesia had the highest malaria incidence in Southeast Asia. High levels of morbidity and mortality and antimalarial resistance problems encourage the need to find new antimalarial agents. Red fruit contains many antioxidants and has been reported to have effect of reducing parasitemia. This study aims to determine the effects of red fruit oil on reducing parasitemia in mice infected with *Plasmodium berghei*.

**Method:** This study was an experimental study with post test only control group design. Samples in this study were 32 rats divided into 8 groups (control group (aquadest); chloroquine group 0.5 mg / grBB, red fruit oil group doses of 0.1 cc, 0.2 cc and 0.4 cc; combination group of red fruit oil doses of 0.1 cc, 0.2 cc and 0.4 cc, with chloroquine 0.5 mg/grBB). Research data was processed using Mann-Whitney test and Kruskal Wallis test because the data didn't meet one way ANOVA test requirements.

**Result:** The results showed effect of red fruit oil on decreasing parasitemia in mice infected with *Plasmodium berghei* ( $p < 0.001$ ). The results also showed that combination of red fruit oil with chloroquine increased the inhibition rate of parasitemia.

**Conclusion:** Conclusion, there is effect of red fruit oil on parasitemia.

**Keywords:** malaria, parasitemia, *plasmodium berghei*, red fruit oil

**Judul Penelitian**

**:EFEK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT GALUR SWISS (*Musmusculus swiss*) YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei***

**Nama Mahasiswa**

**: Elma Sandya Putri**

**No. Induk Mahasiswa**

**: 1418011072**

**Program Studi**

**: Pendidikan Dokter**

**Fakultas**

**: Kedokteran**

**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

**Dr.dr. Jhons Fatriyadi,S, S.Ked., M.Kes**

**NIP. 197608312003121003**

**dr. Hanna Mutiara, S.Ked., M.Kes**

**NIP. 198207152008122004**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

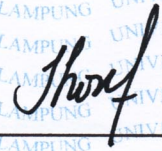
**Dr.Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes**

**NIP. 197206281997022001**

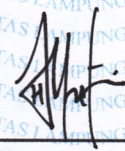
**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

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



**Sekretaris : dr. Hanna Mutiara, S.Ked., M.Kes**



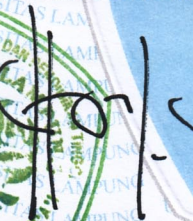
**Penguji Bukan Pembimbing : Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes**  
**NIP. 197206281997022001**



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

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“EFEK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT GALUR SWISS (*Mus musculus swiss*) YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 15 Juli 2019

Pembuat Pernyataan



Elma Sandya Putri  
NPM. 1418011072

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Jayapura pada tanggal 12 Juni 1995, sebagai anak pertama dari 2 bersaudara dari Bapak Arip Santoso dan Ibu Heri Suprpti. Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Kartika VIII-I Trikora Jayapura pada tahun 2001. Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 1 Klampok Singosari Malang Jawa Timur pada tahun 2007. Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 2 Wamena Jayawijaya Papua pada tahun 2010, dan Sekolah Menengah Atas (SMA/MA) diselesaikan di Madrasah Aliyah Negeri Madello Barru Sulawesi Selatan pada tahun 2013.

Tahun 2014 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) atau tes tertulis Undangan. Selama menjadi mahasiswa penulis pernah menjadi staff humas wilayah 1 PTBMMKI (Perhimpunan Tim Bantuan Medis Mahasiswa Kedokteran Indonesia). Mengikuti organisasi PMPATD Pakis dan menjadi anggota tetap serta beberapa organisasi kemanusiaan diluar lingkungan kampus.



## **Bismillahirrahmanirrahim**

Kuatlah,  
Hidup itu memang begini saja  
Jatuh bangun lagi.  
Jatuh, bangkit lagi.

Bertahanlah.  
Buah kesabaran itu lebih manis dari madu.  
Akan ada saat dimana kamu menyadari, bahwa "jatuh"mu hari ini adalah;  
Hadiah yang akan kau syukuri dengan dalam, suatu hari nanti.

Ikhlaslah.  
Semoga terganti setiap air mata,  
dengan sesuatu yang jauh lebih baik.  
Tangan hanya dua, mana mungkin menggenggam semuanya

Sabarlah.  
Takkan jadi hebat jika tak kuat.  
Takkan jadi besar, jika tak sabar.

Sebuah persembahan sederhana untuk Ayah, Bunda, Adik dan Keluarga  
Besarku Tercinta serta Semua Pihak yang tak henti-hentinya Mendukung,  
Mengasihi, dan Menyayangiku

## SANWACANA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Skripsi dengan judul **“EFEK MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP PENURUNAN PARASITEMIA PADA MENCIT GALUR SWISS (*Musmusculus swiss*) YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*”**. Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung dan, Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan saya kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. dr. Anggraeni Janar Wulan, S.Ked., M.Kes., sebagai Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, saran serta ilmu yang telah bermanfaat selama ini. Seluruh staf dosen dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bantuan dan kemudahan yang telah diberikan selama perkuliahan

Terimakasih kepada Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes., dan dr. Hanna Mutiara, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing skripsi saya yang telah

meluangkan waktu untuk membantu, memberi kritik, saran, dan dengan sabar membimbing saya dalam menyelesaikan skripsi ini. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes., selaku Penguji Utama (Pembahas) yang telah meluangkan waktu, memberikan saran, ilmu, nasihat serta kritik yang dapat membangun dalam penyusunan skripsi ini

Terimakasih kepada drh. Putri Reno Intan, drh. M. Wien Winarno, dan Sarhrul S.T di Laboratorium Hewan Coba Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes dan, terima kasih kepada Dr. Jontari, S.kep, Budi Prasetyorini, SKM, Riyanti Ekowatiningsih, Amak dan, Endah Ariyantini Yusnita, S.si di Laboratorium Parasit Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes atas seluruh bantuan dan bimbingan kepada saya selama saya menjalankan penelitian.

Terimakasih untuk Ayah dan Bunda, yang telah memberikan kasih dan sayang yang tak pernah pudar, perhatian, dukungan, nasihat serta setiap doa yang telah terpanjatkan untuk anak-anaknya. Terima kasih telah menjadi motivasi terbesar dalam hidupku dan memberikan bekal berharga untukku, Semoga Allah SWT selalu memberikan kebahagiaan dunia dan akhirat buat ayah dan bunda. Adikku tersayang, Silvana Nur Salsadila yang selalu menemani dan memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini serta, keluarga besarku terimakasih atas doa dan dukungannya.

Vijay Fauzilah, Arilinia Pratiwi, Rendika Oktavia, dan kedua Kakak terbaik Restu Pamanggih, Andre Parmonangan atas segala motivasi, bantuan serta dukungan dalam menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran ini. Sahabat LDG (tiwi,

nandya, ulima, tasya, itong, dinah, luh, dirga, juju, rahman,dan fadlan) yang selalu mendukung, menemani, mendoakan, dan mendengarkan keluhan penulis. Terimakasih untuk persahabatan yang sangat berharga selama ini.

Cindy Puri Andini, yang selalu mendukung, mendoakan, dan mendengarkan keluhan kesah penulis. Ni Putu Sari, Ani purwati, dan Febrina terimakasih selalu ada disaat penulis lagi kesepian. Terima kasih juga untuk tim penelitianku terkasih Dianti, dan Dea doa, dukungan, tenaga, kebersamaan, dan kerjasama selama ini.

Keluarga PALEMERS yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu, terimakasih atas semua kebersamaannya selama ini. Teman-teman CRAN14L yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas suka, duka, dan kebersamaannya selama ini, semoga kita dapat menjadi dokter yang baik dan berguna bagi masyarakat. Semua yang terlibat dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, terimakasih atas doa dan dukungan kalian

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 15 Juli 2019

Penulis

Elma Sandya Putri

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI .....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Bagi Peneliti.....	6
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan .....	6
1.4.3 Bagi Pemerintah.....	6
1.4.4 Bagi Masyarakat .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Malaria .....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Morfologi <i>Plasmodium sp</i> .....	10
2.1.5 Siklus Hidup.....	13
2.1.6 Patogenesis dan GejalaKlinis.....	16
2.1.7 Diagnosis.....	19

2.1.8 Pengobatan .....	20
2.1.9 Pencegahan .....	21
2.2 Buah Merah.....	22
2.2.1 Taksonomi .....	22
2.2.2 Nama Lain.....	22
2.2.3 Deskripsi Tanaman.....	22
2.2.4 Manfaat .....	24
2.2.5 Sumber Nutrisi .....	24
2.3 Mencit ( <i>MusMusculus</i> ) .....	27
2.4 <i>Plasmodium berghei</i> .....	30
2.4.1 Siklus hidup dan morfologi.....	31
2.5 Antimalaria.....	33
2.6 Antioksi dan pada Malaria .....	39
2.7 Kerangka Teori.....	41
2.8 Kerangka Konsep .....	42
2.9 Hipotesis Penelitian.....	42

### BAB III METODELOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian .....	43
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	43
3.2.1 Waktu Penelitian .....	43
3.2.2 Lokasi Penelitian.....	43
3.3 Subjek Penelitian.....	44
3.3.1 Populasi.....	44
3.3.2 Sampel.....	44
3.3.3 Kriteria Sampel .....	45
3.4 Rancangan Penelitian .....	46
3.5 Identifikasi Variabel.....	46
3.5.1 Variabel Terkait .....	46
3.5.2 Variabel Bebas .....	46
3.5.3 Variabel Pengganggu .....	47
3.6 Definisi Operasional Variabel.....	47

3.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	48
3.7.1 Bahan Penelitian .....	48
3.7.2 Bahan Kimia .....	48
3.7.3 Alat Penelitian.....	48
3.8 Cara Kerja .....	48
3.8.1 Adaptasi .....	48
3.8.2 Penentuan Dosis Minyak Buah Merah dan Antimalaria.....	49
3.8.3 Pemilihan dan Pengelompokan Sampel .....	50
3.8.4 Penginfeksian Sampel .....	50
3.8.5 Pelakuan yang diberikan Pada Setiap Kelompok .....	50
3.8.6 Pengambilan Darah .....	51
3.8.7 Pembuatan Apusan Darah .....	52
3.8.8 Pembacaan Hasil Preparat.....	52
3.9 Teknik Analisis Data.....	52
3.10 Etika Penelitian .....	53

#### BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian.....	54
4.2 Pembahasan .....	58

#### BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran .....	69

#### DAFTAR PUSTAKA

#### LAMPIRAN

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Karakteristik <i>Plasmodium sp.</i> (Laksono, 2011; White dan Breman, 2012).....	12
2. Kandungan kimia dari minyak buah merah (Waspodo dan Nishigaki, 2007)	25
3. Klasifikasi menciit berdasarkan taksonomi.....	28
4. Sifat Biologis Menciit .....	28
5. Definisi Operasional.....	47
6. Pemberian Dosis Minyak Buah Merah .....	51



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tren API Malaria di Indonesia Tahun 2011-2015 .....	9
2. Morfologi <i>Plasmodium sp</i> ; <i>Plasmodium ovale</i> (a), <i>Plasmodium falciparum</i> (b), <i>Plasmodium malariae</i> (c), dan <i>Plasmodium vivax</i> (d) .....	11
3. Siklus Hidup <i>Plasmodium sp</i> .....	15
4. Pohon <i>Pandanus conoideus</i> (atas) dan buah merah panjang (bawah). .....	23
5. Morfologi <i>Plasmodium berghei</i> .....	26
6. Efek imunomodulatorik dari karotenoid. ....	27
7. Morfologi <i>Plasmodium berghei</i> .....	31
8. Hipotesa model dari mekanisme dan target kerja obat antimalaria (a dan b) dari golongan 4-aminokuinolin seperti klorokuin dan amodiakuin, dan derivat amino alkohol seperti meflokuin, kuinin berikatan dengan molekul $\beta$ -hematin dan menghambat jalur detoksifikasi heme di vakuola makanan parasit. (c) Derivat antifolat menargetkan gen <i>bifunctional dihydrofolate reductase-thymidylate synthase</i> yang terlibat dalam biosintesis sitoplasma parasit. (d) Atovakuon berikatan dengan sitokrom b dan mengganggu transpor elektron dalam mitokondria parasit .....	34
9. Kerangka Teori.....	41
10. Kerangka Konsep .....	42
11. Tingkat Parasitemia dan penghambatan parasitemia antar kelompok Minyak Buah Merah. ....	55
12. Tingkat parasitemia dan penghambatan parasitemia antar kelompok kombinasi Minyak Buah Merah dengan anti malaria (klorokuin). ....	56

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Plasmodium sp* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles sp*. *Plasmodium sp* yang terbawa melalui gigitan nyamuk tersebut akan hidup dan berkembang biak didalam sel darah manusia. Malaria dapat menyebabkan berbagai gejala mulai dari gejala yang ringan maupun berat bahkan dapat menyebabkan kematian (Kemenkes RI, 2016).

*World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa pada awal tahun 2016 malaria masih endemis di 91 negara di seluruh dunia. Diperkirakan terjadi 212 juta kasus malaria dan 429.000 di antaranya berakhir dengan kematian sepanjang tahun 2015. Kasus terbanyak terjadi di wilayah Afrika (90%), Asia Tenggara (7%) dan Mediterania Timur (2%). Di Asia Tenggara khususnya Indonesia menjadi negara dengan kasus malaria terbanyak dengan perkiraan insidensi 1.599.427 kasus selama tahun 2015 (WHO, 2016).

Kasus malaria di Indonesia hampir tersebar merata dari Indonesia bagian barat sampai Indonesia bagian timur, begitu juga pada Provinsi Lampung yang memiliki banyak kasus malaria yang menyebar tidak merata. Provinsi

Lampung terdapat daerah-daerah yang endemis malaria seperti di kecamatan Panjang, Sukamaju, Rajabasa, dan masih banyak lagi kasus yang dapat ditemukan di daerah lain karena Provinsi Lampung sendiri memiliki daerah yang berpotensi untuk perkembangbiakan vektor malaria seperti pada rawa-rawa, pesisir, atau daerah genangan air payau dan tambak ikan yang tidak terurus lagi (Pemprov Lampung, 2015).

Infeksi akibat *Plasmodium sp* akan menimbulkan radikal bebas yang dapat menginduksi sel-sel sekitar sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan hingga apoptosis sel terutama pada sel limpa. Nilai apoptosis sel pada penderita malaria akan terus meningkat seiring dengan meningkatnya parasitemia dan, atau menurunnya parasitemia sampai nilai normal (Dkhill, 2009). Pengobatan yang diteliti bertujuan untuk mematikan dan mengurangi parasitemia pada tubuh penderita (Cui, et al, 2015).

Tingginya kasus malaria di Indonesia terutama di Provinsi Lampung mendorong berbagai pihak untuk meneliti, mencegah, dan mengobati malaria guna meminimalisir terjadinya kasus baru. Kasus baru yang sering muncul terjadi karena tingginya angka resistensi terhadap obat antimalaria, seperti kloroquin yang dahulu terkenal dapat menyembuhkan penyakit malaria, sehingga mendorong para peneliti mencari alternatif antimalaria baru melalui penelitian tanaman tradisional maupun kimia sintetik (Suwandi, 2009).

Sekarang banyak peneliti yang meneliti tentang obat-obatan tradisional guna mengobati malaria seperti obat tradisional daun pepaya (*Carica papaya*),

buah makasar (*Brucea javanica*), dan buah merah (*Pandanus conoideus*). Buah merah dikenal sebagai tanaman tradisional yang berasal dari Papua. Tanaman ini dibudidayakan secara tradisional (Palupi dan Martosupono, 2009). Produk hasil dari buah merah berbentuk minyak yang dapat dimanfaatkan sebagai penyedap makanan, pewarna makanan, dan juga terkenal berkasiat mengobati beberapa penyakit seperti HIV, kolesterol, malaria, dan diabetes (Limbongan & Malik, 2009).

Minyak buah merah (*Pandanus conoideus*) dilaporkan banyak mengandung komponen aktif yang sangat penting untuk kesehatan sehingga sangat berpotensi besar untuk dikembangkan menjadi obat tradisional yang dapat dipasarkan. Karakteristik terpenting dari minyak buah merah selain bentuk buah yang unik minyak buah merah ini memiliki komponen aktif antioksidan yaitu karotenoid dan tokoferol (Wahyuniari et.al, 2009).

Karotenoid dalam minyak buah merah memiliki dua mekanisme dalam menjalankan fungsinya. Pertama, karotenoid ini akan memadamkan singlet oksidasi dan yang kedua, karotenoid sebagai antioksidan yang akan berkaitan dengan radikal bebas. Karotenoid adalah zat terbanyak yang ada didalam buah merah. Karotenoid ini memiliki banyak jenis antara lain  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kryptoxantin, dan masih banyak lainnya.  $\beta$ -Karoten merupakan antioksidan yang tertinggi yang dimiliki oleh buah merah. Mekanisme kerja  $\beta$ -Karoten adalah sebagai penghambat peroksidasi lemak dan berkaitan dengan radikal bebas sebagai perlindungan sel serta meningkatkan respon imun tubuh (Sarungallo, 2014).

Kualitas dan khasiat minyak buah merah ini sangat ditentukan oleh kestabilan komposisi kimianya, baik dari cara pengolahannya maupun cara penyimpanan buah tersebut, dapat pula dipengaruhi oleh asal, tempat tumbuh, kondisi budidaya tanaman, waktu panen, dan cara pengolahan pasca panen (Murtiningrum, 2012). Amelya (2006) melaporkan bahwa penurunan parasitemia terjadi karena minyak buah merah dapat meningkatkan sistem imun melalui peningkatan aktivitas sel-sel limfosit T *helper* sehingga meningkatkan kerja fagositosis parasit.

Berdasarkan data yang sudah dikumpulkan bahwa efek minyak buah merah mengandung banyak manfaat bagi kesehatan terutama pada penyakit malaria. Buah merah dalam pengobatan malaria dapat menurunkan angka parasitemia pada penderita melalui mekanisme peningkatan sistem imun tubuh (Amelya, 2006). Hasilnya, penggunaan antioksidan terutama vitamin A dan E kepada mencit tersebut dapat menurunkan parasitemia dengan persentase mendekati pengobatan dengan artesunat (Iribhogbe et al. 2013)

Oleh karena permasalahan diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis rerata penurunan parasitemia pada mencit swiss yang terinfeksi *Plasmodium sp* dengan pemberian terapi kombinasi dari minyak buah merah. Penelitian ini akan menggunakan mencit sebagai subjek penelitian, dan *Plasmodium berghei* yang akan digunakan untuk menginfeksi mencit agar menderita malaria. *Plasmodium berghei* dipilih karena plasmodium ini adalah prototipe dari *Plasmodium falcifarum*, jenis plasmodium terbanyak

penyebab malaria. Dengan begitu, diharapkan gejala dan tanda klinis yang ditimbulkan tidak jauh berbeda.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan kajian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah bagaimanakah efek dari pemberian minyak buah merah pada penurunan parasitemia pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek dari pemberian minyak buah merah terhadap penurunan parasitemia pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rerata parasitemia pada mencit yang diberi minyak buah merah selama 4 hari.
2. Mengetahui rerata parasitemia pada mencit yang diberi terapi kombinasi selama 4 hari.
3. Mengetahui perbedaan penghambatan minyak buah merah pada setiap kelompok setelah dilakukan perlakuan.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Adapun manfaat bagi peneliti adalah

1. Untuk meningkatkan pengetahuan dan wawasan penulis serta dapat menjadi pengalaman yang bermanfaat dalam menerapkan ilmu yang didapat selama perkuliahan.
2. Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi peneliti lain sebagai acuan untuk melakukan penelitian dibidang ilmu parasit.

### **1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan**

Diharapkan dapat menambah bahan kepustakaan dalam lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### **1.4.3 Bagi Pemerintah**

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi masukan bagi Dinas Kesehatan Provinsi Lampung dan Fasilitas Kesehatan yang terkait untuk pengobatan pada penyakit malaria.

### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan kepada masyarakat mengenai obat tradisional malaria.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Malaria**

##### **2.1.1 Definisi**

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* melalui perantara gigitan nyamuk *Anopheles sp.* Infeksi *Plasmodium sp* didalam darah dan jaringan akan menyebabkan gejala seperti demam, nyeri kepala, anemia, dan hepatosplenomegali (Kemenkes RI, 2013; Li dan Zhang, 2015). Penyakit ini juga dapat berlangsung akut maupun kronik dan dapat disertai dengan komplikasi maupun tanpa komplikasi (Harijanto, 2014).

Malaria merupakan penyakit infeksi yang menyebabkan kematian tertinggi ke 3 di dunia. Lebih dari 106 negara yang terkena malaria terutama pada daerah yang beriklim tropis atau pada negara berkembang seperti Indonesia (Kemenkes RI, 2016). Selain HIV/AIDS yang menjadi perhatian utama Kementerian Kesehatan di Indonesia malaria juga tidak kalah pentingnya untuk diperhatikan, melihat sekarang malaria tidak banyak dapat menyerang di daerah endemis saja melainkan dapat menyerang di semua daerah/kota walaupun tingkat kejadiannya sangat kecil. Hal ini terjadi karena mobilisasi yang cukup tinggi dan



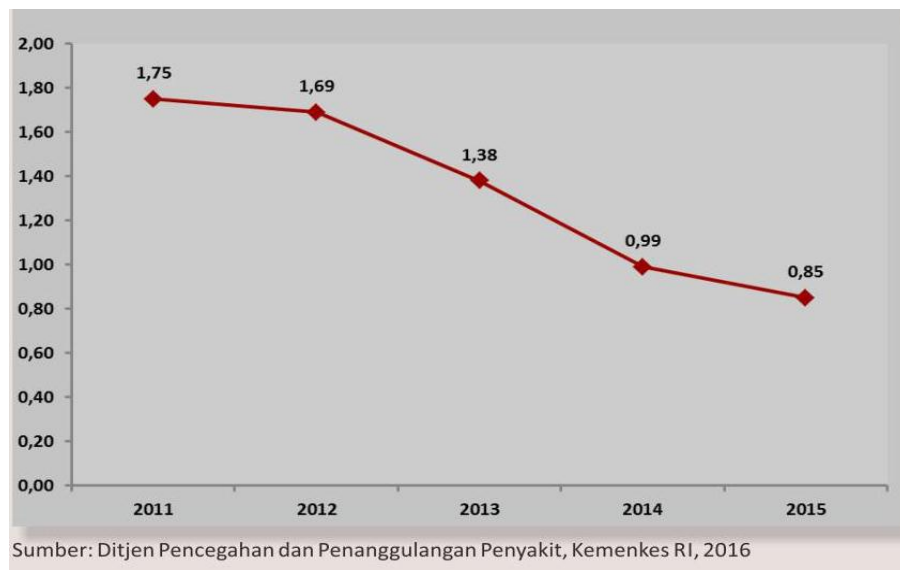
perkembangan alat transportasi di Indonesia semakin berkembang sehingga memungkinkan kasus kasus baru datang ke daerah/kota tersebut (Harijanto, 2014).

### **2.1.2 Epidemiologi**

Penyakit malaria sampai saat ini masih merupakan persoalan kesehatan yang besar dan hampir menyerang seluruh bagian dunia terutama pada negara-negara yang beriklim tropis dan subtropis. Malaria dapat ditemukan dari berbagai penjuru dunia, dari daerah yang letaknya di bagian pesisir pantai maupun dataran tinggi atau pegunungan. Menurut laporan WHO selama tahun 2015 diperkirakan terdapat 212 juta kasus malaria dan 429.000 di antaranya berakhir dengan kematian (WHO, 2016). Risiko kematian akibat malaria dapat ditemukan pada kelompok risiko tinggi seperti bayi, balita, dan ibu hamil (Suwandi, 2009). Sebanyak 90% kematian terjadi pada anak-anak dengan rasio 1:4 (Arsunan, 2012).

Malaria khususnya di Indonesia dari tahun ke tahun mengalami penurunan. Hal ini membuktikan tingkat keberhasilan program pengendalian malaria oleh pihak pihak terkait. Untuk wilayah DKI Jakarta dan Bali angka API (*Annual Paracite Incident*) telah mencapai angka sempurna yaitu nol namun, 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%). API di Provinsi Lampung mencapai angka 0,49%

kendati demikian walau angka API sudah mulai menurun dari tahun ke tahun, kita tetap harus waspada dengan kasus-kasus baru karena banyaknya faktor yang dapat membuat kasus malaria meningkat kembali (Kemenkes RI, 2016). Tren penurunan insidensi malaria dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Tren API Malaria di Indonesia Tahun 2011-2015 (Kemenkes RI, 2016).

### 2.1.3 Etiologi

Malaria disebabkan karena gigitan nyamuk *Anopheles sp* betina yang mengandung *Plasmodium sp*. Ada lima spesies dari *Plasmodium sp* yang menjadi parasit pada manusia dan dapat menimbulkan infeksi pada manusia sendiri yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi* (White dan Breman, 2012). Di Indonesia *Plasmodium sp*. yang dominan hidup pada manusia adalah *P.falciparum* dan *P.vivax*. Indonesia bagian

timur lebih banyak terjadi kasus yang disebabkan oleh *P.ovale* dan *P. malariae* (Hakim, 2011; Kemenkes RI, 2013).

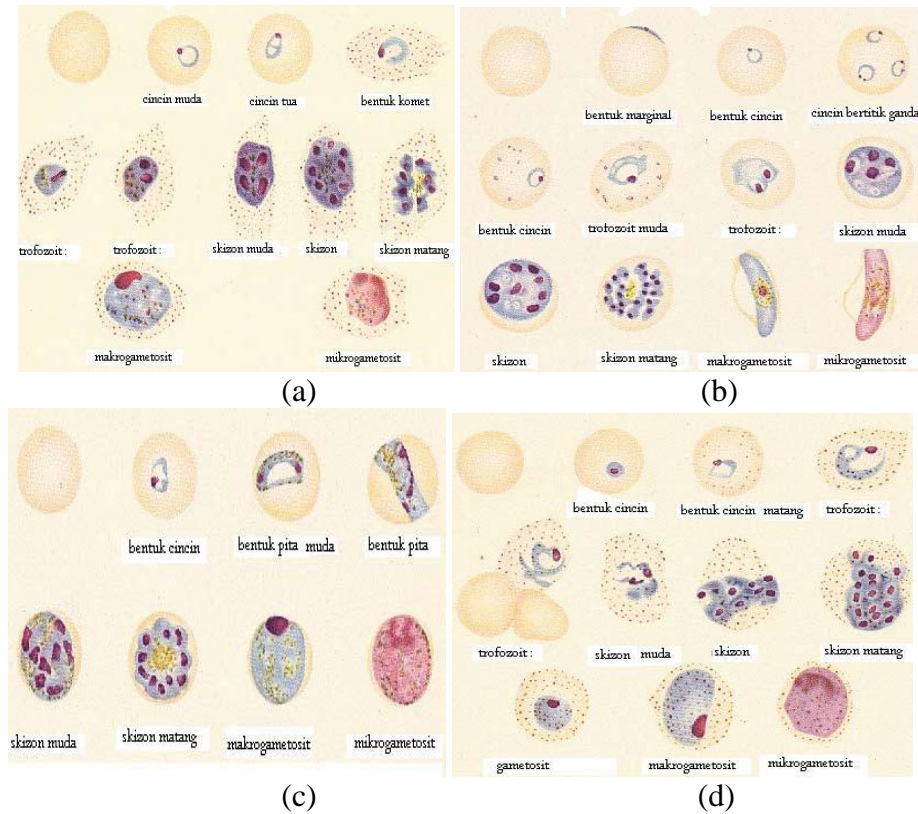
Masing-masing spesies dapat menyebabkan malaria yang berbeda-beda yang akan menyerang manusia yaitu:

- a. *Plasmodium falciparum* dapat menyebabkan malaria falciparum atau malaria tropika atau malaria subtertiana atau malaria tertiana maligna. Malaria persiniosa dapat disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* apabila eritrosit yang terinfeksi lebih dari 5%. Plasmodium ini menyebabkan sebagian besar kematian pada malaria (Natadisastra dan Agoes,2005).
- b. *Plasmodium vivax* dapat menyebabkan malaria vivax atau malaria tertiana benigna.
- c. *Plasmodium ovale* dapat menyebabkan malaria ovale atau malaria tertiana benigna ovale.
- d. *Plasmodium malariae* dapat menyebabkan malaria malariae atau malaria kuartana (Natadisastra dan Agoes, 2005; Putra, 2011).
- e. *Plasmodium knowlesi* dapat menyebabkan malaria knowlesi

#### **2.1.4 Morfologi *Plasmodium sp***

Morfologi atau bentuk parasit malaria sangat beragam. Hal ini disebabkan bukan hanya perbedaan spesies melainkan juga dari berbagai perubahan bentuk dan komposisi yang terjadi dalam berbagai fase perkembangannya didalam hospes vertebrata maupun pada vektor

nyamuk. Perbedaan gambar mikroskopis pada ke empat *Plasmodium* dapat dilihat pada Gambar 2



**Gambar 2.** Morfologi *Plasmodium* sp; *Plasmodium ovale* (a), *Plasmodium falciparum* (b), *Plasmodium malariae* (c), dan *Plasmodium vivax* (d) (WHO, 2010).

Pada *Plasmodium knowlesi* gambaran mikroskopisnya tidak tampak gambaran yang khas seperti pada keempat *Plasmodium* lainnya. *Plasmodium knowlesi* saat ini hanya dapat di diagnosis dengan menggunakan PCR. *P.vivax* pada bentuk trofozoit mudanya tampak seperti cincin dengan adanya titik kromatin pada satu sisi. Gametositnya berbentuk lonjong dan mikrogametositnya mempunyai inti yang besar dan berwarna merah muda pucat dengan sitoplasma yang berwarna biru pucat, namun bila *P.vivax* dibandingkan dengan *P.malariae*, *P.malariae*

memiliki ukuran merozoit yang lebih kecil dan lebih sedikit jumlah merozoit eritrositnya yang bentuknya menyerupai bunga seruni, sedangkan gametositnya mirip dengan *P.vivax* tetapi jumlah pigmennya lebih sedikit. *P.ovale* eritrositnya berbentuk lonjong serta bergerigi pada satu ujungnya yang merupakan tanda spesifik untuk parasit tipe ini sedangkan, pada bentuk cincin yang menempel pada pinggir membran eritrosit merupakan ciri khas dari *P.falciparum* (Natadisastra dan Agoes, 2005).

**Tabel 1. Karakteristik *Plasmodium* sp. (Laksono, 2011; White dan Breman, 2012)**

No	Karakteristik	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
1	Skizogoni hepar	5,5 hari	8 hari	9 hari	15 hari
2	Hipnozoit	-	+	+	-
3	Eritrosit yang dihinggapi	Muda, tua, dan leukosit	Retikulosit, normosit	Retikulosit, normosit muda	Tua
4	Jumlah merozoit yang dilepaskan per hepatosit terinfeksi	30.000	10.000	15.000	15.000
5	Skizogoni eritrosit	48 jam	48 jam	50 jam	72 jam
6	Bintik eritrosit	Maurer	Schuffner	James	Ziemann
7	Pigmen parasit	Hitam	Coklat kekuningan	Coklat gelap	Coklat gelap
8	Morfologi	Tropozoit berbentuk cincin, gametosit berbentuk pisang (lonjong)	Tropozoit berbentuk cincin ireguler, eritrosit membesar	Eritrosit membesar dan oval dengan tepi bergerigi	Tropozoit berbentuk pita atau persegi
9	Masa Inkubasi	9-14 (12) Hari	12-17 (15) hari	16-18 (17) Hari	18-40 (28) hari

### 2.1.5 Siklus Hidup

Spesies *Plasmodium sp.* dapat dijumpai dalam berbagai bentuk dan memiliki siklus hidup yang kompleks. Parasit ini dapat bertahan hidup di lingkungan seluler yang berbeda, baik dalam tubuh manusia (fase aseksual) maupun nyamuk (fase seksual) (Liwana, 2015). Siklus aseksual berlangsung didalam tubuh manusia, sedangkan pada siklus seksual berlangsung didalam tubuh nyamuk *Anopheles*. Siklus seksual dimulai dengan bersatunya gamet jantan dan betina sehingga terbentuk zigot yang akan berkembang menjadi ookinet didalam perut nyamuk. Ookinet yang telah terbentuk akan menembus dinding lambung nyamuk menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit yang bersifat infeksius (Kemenkes RI, 2013). Sporozoit ini bermigrasi ke hemolimfe dan menuju glandula saliva nyamuk yang siap ditularkan ke manusia (White dan Breman, 2012).

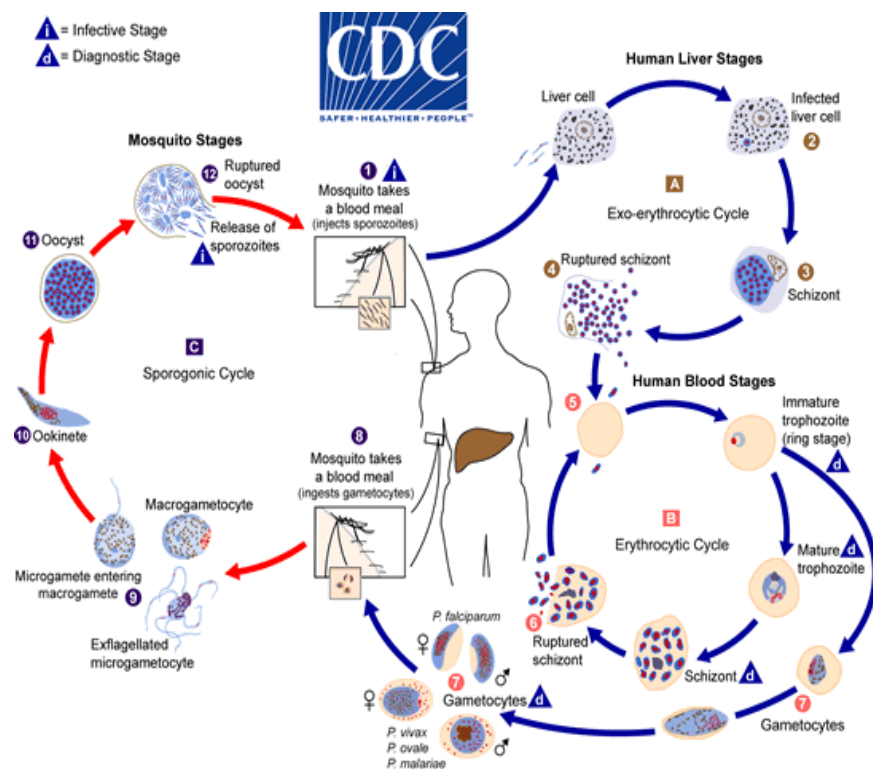
Infeksi parasit malaria terjadi saat nyamuk *Anopheles sp* betina mengigit manusia. Sporozoit akan masuk bersama dengan kelenjar air liur ke peredaran darah manusia dalam waktu singkat (kurang lebih 30 menit). Dalam sel-sel parenkim hepar, sporozoit akan membelah diri secara aseksual dan menjadi skizon jaringan (skizogoni). Skizon hepar selanjutnya akan melepaskan 10.000-30.000 merozoit hati. Siklus ini dikenal sebagai stadium intrahepatik atau pra-eritrosit/eksoeritrosit. Siklus ini memerlukan waktu sekitar 5-12 hari tergantung jenis spesies yang menginfeksi. *Plasmodium falciparum* memerlukan waktu 5,5 hari sedangkan pada *Plasmodium malariae* membutuhkan waktu kurang

lebih 15 hari (Kemenkes RI, 2013; Laksono, 2011; Sudoyo dkk., 2009; White dan Breman, 2012).

Khusus pada *P. vivax* dan *P. ovale*, terdapat stadium istirahat atau eksoeritrosit skizozoit karena ada sebagian skizon hati yang menjadi bentuk dorman (hipnozoit). Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Pada suatu saat bila imunitas tubuh menurun, misalnya karena terlalu lelah, stres, atau perubahan iklim, hipnozoit akan terangsang dan melanjutkan siklus hidupnya dari dalam sel hati menuju eritrosit. Ketika eritrosit yang mengandung parasit pecah, akan timbul gejala penyakitnya kembali. Bentuk inilah yang menyebabkan relaps jangka panjang dan malaria rekuren (Kemenkes RI, 2013; Laksono, 2011; Natadisastra dan Agoes, 2005).

Invasi pada eritrosit dimulai dengan masuknya merozoit hati ke dalam eritrosit atau retikulosit. Di dalam eritrosit, merozoit membentuk vakuola, berbentuk cincin, kadang-kadang ameboid dan berinti tunggal yang disebut trofozoit sampai inti mulai membelah. Makanannya adalah hemoglobin yang tidak akan dimetabolisasi sempurna sehingga tersisa globin dan Fe porfirin hematin. Pigmen malaria merupakan ikatan hematin dengan protein. Inti trofozoit akan membelah dengan cara mitosis dan membentuk skizon matang yang disebut skizon eritrositer (Natadisastra dan Agoes, 2005).

Selanjutnya, skizon membelah dan membentuk merozoit mononukelus. Eritrosit kemudian akan pecah dan melepaskan 6-24 merozoit ke sirkulasi. Penghancuran eritrosit terjadi secara periodik sehingga menimbulkan gejala khas malaria, yaitu demam yang diikuti menggigil. Sebagian besar merozoit masuk kembali ke eritrosit dan mengulangi fase skizogoni. Sebagian kecil membentuk gametosit jantan dan betina yang siap diisap oleh nyamuk malaria betina dan melanjutkan siklus hidup di tubuh nyamuk (stadium sporogoni) (Laksono, 2011). Proses siklus hidup *Plasmodium sp.* ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Siklus Hidup *Plasmodium sp.* (CDC, 2016).



### 2.1.6 Patogenesis dan Gejala Klinis

Daya tahan tubuh penderita sangat berpengaruh terhadap gejala penyakit malaria. Waktu pertama kali terjadinya infeksi hingga timbulnya penyakit disebut masa inkubasi sedangkan waktu diantara terjadinya infeksi hingga ditemukannya parasit malaria didalam darah disebut periode prapaten. Umumnya manifestasi klinis muncul antara 7-15 hari setelah infeksi, bergantung pada jenis *Plasmodium sp.* seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Keluhan-keluhan yang sering timbul seperti demam, sakit kepala, menggigil, nyeri otot, lesu, anoreksia, perut terasa tidak enak, diare ringan dan kadang merasa dingin di punggung (Gazzinelli et al., 2014; Harijanto, 2014).

Pada pemeriksaanfisik dapat ditemukan juga gejala khas seperti splenomegali, hepatomegali, dan anemia. Seperti yang telah diketahui limpa merupakan organ retikuloendotelial yang dimana malaria dieliminasi oleh sel makrofag dan limfosit. Pada keadaan akut limpa akan membesar sehingga penderita akan merasakan nyeri perut dibagian kuadran kiri atas. Anemia pada malaria akibat *P. vivax* , *P. ovale* dan *P.malariae* umumnya terjadi dalam keadaan kronis karena hanya menginfeksi sel darah merah muda (2%) atau tua (1%). Sedangkan *P.Falciparum* dapat menginfeksi seluruh jenis eritrosit sehingga anemia dapat terjadi pada infeksi akut dan kronis (Kemenkes RI, 2013). Anemia pada malaria berjenis hemolitik, normokrom, normositer yang disebabkan oleh (Natadisastra dan Agoes, 2005):

- a. Destruksi eritrosit pada waktu sporulasi
- b. Derajat fagositosis sistem retikuloendotelial meningkat, karena lebih banyak eritrosit yang dihancurkan
- c. Umur eritrosit menjadi lebih pendek
- d. Depresi eritropoiesis (pembentukan eritrosit berkurang).

Menurut WHO (2014), *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab utama dari malaria berat. Namun, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium knowlesi* juga dilaporkan dapat menyebabkan malaria berat meskipun kasusnya tidak sebanyak *Plasmodium falciparum* (WHO, 2014). Manifestasi dari malaria berat antara lain (White dan Breman, 2012, WHO 2014):

1. Malaria serebral

Penurunan kesadaran sampai pasien koma merupakan klinis khas dari malaria serebral dan terkait dengan tingkat kematian 15-20%. Onsetnya bisa mendadak, atau koma persisten lebih dari 30 menit setelah kejang generalisata yang tidak disebabkan oleh penyakit lain.

2. Anemia berat

Hb <5 gr atau hematokrit <15% (anak kurang dari 12 tahun), atau Hb <7 gr atau hematokrit <20% (dewasa) pada hitung parasit >10.000/ $\mu$ L.

3. Gagal ginjal akut

Urin < 400 ml/24 jam pada orang dewasa atau <12ml/kgbb pada anak, tidak ada perbaikan setelah dilakukan rehidrasi, dan kreatinin > 3 mg/dl.

4. Asidosis

pH arteri < 7,25 atau kadar bikarbonat plasma < 15 mmol/L, kadar laktat vena > 5 mmol/L. Bermanifestasi sebagai nafas cepat dan dalam (Kussmaul).

5. Edema paru / ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*)

6. Hipoglikemi (kadar glukosa darah < 40 mg%)

7. Syok

Tekanan sistolik <80 mmHg (dewasa) atau <50 mmHg (anak usia 1-5 tahun) disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit sampai mukosa >10°C, *capillary refill time* >2 detik.

8. Kejang berulang lebih dari 2 kali dalam 24 jam.

9. Perdarahan/ *disseminated intravascular coagulation*

10. Hiperparasitemia

Hiperparasitemia didefinisikan sebagai kadar plasmodium  $\geq 4\%$  namun bukan kriteria tunggal dari malaria berat, namun tetap harus diobservasi. Sedangkan, parasitemia > 10% tanpa tanda dan gejala malaria berat lainnya dapat dinyatakan sebagai malaria berat.

11. Hemoglobinuria

12. Kelemahan yang ekstrem, yaitu penderita tidak mampu duduk atau berjalan tanpa adanya kelainan neurologi tertentu.

Infeksi *Plasmodium sp* selama kehamilan dapat menyebabkan keguguran, retardasi pertumbuhan janin, lahir mati, berat bayi lahir rendah, kelahiran prematur, dan malaria kongenital. Pada malaria kongenital (umumnya muncul pada 10-30 hari kehidupan) transmisi terjadi selama kehamilan; dapat menunjukkan gejala demam, gelisah, pucat, ikterus, kejang, distres pernafasan, intoleransi minum, muntah, diare, sianosis, dan hepatosplenomegali. Menggigil tidak umum terjadi karena pusat pengatur suhu yang belum sempurna. Malaria pada kelompok usia ini tidak jarang terjadi di daerah endemis, namun sering tidak dikenali karena gejala yang tumpang tindih dengan penyakit lain, seperti sepsis (Liwan, 2015).

### **2.1.7 Diagnosis**

Diagnosis pasti malaria dilakukan dengan menemukan parasit didalam darah penderita yangl diperiksa dengan mikroskopis melalui apusan giemsa. Sediaan darah ini dapat digunakan juga untuk identifikasi spesies maupun untuk menghitung jumlah parasit yang ada. Pada pemeriksaan apusan darah tebal dilakukan dengan memeriksa 100 lapang pandang besar (LPB) mikroskop. Jumlah parasit dapat dihitung perlapangan pandang. Metode semi-kuantitatif untuk menghitung parasit pada sediaan darah tebal adalah sebagai berikut:

- + : 1-10 parasit per 100 LPB
- ++ : 11-100 parasit per 100 LPB
- +++ : 1-10 parasit per 1 LPB

++++ : >10 parasit per 1 LPB

Selain menggunakan metode ini, terdapat beberapa metode lain untuk mendeteksi parasit lebih mudah seperti metode deteksi asam nukleat dengan menggunakan hybridisasi DNA (Sutanto, 2008; Kemenkes RI, 2013).

### 2.1.8 Pengobatan

Penanggulangan malaria sudah sejak lama dilakukan, dari tahun ke tahun pengobatan malaria selalu menemui penemuan penemuan baru. WHO telah menetapkan secara global bahwa pengobatan pada penderita malaria yaitu dengan pemberian *Arthemisin Base Combination Therapy* (ACT). Penatalaksanaan malaria tidak berat meliputi pengobatan simptomatik dan pengobatan anti-malaria bertujuan untuk eradikasi parasit dalam tubuh dan mencegah terjadinya komplikasi (Liwan, 2015).

Pengobatan simptomatik 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).

Saat ini telah banyak laporan mengenai resistensi terhadap antimalaria. Sebuah penelitian yang melihat tingkat resistensi *Plasmodium sp.* terhadap antimalaria dan dari penelitian tersebut pada wilayah Afrika Barat, Malawi, Uganda, Asia Selatan, Asia Tenggara ditemukan telah resisten terhadap obat antimalaria dengan persentase nilai Asia Tenggara yang memiliki tingkat resistensi tertinggi. Penilaian tersebut dilakukan melalui observasi klinis, penilaian *ex vivo* dan *in vivo*, dan studi molekular (Cui et al., 2015).

### **2.1.9 Pencegahan**

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

## 2.2 Buah Merah

### 2.2.1 Taksonomi

Tanaman buah merah (*Pandanus conoideus*) termasuk dalam kingdom *Plantae*, divisi *Spermatophyta*, kelas *Angiospermae*, subkelas *Monocotyledonae*, ordo *Pandanales*, family *Pandanaceae*, genus *Pandanus*, dan spesies *Pandanus conoideus* Lam (Sarmoko, 2010).

### 2.2.2 Nama Lain

Buah merah memiliki memiliki banyak nama lain yang berbeda-beda sebutan di tiap daerah, antara lain Kuansu (Wamena), Kuansu, Sak (Papua Barat) Pandan Seran (Alf Seram, Maluku), Saun (Buru, Maluku), Kleba (North Halmahera, Maluku), Siho, Garoko Ma Ngauku ( Maluku). Dalam bahasa Inggris, tanaman ini dikenal dengan nama Marita, *Oil Pandan*, *Pandanus Nut*, *Red Fruit* dan *Red Pandanus* (Lim, 2012).

### 2.2.3 Deskripsi Tanaman

Tanaman ini banyak ditemukan di daerah Papua, Papua Nugini, dan sekarang banyak dibudidayakan di beberapa daerah seperti Maluku, Sulawesi, Kalimantan, dan Jawa. Provinsi Papua daerah penyebarannya sangat luas meliputi Lembah Baliem, Wamena, Yahukimo, Jayapura, dan Pegunungan Bintang. Tanaman ini memiliki bentuk mirip seperti pohon pandan yang memiliki tinggi mencapai 16 m, tinggi batang bebas cabangnya sekitar 5-8 m (Palupi & Martosupono, 2009).

Ukuran buah ini cukup besar dengan panjang sekitar 68-110 cm dan diameter 10-15 cm (Rohman et al., 2010). Buah ini memiliki banyak kandungan minyak (Rohman et al., 2010) sehingga masyarakat Papua sering mengolah buah merah untuk dijadikan bahan masakan atau dijadikan minyak makan. Hadad et al (2005) mengelompokkan buah merah menjadi empat tipe yaitu, buah merah panjang, buah merah pendek, buah merah kecoklatan, dan buah kuning. Tanaman buah merah dapat tumbuh pada dataran rendah hingga ketinggian 2.500 mdpl dengan kesuburan tanah rendah, dengan kesuburan tanah rendah, masam sampai agak masam (Limbongan & Malik, 2009). Gambaran buah merah dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Pohon *Pandanus conoideus* (atas) dan buah merah panjang (bawah). (Sumber: Lim, 2012).

Produk pangan yang berkualitas ini sangat dipengaruhi oleh proses pembuatannya juga dipengaruhi oleh kualitas buah merah yang digunakan. Kualitas buah merah menjadi sangat penting karena akan berkaitan erat dengan senyawa aktif yang terkandung didalamnya.



Perubahan kualitas minyak buah merah selama pengolahan menjadi salah satu faktor keberhasilan pengobatan (Sarungallo, 2014).

#### **2.2.4 Manfaat**

Mayoritas masyarakat Papua menjadikan minyak buah merah sebagai campuran sayuran daun labu siam, atau daun ubi jalar (*hipere*). Menurut mereka ketika masakan tersebut diolah bersama dengan minyak buah merah membuat masakan semakin gurih. Minyak buah merah bukan hanya di gunakan sebagai campuran buat masak namun dapat pula di gunakan sebagai obat yang dimana sekarang banyak di teliti seperti pengobatan penyakit demam berdarah dengue, HIV/AIDS, dan malaria (Limbongan & Malik, 2009).

#### **2.2.5 Sumber Nutrisi**

Para peneliti banyak yang telah menguji kandungan dari buah merah. Salah satu penelitian yang mengatakan bahwa buah merah dapat dijadikan sumber antioksidan natural. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa buah merah memiliki kandungan zat-zat penting seperti antioksidan (karotenoid dan tokoferol), asam lemak jenuh (asam larat, palmiat, dan strearat), dan asam lemak tak jenuh (asam palmioleat, oleat, linoleat, dan omega 3) (Waspodo dan Nishigaki, 2007). Minyak buah merah ini selain memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, ekstrak ini juga tidak terdapat kandungan logam berat dan mikroorganisme yang berbahaya (Limbongan & Malik, 2009).

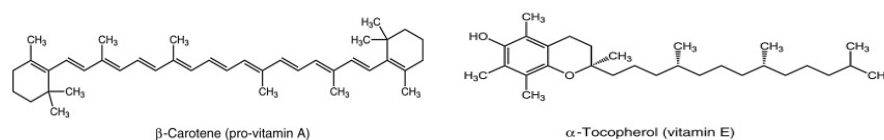
**Tabel 2. Kandungan kimia dari minyak buah merah (Waspodo dan Nishigaki, 2007).**

No Kandungan kimia	Nilai (per 100 g minyak)
1 Lipid	94,2 g
2 Asam plamitat	19,7 %
3 Asam oleat	64,9%
4 Asam linoleat	8,6%
5 Karbohidrat	5,1 g
6 $\alpha$ -karoten	130 $\mu$ g
7 $\beta$ -karoten	1.980 $\mu$ g
8 $\beta$ -kriptoxantin	1.460 $\mu$ g
9 $\alpha$ -tokoferol(vitamin E)	21,2 mg
10 Natrium	3 mg

Karotenoid dalam minyak buah merah memiliki dua mekanisme dalam menjalankan fungsinya. Pertama, karotenoid ini akan memadamkan singlet oksidasi, dan akan terjadi pelepasan kelebihan energi dalam bentuk panas ataupun tenaganya menuju tingkat energi triplet oksigen stabil. Seperti yang telah diketahui singlet oksigen ini lumayan berbahaya karena jika tidak nonaktif maka bisa menyerang sel yang menyebabkan terjadinya kelainan kerusakan DNA. Kedua, karotenoid sebagai antioksidan yang akan berkaitan dengan radikal bebas, tetapi akan menurunkan energi yang dimiliki sehingga tidak mampu menginduksi sel lainnya. Karotenoid juga akan melindungi reseptor sel fagosit dari kerusakan autooksidasi akibat dari terbentuknya radikal bebas (Palupi & Martosupono, 2009).

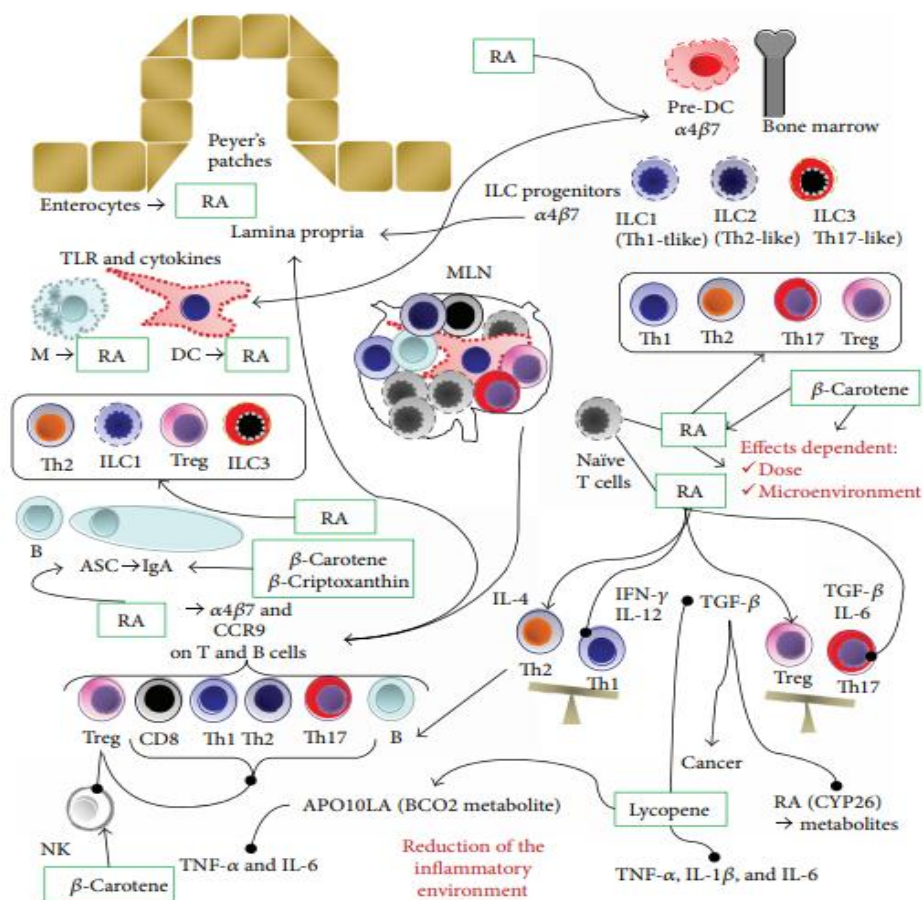
Karotenoid adalah zat terbanyak yang ada didalam buah merah. Karotenoid ini memiliki banyak jenis antara lain  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kryptoxantin, dan masih banyak lainnya.  $\beta$ -karoten adalah zat tertinggi

yang dimiliki buah merah diantara jenis-jenis yang lain.  $\beta$ -karoten dapat meningkatkan kekebalan tubuh karena adanya interaksi antara vitamin A dengan protein sehingga produksi antibodi meningkat.  $\beta$ -karoten dapat dijadikan sebagai alternatif dalam mempertahankan stamina, meningkatkan kekebalan tubuh, dan dapat dijadikan untuk pengobatan seperti diabetes melitus, jantung koroner, kanker, dan HIV/AIDS (Palupi & Martosupono, 2009). Selain itu, senyawa yang memiliki sifat antioksidan ini berperan sebagai imunostimulan baik respon imun seluler dan humoral, seperti meningkatkan proliferasi limfosit, aktivitas sel T helper dan produksi antibodi (Felle *et al.*, 2013).



**Gambar 5.** Struktur kimia beta karoten dan tokoferol (Asensi-Fabado dan Munne-Bosch, 2010).

Beberapa peneliti sudah mulai mencoba meneliti manfaat dari buah merah untuk pengobatan malaria. Salah satu penelitian melakukan percobaan kepada mencit swiss albino yang telah terinfeksi malaria. Mencit tersebut diberikan asupan antioksidan, 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 6.** Efek imunomodulatorik dari karotenoid.  $\alpha 4\beta 7$ :  $\alpha 4\beta 7$  integrin; APO10LA: Apo-10'-lycopenoic acid; ASC: antibody-secreting cells; BCO2:  $\beta$ -carotene 9',10' oxygenase-2; CCR9: C-C chemokine receptor 9; CYP26: cytochrome P450 26; DC: sel dendritik; IFN: interferon; Ig: immunoglobulin; IL: interleukin; ILC: innate lymphoid cells; M: makrofag; MLN: mesenteric lymph nodes; NK: natural killer; RA: retinoic acid; TGF: transforming growth factor; Th: T helper; TLR: Toll-like receptor; TNF: tumor necrosis factor; Treg: T regulatorik.  $\rightarrow$ : menghasilkan, berkembang menjadi;  $\bullet$ : menghambat (Toti et al., 2018).

### 2.3 Mencit (*Mus Musculus*)

Hewan coba merupakan hewan yang dapat digunakan dalam penelitian medis maupun biomedis dan dipelihara secara intensif di laboratorium. Salah satu hewan yang sering digunakan dalam penelitian adalah mencit. Penelitian dengan penggunaan mencit dalam bidang kesehatan umumnya mengenai obat-obatan atau genetika (Smith & Mangkoewidjojo 1988). Sistematika mencit

(*Mus musculus*) berdasarkan taksonomi adalah sebagai berikut (Arrington 1972).

**Tabel 3. Klasifikasi mencit berdasarkan taksonomi**

No	Kingdom	Animalia
1	Filum	Chordata
2	Kelas	Mamalia
3	Ordo	Rodentia
4	Famili	Muridae
5	Genus	Mus
6	Spesies	Mus musculus

Mencit merupakan hewan coba yang sangat praktis digunakan sebagai subjek dalam penelitian kuantitatif. 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. Berikut ini adalah sifat sifat biologis yang dimiliki mencit (Smith & Mangkoewidjojo 1988):

**Tabel 4. Sifat Biologis Mencit**

Kriteria	Keterangan
Lama bunting	19-21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu
Berat dewasa Jantan	20-40 g
Berat dewasa betina	18-35 g
Berat lahir	0,5-1,0 g
Barat sapih	18-20 g
Jumlah anak	6 - 15 ekor
Kecepatan tumbuh	1 g/hari
Siklus estrus	4-5 hari
Perkawinan	pada waktu estrus
Fertilitas	dua jam setelah kawin
Aktivitas	nokturnal (malam)

Perawatan mencit meliputi pemberian asupan gizi yaitu makanan dan minumannya. Pemilihan makanan bagi mencit tidaklah sulit, karena mencit merupakan hewan pemakan segala atau omnivora. Walaupun jenis makanan untuk mencit tidak sulit, kualitas makanan merupakan salah satu faktor lingkungan yang sangat berpengaruh terhadap penampilan mencit. Sehingga dalam suatu percobaan biomedis status makanan yang diberikan akan berpengaruh nyata terhadap hasil percobaan (Smith & Mangkoewidjojo 1988). Molole dan Pramono (1989), dalam Dian, mengatakan bahwa mencit dewasa dapat mengkonsumsi pakan 15 g/100 g bobot badan/hari, sedangkan mencit membutuhkan makan dengan kadar protein diatas 14%. Hal tersebut dapat dipenuhi dari makanan ayam komersial dengan kandungan proteinnya 17% (Chris et al. 2007).

Penelitian terdahulu menjelaskan mengenai penggunaan hewan coba untuk meneliti malaria, hasilnya hewan coba yang paling sesuai untuk penelitian malaria adalah mencit. Hal ini disebabkan karena beberapa alasan, yaitu:

1. Pada mencit yang diinfeksi malaria didapatkan derajat parasitemia yang lebih tinggi daripada binatang tikus dan hamster.
2. Mencit cara pemeliharaannya lebih mudah
3. Mencit dapat menghasilkan keturunan yang banyak (Jerry 2006).

Penelitian lainnya mengatakan bahwa setiap strain atau galur dari mencit memiliki respon yang berbeda-beda. Mencit memiliki beberapa galur atau strain, seperti Balb/c, Swiss, dan C3H. Pada mencit dengan galur Balb/c didapatkan kerentanan yang lebih besar terhadap *Plasmodium yolleyi*

dibandingkan dengan *Plasmodium berghei*. Tetapi jika penelitian ingin mempelajari malaria cerebral pada *Plasmodium berghei* mencit yang sesuai adalah mencit dengan galur Balb/c. Penelitian lainnya menyatakan bahwa mencit galur swiss mampu bertahan selama 14 hari setelah infeksi *Plasmodium berghei*. Mencit galur lainnya tidak dapat melakukan hal yang serupa (Jerry 2006).






#### **2.4 *Plasmodium berghei***

Terdapat empat jenis *Plasmodium sp.* yang digunakan untuk model malaria pada tikus yaitu *Plasmodium chabaudi*, *Plasmodium yoelii*, *Plasmodium vinckei* dan *Plasmodium berghei*. Dari keempat spesies ini, *Plasmodium berghei* paling sering digunakan untuk menguji coba antimalaria baru. Sebagian besar genom *Plasmodium berghei* homolog dengan genom *Plasmodium sp* pada manusia. *Plasmodium berghei* strain ANKA dapat menghasilkan kemiripan gejala neurologis, asidosis metabolik dan kerusakan hepar serta gambaran histopatologis yang menyerupai manifestasi malaria serebral pada manusia yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* (de Oca *et al.*, 2013; Gardner *et al.* 2002; Kooij *et al.*, 2005; Ngaliyatun, 2013).

*Plasmodium berghei* pertama kali dijelaskan pada tahun 1946 oleh Vincke dalam darah tepi dari isi perut *Anopheles durenii*. Pada tahun 1948, *Plasmodium berghei* kemudian ditemukan dalam darah tepi dari *Grammomys surdaster* yang dikumpulkan di Kisanga, Katanga; Republik Kongo. Selanjutnya, darah telah diinjeksikan ke tikus putih dan menjadi strain K173

yang dibuat tersedia secara luas oleh Institut Pengobatan Tropis di Antwerp, Belgia (Sinden *et al.*, 2002).

#### 2.4.1 Siklus hidup dan morfologi

hpi	characteristics	morphology		
0-4	invasion (merozoites)			
4-8	intracellular growth			
8-12	intracellular growth			
12-18	intracellular growth			
18-20	schizogony sexuality manifest			
20-22	sexual dimorphism not visible			
22-23	schizogony completed			
23-26	sexual dimorphism visible			
26-27	gametocyto- genesis completed			
30-48	stable gametocytemia			
48-57	degeneration of gametocytes			

**Gambar 7.** Morfologi *Plasmodium berghei* (Sumber: Landau dan Boulard, 1978).

a. Fase sporogonik.

Eksflagelasi dari mikrogamet membutuhkan waktu 10-15 menit pada suhu 27°C. Panjangnya kurang lebih 15 µm. Suhu optimum sporogoni biasanya 18-21°C; pada suhu kurang dari 16°C atau lebih dari 24°C, sporozoit tidak terbentuk atau memiliki infektivitas rendah. Ookinet berbentuk seperti *tapering banana* dengan satu ujung tumpul dan ukuran panjangnya 10-12



$\mu\pi$ . pigmen dalam ookist berusia 3 hari berada dalam 1 atau 2 garis lengkung. Diameter ookist matur biasanya kurang dari 45  $\mu\text{m}$  dan sporozoit dalam sediaan preparat yang diambil dari kelenjar saliva *A.d.millecampsi* berukuran 11-12  $\mu\text{m}$ . Panjang sporozoit strain ANKA  $12,04 \pm 0,16 \mu\text{m}$  (Killick-Kendrick dan Peters, 1978).

b. Fase eksoeritrositik

Di hati tikus minimum waktu maturasi biasanya tidak kurang dari 50 jam. Diameter rerata dari bentuk jaringan strain NK65 adalah 9  $\mu\text{m}$  pada 30 jam, 14  $\mu\text{m}$  pada 36 jam, 24  $\mu\text{m}$  pada 45½ jam dan 26  $\mu\text{m}$  pada 50½ jam. Perkiraan jumlah merozoit berkisar dari 4000 hingga 5000-8000. Dalam *G.surdaster*, rerata diameter dari bentuk matur lebih besar (38-57  $\mu\text{m}$ ) dan perkiraan jumlah merozoit adalah 10.000-18.000; ukuran di mencit putih dan hamster adalah 24-27  $\mu\text{m}$  dan jumlah merozoit diperkirakan 1500-2000. Inti dari sel parenkim yang terinfeksi tidak membesar (Killick-Kendrick dan Peters, 1978).

c. Fase dalam darah

Infeksi dini pada mencit dan tikus putih terjadi pada normosit, tetapi kemudian ada predileksi untuk infeksi pada eritrosit imatur. *Polyparasitism*, sering menyebabkan hipertrofi sel host, umum terjadi. Bentuk cincin kadang-kadang memiliki inti kembar. Trofozoit dan skizon berbentuk padat, tidak amoeboid; skizon memproduksi berbagai jumlah merozoit sesuai host, umumnya pada tikus 6-10, pada tikus dan hamster 16 dan pada *G.surdaster* 16-18. Siklus aseksual membutuhkan waktu 22-25 jam. Diameter makrogametosit berukuran 8-9  $\mu\text{m}$  dan mengisi sel host;

intinya terletak secara eksentrik dan terdiri dari pewarnaan pusat homogen yang gelap dikelilingi oleh areola pink. Mikrogametosit sedikit lebih kecil dan memiliki inti lebih besar namun dengan material pewarnaan bentuk benang. Semua pigmen dideskripsikan berwarna hitam, gelap atau kuning emas (Killick-Kendrick dan Peters, 1978).

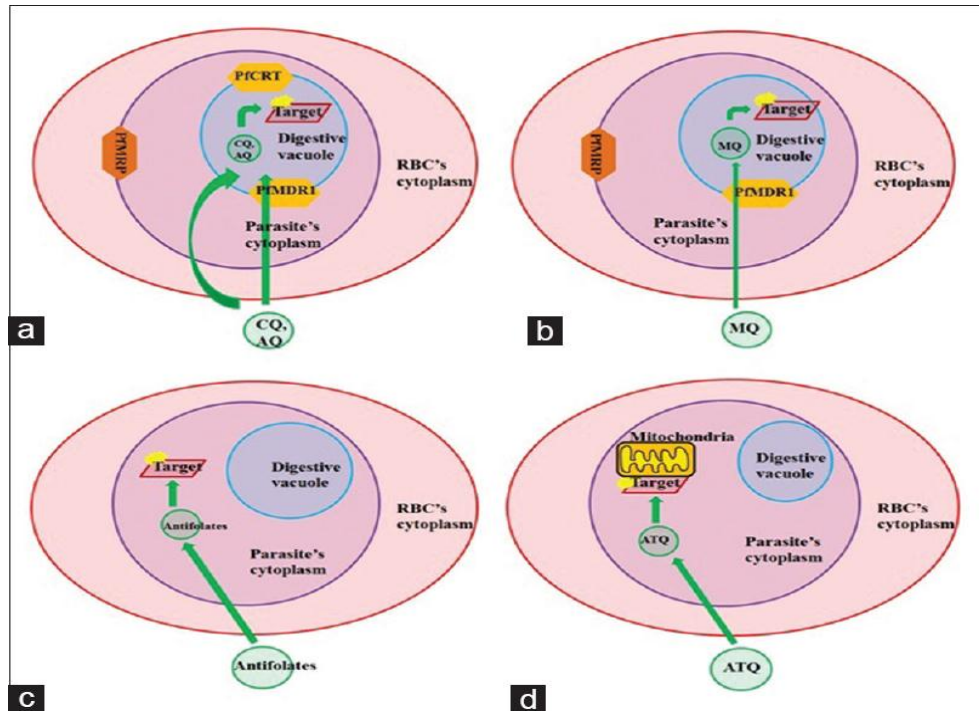
## 2.5 Antimalaria

Berdasarkan aktivitas pada stadium parasit, obat anti malaria dapat dibagi menjadi (Kementerian Kesehatan RI, 2006):

- Gametosida : membunuh gametosit yang berada dalam eritrosit sehingga transmisi ke nyamuk dihambat. Klorokuin dan kina memperlihatkan efek gametosidal pada *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*, sedangkan gametosit *P. falciparum* dapat dibunuh oleh primakuin.
- Sporontosida : untuk menghambat perkembangan gametosit lebih lanjut di tubuh nyamuk yang menghisap (misalnya primakuin, kloroguanid).
- Skizontisida jaringan : untuk memberantas bentuk skizon jaringan (stadium pre-eritrositik) dan hipnozoit (misalnya primakuin dan pirimetamin).
- Skizontisida darah : untuk membunuh merozoit di eritrosit (fase eritrosit) sehingga tidak terbentuk skizon baru dan penghacuran eritrosit. Contoh klorokuin, kuinin, meflokuin, halofantrin, dan artemisinin.

Berdasarkan mekanisme kerja, secara umum antimalaria dapat digolongkan menjadi kuinolon, antifolat, derivat artemisinin serta antibiotik. Kebanyakan obat antimalaria menargetkan tahap eritrositik aseksual parasit. Karena

penggunaan obat antimalaria sebagai monoterapi banyak terjadi resistensi, maka saat ini digunakan kombinasi terapi untuk mengatasi malaria (Antony dan Parija , 2016)



**Gambar 8.** Hipotesa model dari mekanisme dan target kerja obat antimalaria (a dan b) dari golongan 4-aminokuinolin seperti klorokuin dan amodiakuin, dan derivat amino alcohol seperti meflokuin, kuinin berikatan dengan molekul  $\beta$ -hematin dan menghambat jalur detoksifikasi heme di vakuola makanan parasit. (c) Derivat antifolat menargetkan gen *bifunctional dihydrofolate reductase-thymidylate synthase* yang terlibat dalam biosintesis sitoplasma parasit. (d) Atovakuon berikatan dengan sitokrom b dan mengganggu transpor elektron dalam mitokondria parasit (Sumber: Antony dan Parija , 2016).

## 1. Klorokuin

Klorokuin adalah salah satu obat antimalaria golongan kuinolin yang telah dikenal sejak 400 tahun yang lalu. Obat ini dapat digunakan sebagai profilaksis dan terapi pada malaria. Klorokuin sangat efektif terhadap bentuk eritrositik dari *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan strain *Plasmodium falciparum* yang sensitif terhadap

klorokuin. Klorokuin juga memiliki efek terhadap gametosit ketiga spesies *Plasmodium* kecuali *Plasmodium falciparum*. Obat ini tidak memiliki aktivitas terhadap bentuk laten dari *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* (Shapiro dan Golgberg, 2006).

Parasit malaria aseksual berkembang di host eritrosit dengan mencerna hemoglobin dalam vakuola makanan, suatu proses yang menghasilkan radikal bebas dan heme (ferriprotoporphyrin IX) sebagai produk sampingan yang sangat reaktif. Akumulasi heme ini bersifat toksik bagi parasit. Dengan bantuan protein dan lipid yang kaya histidin, heme diubah menjadi pigmen malaria non-reaktif tak larut yang disebut hemozoin. Pada parasit terdapat enzim yang penting diantaranya adalah aspartic protease dikenal dengan plasmepsin yang secara *in vitro* maupun *in vivo* berperan untuk menginisiasi degradasi hemoglobin. Konsentrat klorokuin di vakuola makanan plasmodia akan mengikat heme yang dilepaskan selama degradasi hemoglobin dan mencegahnya untuk diubah menjadi hemozoin. Kegagalan untuk menonaktifkan heme akan membunuh parasit melalui kerusakan oksidatif pada membran, protease pencernaan, dan mungkin biomolekul kritis lainnya (Shapiro dan Golgberg, 2006; Simamora dan Fitri; 2007).

Klorokuin tersedia sebagai tablet klorokuin fosfat 250 mg yang mengandung 150 mg basa. Klorokuin dihidroklorida injeksi mengandung 40 mg basa tiap ml. Dosis oral diberikan pada hari pertama dengan dosis 10 mg/kg berat badan, diikuti 6 jam kemudian dengan dosis 5 mg/kg, serta

pada hari kedua dan ketiga dengan dosis 5 mg/kg. Pemberian secara intra vena dengan dosis 10 mg/kg berat badan selama  $\geq 8$  jam, dilanjutkan 15 mg/kg selama  $\geq 24$  jam (pemberian dalam 10 ml NaCl 0,9%/ dekstrosa 5%) (Tracy dan Webster, 1996; Azlin, 2004).

## 2. Meflokuin

Meflokuin adalah obat antimalaria golongan 4-metanol kuinolin. Mekanisme kerja meflokuin sama dengan kloroquin. Meflokuin bersifat skizontosida darah untuk ke 4 spesies Plasmodium manusia dan galur *P. falciparum* yang MDR, dosis yang dianjurkan adalah 15–29 mg/kgbb, peroral, dosis tunggal atau terbagi dalam 2 dosis tiap 12 jam. Obat ini tidak diberikan pada wanita hamil trimester pertama (Olliaro dan Taylor, 2003). Pada penelitian pengobatan dengan pemberian meflokuin pada penderita malaria *falciparum* dengan atau tanpa komplikasi menunjukkan bahwa meflokuin efektif dan aman (Winstanley *et al.*, 2004; Simamora dan Fitri, 2007).

## 3. Kuinin/Kina

Kina bekerja sebagai skizontosida darah dan gametositosida terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*. Obat ini bekerja dengan menghambat hemepolimerase, sehingga mengakibatkan penumpukan zat sitotoksik yaitu heme. Sebagai skizontosida, kina kurang efektif dan lebih toksik dibanding kloroquin, tetapi kina mempunyai tempat tersendiri dalam penanganan malaria berat di daerah *P. falciparum* resisten terhadap kloroquin (Tracy dan Webster, 1996; Azlin, 2004).

#### 4. Primakuin

Primakuin adalah anti malaria yang efektif terhadap gametosid dari semua Plasmodium, dan bentuk hipnozoit dari malaria vivax dan malaria ovale sehingga dapat digunakan untuk pengobatan radikal dan mencegah relaps. Obat ini tidak mempunyai efek yang nyata terhadap bentuk aseksual parasit di darah sehingga selalu digunakan bersamaan dengan skizontosida darah dan tidak pernah digunakan sebagai obat tunggal. Mekanisme kerja obat ini belum jelas, diduga obat ini bekerja dengan menghasilkan oksigen reaktif atau berkompetisi dengan transport elektron dalam tubuh parasit. Primakuin diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan dengan cepat dimetabolisasi. Waktu paruh  $\pm$  6 jam. Metabolit dari primakuin merupakan bahan oksidatif dan dapat menyebabkan hemolisis pada pasien yang sensitive (Tracy dan Webster, 1996; Azlin, 2004).

#### 5. Sulfadoksin-pirimetamin

Sulfadoksin-pirimetamin merupakan obat anti malaria kombinasi sulfonamida/sulfon dan diaminopirimidin. Obat ini bersifat skizontosid jaringan terhadap *P.falciparum* dan skizontosida darah serta sporontosida untuk keempat jenis Plasmodium. Obat ini digunakan secara selektif untuk pengobatan radikal malaria falsiparum yang resisten terhadap klorokuin. Sulfadoksin-pirimetamin disebut juga kelompok obat anti folat karena bekerja dengan menghalangi dua jalur pembentukan folat pada tubuh parasit. Sulfadoksin menghalangi penggunaan *para-aminobenzoic acid* (PABA) dengan menghambat enzim *dihydropteroate synthase* (DHPS). Pirimetamin menghambat enzim *dihydrofolat reductase* (DHFR) dari

Plasmodium sehingga menghalangi sintesa timin dan purin yang merupakan bahan penting untuk sintesa DNA dan multiplikasi sel (Tracy dan Webster, 1996; Azlin, 2004).

#### 6. Derivat artemisinin

Aktifitas anti malaria dari bahan aktif obat ini berada pada struktur endoperoksida yang unik. Besi dari pemecahan hemoglobin mereduksi ikatan endoperoksid dan melepaskan dengan kuat radikal bebas besi oxo dari spesies yang dapat membunuh parasit. Artemisin juga memperlambat sintesa protein dalam perkembangan parasit dan bekerja pada membran parasit dengan memakai oksigen lipid dengan peroksidasi lemak. Obat ini menghambat perkembangan tropozoit yang berarti mencegah progresivitas penyakit (Taylor, 2000; Tracy dan Webster, 1996; Azlin, 2004).

#### 7. Antibiotik

Antibiotik yang digunakan sebagai antimalaria antara lain doksisisiklin, tetrasiklin dan klindamisin. Ketiga obat ini digunakan sebagai kombinasi tambahan dengan kina pada daerah dimana terjadi penurunan kepekaan terhadap kina. Doksisisiklin dapat digunakan sebagai profilaksis terutama untuk daerah dengan malaria falsiparum yang resisten terhadap klorokuin. Doksisisiklin diberikan setiap hari dengan dosis 2 mg/kgBB selama tidak lebih dari 4-6 minggu. Obat ini diberikan 1-2 hari sebelum bepergian, selama berada di daerah tersebut sampai 4 minggu setelah kembali. Oleh karena *Plasmodium falciparum* merupakan spesies yang virulensinya tinggi, maka kemoprofilaksis terutama ditujukan pada infeksi spesies ini.

Doksisiklin tidak boleh diberikan kepada anak umur <8 tahun dan ibu hamil (Kemenkes RI, 2013).

## 2.6 Antioksidan pada Malaria

Infeksi malaria menginduksi pembentukan radikal hidroksil pada hepar, yang kemungkinan besar menjadi alasan utama dari terjadinya induksi stres oksidatif dan apoptosis. Telah dilaporkan bahwa eritrosit yang terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum* menghasilkan radikal hidroksil dan hidrogen peroksida dua kali lebih banyak dibandingkan dengan eritrosit normal. Sumber potensial dari produksi radikal bebas pada malaria adalah molekul hemoglobin *host*, karena parasit menggunakan hemoglobin sebagai sumber asam amino untuk nutrisi selama stadium eritrositik sehingga terjadi penumpukan heme sirkulasi. Heme ini akan menginduksi stres oksidatif intravaskular, yang selanjutnya meningkatkan kadar hidrogen peroksida dan hidroksil yang menyebabkan kerusakan seluler. Di samping itu, terjadi juga perubahan pada eritrosit dan sel endotel serta memfasilitasi proses internalisasi parasit ke jaringan seperti hepar dan otak (Percário *et al.*, 2012; Isah dan Ibrahim, 2014).

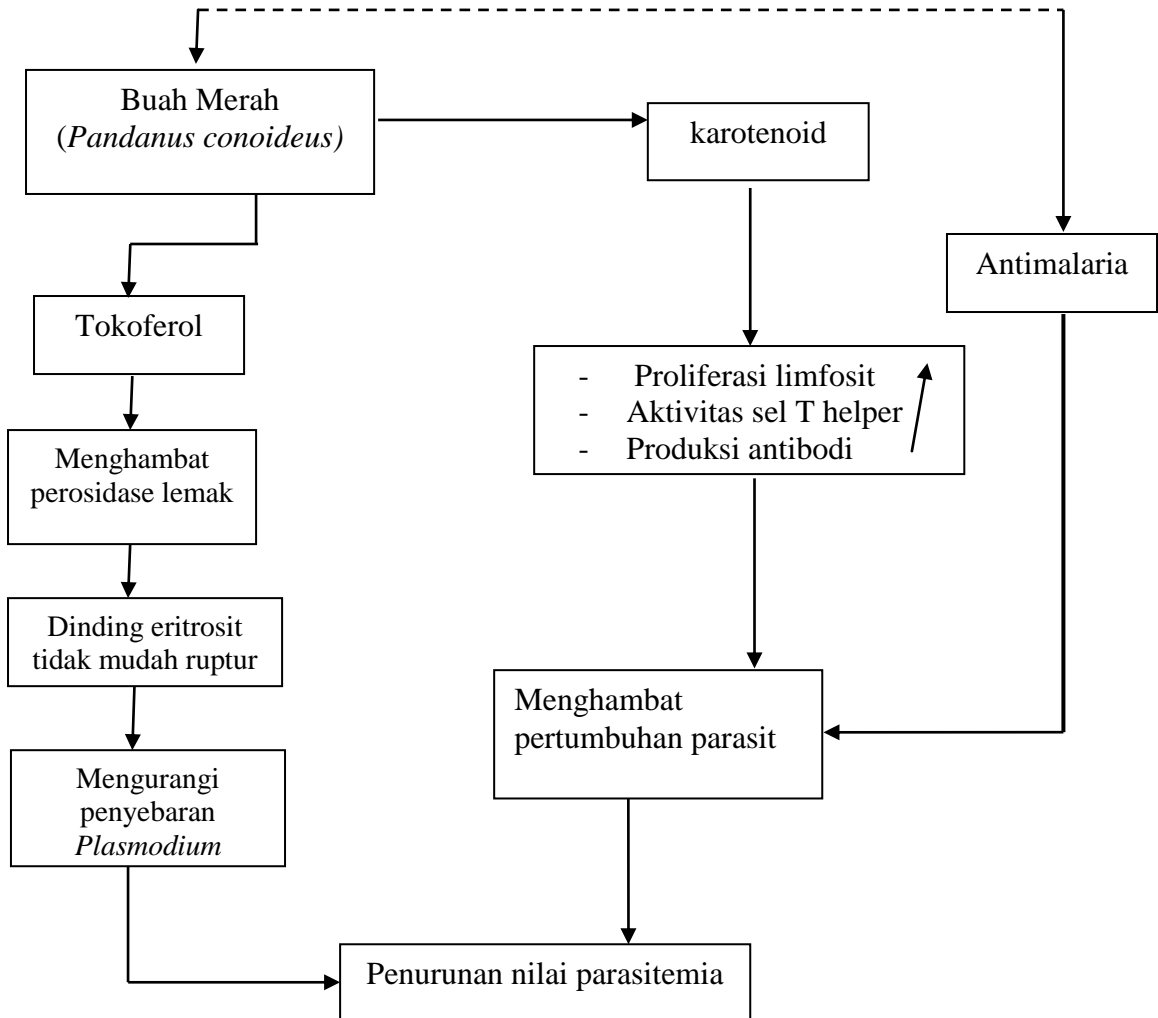
Selain itu, respon tubuh terhadap infeksi *Plasmodium sp.* melalui fagosit juga menyebabkan pembentukan ROS dalam jumlah besar. Hal ini semakin memperburuk ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Oksidatif stres yang terjadi ini berperan dalam terjadinya trombositopenia pada malaria. Hilangnya elastisitas membran dan disfungsi reseptor menyebabkan gangguan fungsional pada trombosit (Percário *et al.*, 2012).



Peningkatan yang cepat dari produksi ROS dapat memicu ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam tubuh, dan terjadilah stres oksidatif. Oleh karena itu, banyak penelitian yang menguji manfaat dari antioksidan terhadap infeksi parasit *Plasmodium sp.*, dan sebagian besar menunjukkan efek yang menguntungkan (Isah dan Ibrahim, 2014).

## 2.7 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka, maka dapat digambarkan kerangka teori sebagai berikut:



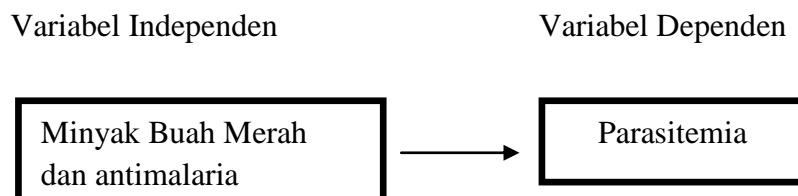
**Gambar 9.** Kerangka Teori(Palupi & Martosupono, 2009; Felle *et al.*, 2013).

### Keterangan

-----> : hubungan minyak buah merah dengan antiplasmodial masih belum diketahui secara pasti.

## 2.8 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan, maka disusun pola variabel sebagai berikut:



**Gambar 10.**Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan suatu hipotesis yaitu:

Ho: Tidak terdapat pengaruh pada pemberian terapi kombinasi minyak buah merah (*Pandanus Conoideus*) dan minyak buah merah pada Mencit Galur Swiss (*Mus Musculus Galur Swiss*) yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Ha: Terdapat perbedaan rerata parasitemia pada setiap kelompok percobaan

## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

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

### **3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian**

#### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan selama 1 bulan, pada bulan Agustus sampai dengan September 2018.

#### **3.2.2 Lokasi Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes dan Mikrobiologi dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### 3.3 Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, subjek yang digunakan berasal dari populasi mencit galur swiss. Penentuan populasi, sampel, hingga jumlah sampel penelitian akan dijelaskan setelah ini.

#### 3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini 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

Untuk mengetahui besar sampel dapat digunakan rumus *Frederer* sebagai berikut: Dari rumus dapat dilakukan perhitungan bersaran sampel sebagai berikut:  $t: 8$ , maka didapatkan:

$$(n-1)(t-8) \geq 15$$

$$(n-1)(8-1) \geq 15$$

$$(n-1)7 \geq 15$$

$$(7n-7) \geq 15$$

$$7n \geq 22$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

$n$  : banyaknya pengulangan

$t$  : perlakuan,

Dapat disimpulkan besar sampel minimal yang digunakan pada penelitian ini adalah 4 mencit perkelompok percobaan. Maka jumlah sampel yang digunakan untuk percobaan ini adalah sebanyak 32 ekor mencit dan di tambah 3 ekor mencit sebagai cadangan (Tjahjani & Khiong, 2010).

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

### **3.3.3 Kriteria Sampel**

Kriteria sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit galur swiss yang memenuhi kriteria sebagai berikut

a. Kriteria inklusi:

1. Mencit galur swiss dewasa
2. Mencit Jantan
3. Umur 8-10 minggu
4. Berat badan 20-25 gram
5. Kesehatan umum (bergerak aktif, rambut-rambut tidak kusam dan rontok)

b. Kriteria eksklusi:

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

3. Gagal di infeksi *Plasmodium berghei* yang ditandai dengan hasil pemeriksaan mikroskopis negatif.
4. Preparat yang tidak dapat dibaca.

### **3.4 Rancangan Penelitian**

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa penelitian ini adalah penelitian kuantitatif yang menggunakan metode eksperimen dengan modifikasi *4 days supressive test* menurut Peter (Khan et al., 2015). Penelitian dengan metode ini akan dilakukan selama empat hari untuk mengetahui aktivitas penekanan terhadap infeksi *Plasmodium berghei* pada mencit (Mekonnen, 2015). Pada rancangan penelitian ini terdapat beberapa pendekatan dalam melakukan penelitiannya, dalam penelitian ini pendekatan yang digunakan adalah rancangan *posttest* dengan kelompok kontrol (*posttest control group design*).

### **3.5 Identifikasi Variabel**

#### **3.5.1 Variabel Terkait**

Variabel terkait atau *dependent* dari penelitian ini adalah parasitemia pada mencit swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

#### **3.5.2 Variabel Bebas**

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

### 3.5.3 Variabel Pengganggu

Ada beberapa variabel yang dapat menjadi variabel pengganggu dalam penelitian ini adalah :

- a. Sistem imunitas mencit swiss
- b. Faktor lingkungan

### 3.6 Definisi Operasional Variabel

**Tabel 5. Definisi Operasional**

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Parasitemia	Melakukan inokulasi <i>Plasmodium Berghei</i> Pada Mencit Swiss ( <i>Mus Musculus Swiss</i> ).	Penghitungan mikroskopis.	Objek glass.	Didapatkan darah dengan parasitemia $1 \times 10^7$	Numerik
2	Kombinasi antimalaria dan Buah Merah	Pemberian terapi kombinasi dari antimalaria dengan Minyak Buah Merah ( <i>Pandanus Conoideus</i> ) Pada Mencit Swiss ( <i>Mus Musculus Swiss</i> ) Yang Diinokulasi <i>Plasmodium Berghei</i>	Mengukur volume.	Gelas ukur, pipet tetes.	Didapatkan minyak buah merah dengan dosis: K = Aquades P1 = 0,1 cc (MBM) P2 = 0,2 cc (MBM) P3 = 0,4 cc (MBM) P4 = 0,1 cc (MBM) + 0.05 mg/grBB(cq) P5 = 0,2 cc (MBM) + 0.05 mg/grBB(cq) P6 = 0,4 cc (MBM) + 0.05 mg/grBB (cq) P7 = 0.05 mg/grBB(cq)	Ordinal



### **3.7 Alat dan Bahan Penelitian**

#### **3.7.1 Bahan Penelitian**

Hewan percobaan (mencit swiss)

Minyak buah merah

*Plasmodium berghei*

Aquades

Makanan mencit (pellet)

#### **3.7.2 Bahan Kimia**

Pewarna Giemsa

Minyak emersi

#### **3.7.3 Alat Penelitian**

Mikroskop

Glass objek

Cover glass

Kandang hewan coba

Alat makan dan minum mencit

Sonde

### **3.8 Cara Kerja**

#### **3.8.1 Adaptasi**

Mencit akan dikelompokkan dan dimasukkan kedalam kandang yang tersedia di Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes. Mencit swiss ini tidak perlu diadaptasikan

namun tetap dilakukan pemberian makanan setiap hari dan pembersihan kandang yang dilakukan dua hari sekali.

### 3.8.2 Penentuan Dosis Minyak Buah Merah dan Antimalaria

Buah merah pada penelitian ini didapatkan dalam bentuk minyak buah merah murni sehingga tidak memerlukan pengolahan kembali untuk pemakaiannya. Pemberian minyak buah merah ini dibedakan setiap kelompok percobaan. Pada penelitian sebelumnya menggunakan dosis berbeda dan terbagi dalam tiga dosis yaitu, 0,1, 0,2, dan 0,4 mL, dengan ketiga dosis tersebut terjadi penurunan angka parasitemia, kadar TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  pada model tikus (Tjahjani & Khiong, 2010). Beberapa penelitian lain menggunakan dosis dengan interval yang sama dan mendapatkan hasil yang sama, namun jumlah *Plasmodium berghei* yang digunakan saat menginfeksi berbeda. Sesuai dengan penelitian sebelumnya, dalam penelitian ini akan menggunakan terapi kombinasi dari antimalaria dengan minyak buah merah dengan dosis setiap kelompok perlakuan berbeda dan dapat dilihat pada definisi operasional dengan jumlah *Plasmodium berghei* yang sama pada saat diinfeksi.

Antimalaria yang digunakan dalam penelitian ini adalah klorokuin. Sesuai dengan penelitian Mulyastuti dkk., dosis klorokuin yang digunakan untuk penelitian malaria pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* adalah 0,05 mg/gr BB mencit. Dengan perkiraan berat badan mencit 25 gr maka dosis klorokuin yang diberikan adalah:

$$\text{Dosis klorokuin} = 0,05 \text{ mg/gr BB} \times 25 \text{ gr}$$

$$= 1,25 \text{ mg}$$

$$\text{Konsentrasi klorokuin} = \frac{1,25 \text{ mg}}{0,5 \text{ cc}} = 25 \text{ mg/cc}$$

### 3.8.3 Pemilihan dan Pengelompokan Sampel

Mencit akan di bagi menjadi 4 kelompok yang setiap kelompoknya akan terdapat 4 mencit dengan satu kelompok kontrol. Sehingga jumlah seluruh kelompok percobaan adalah lima kelompok. Pemilihan sampel dilakukan secara acak seperti yang telah dijelaskan di atas.

### 3.8.4 Penginfeksian Sampel

Mencit yang telah dibagi menjadi 4 kelompok akan diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* agar mencit tersebut menderita malaria dengan masing-masing dosis  $1 \times 10^7$  (Suwandi, 2009). Berdasarkan penelitian penginfeksian dengan menggunakan dosis  $1 \times 10^7$  sangat efektif karena mencit dapat terinfeksi dalam waktu sehari. *Plasmodium berghei* diambil di Laboratorium Parasitologi Puslitbang.

### 3.8.5 Perlakuan yang diberikan Pada Setiap Kelompok

Mencit yang sudah diinfeksi akan dibagi menjadi lima 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 6.** Pemberian Dosis Minyak Buah Merah

No	Nama Kelompok	Dosis
1	Kelompok kontrol	<i>Aquades</i>
2	Kelompok 1	0,1 cc (MBM)
3	Kelompok 2	0,2 cc (MBM)
4	Kelompok 3	0,4 cc (MBM)
5	Kelompok 4	0,1 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (cq)
6	Kelompok5	0,2 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (cq)
7	Kelompok6	0,4 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (cq)
8	Kelompok7	0,05 mg/grBB (cq)

Perlakuan langsung diberikan tiga jam setelah dilakukannya penginfeksian terhadap mencit (Mekonnen, 2015). Pemberian minyak buah merah dilakukan selama empat hari sesuai dosis yang telah disebutkan sebelumnya (Sihardo 2006)

### 3.8.6 Pengambilan Darah

Setelah dilakukan pemberian minyak buah merah setiap hari selama 4 hari maka setiap harinya akan dilakukan pengambilan darah dari mencit yang telah dilakukan percobaan untuk melihat gambaran parasitemia setelah pemberian minyak buah merah. Pengambilan sampel ini akan dilakukan di Laboratorium Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes. Setelah pengambilan darah tersebut maka akan dibuat gambaran mikroskopisnya sehingga kita perlu melakukan pewarnaan giemsa.

### 3.8.7 Pembuatan Apusan Darah

Darah yang setiap hari akan diambil guna kontrol parasitemia mencit kemudian akan dibuat apusan darah dengan pewarnaan giemsa. Kegiatan ini dilakukan di Laboratorium Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Kemenkes.

### 3.8.8 Pembacaan Hasil Preparat

Pembacaan hasil preparat yang telah dibuat akan dibaca menggunakan mikroskop cahaya. Setiap preparat akan dihitung derajat parasitemia dan akan terus dilakukan pengamatan seperti itu selama 4 hari. Preparat setiap sampel akan dibandingkan dengan kelompok dosis yang berbeda dan kelompok kontrol.

## 3.9 Teknik Analisis Data

Pada penelitian ini akan menghasilkan sejumlah data yang dimana data tersebut akan dianalisis menggunakan perangkat lunak. Pada awalnya dilakukan uji normalitas untuk melihat persebaran data normal atau tidak. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel yang diteliti kurang dari 50. Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas Levene untuk menentukan homogenitas variansi data. Hasil kedua uji ini akan menentukan jenis uji yang akan dilakukan pada tahap analisis data selanjutnya. Data yang didapatkan dalam penelitian ini berupa data numerik dan data katagorik. Oleh karena itu, jika distribusi data normal dan homogen, maka dapat digunakan uji *One way-Anova*. Jika didapatkan hasil yang signifikan, maka dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Namun, apabila tidak memenuhi

distribusi data yang normal dan homogen, maka digunakan uji alternatif *One way-Anova*, yaitu uji *Kruskal Wallis*. Jika didapatkan hasil yang signifikan, maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan (Dahlan, 2014).

### **3.10 Etika Penelitian**

Etika penelitian dengan nomer 2174/UN26.18/PP05.02.00/2018 di dapatkan dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan cara mengajukan *etical approval* kepada Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Pada penelitian ini digunakan hewan sebagai subjek uji coba, sehingga untuk meningkatkan kesejahteraan hewan coba dan kualitas riset, peneliti memiliki tanggung jawab moral untuk memperhatikan aspek *replacement, reduction, dan refinement*. 3R adalah prinsip- prinsip dasar dalam teknik eksperimental manusiawi. Disamping itu, penelitian dengan menggunakan hewan coba harus memperhatikan aspek perlakuan yang manusiawi terhadap hewan-hewan tersebut, sesuai dengan prinsip 5F (*Freedom*) yang terdiri atas *Freedom of hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus), *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman), *Freedom of pain, injury or disease* (bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit), *Freedom to fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stres jangka panjang) dan *Freedom to express natural behaviour* (bebas mengekspresikan tingkah laku alami, diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Pemberian minyak buah merah memiliki efek menurunkan tingkat parasitemia pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*.
2. Rerata parasitemia pada mencit yang diberi minyak buah merah selama 4 hari adalah 17,81% (dosis minyak buah merah 0,1 cc), 19,10% (dosis minyak buah merah 0,2 cc) dan 15,95% (dosis minyak buah merah 0,4 cc).
3. Rerata parasitemia pada mencit yang diberi terapi kombinasi selama 4 hari adalah 0,21% (dosis minyak buah merah 0,1 cc), 0,10% (dosis minyak buah merah 0,2 cc) dan 0,12% (dosis minyak buah merah 0,4 cc).
4. Rerata parasitemia pada mencit yang diberi aquades selama 4 hari adalah 22,88%.

#### **5.2 Saran**

1. Bagi penelitian selanjutnya

Meneliti efek antimalaria dari buah merah dengan berbagai konsentrasi lainnya serta kombinasi dengan jenis obat antimalaria yang lain serta meneliti potensi buah merah sebagai kemoprofilaksis malaria.

## 2. Bagi Masyarakat

Dapat menggunakan buah merah sebagai terapi *adjuvant* dari obat antimalaria untuk meningkatkan sistem imun.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adelekan DA, Adeodu OO, Thurnham DI. 1997. Comparative effect of malaria and malnutrition on plasma antioxidant vitamins in children. *Ann Trop Paediatr*, 17: 223-227.
- Amelya M. 2006. Pengaruh pemberian minyak *Pandanus conoideus* terhadap derajat parasitemia menciit Swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Angelita GL. 2006. Pengaruh Pemberian Minyak *Pandanus conoideus* Terhadap Derajat Parasitemia Menciit Swiss Yang Diberikan Sebelum Diinfeksi *Plasmodium berghei* Anka. [Karya Tulis Ilmiah]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Antony HA, Parija SC. 2016. Antimalarial drug resistance: An overview. *Trop Parasitol* 6:30-41.
- Armiyanti Y, Fitri LE, 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*, XXIII(1): 6-14.
- Arrington, L.R., 1972. *Introductory laboratory animal science: The breeding, care, and management of experimental animal*, New York: Interstate printers & publishers
- Arsunan AA. 2012. Malaria di Indonesia (Tinjauan Aspek Epidemiologi). Makassar: Masagena Press.
- Asensi-Fabado MA, Munne-Bosch S. 2010. Vitamin in plants: occurrence, biosynthesis and antioxidant function. *Trends in Plant Science*. 15(10):582-92.
- Azlin E. 2004. Obat Anti Malaria. *Sari Pediatri*. 5(4):150-154
- Belachew EB. 2018. Immune Response and Evasion Mechanisms of *Plasmodium falciparum* Parasites. *J Immunol Res*. 2018:6529681.
- Budi M, Paimin FR. 2004. Buah Merah. Jakarta. Penebar Swadaya.
- CDC. 2016. Malaria. *CDC*. [diakses tanggal 8 maret 2017]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>

- Chew BP, Park JS. 2004. Carotenoid Action on the Immune Response. *JN*. 134(1):257S-261S.
- Chris, A. et al., 2007. *RANSUM TERHADAP SIFAT REPRODUKSI*. Intitut Pertanian Bogor.
- Cooke BM, Mohandas N, Coppel RL. 2004. Malaria and the Red Blood Cell Membrane. *Seminars in Hematology*. 41(2): 173-188.
- Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. 2014. Malarial Hemozoin: From target to tool. *Biochim Biophys Acta*. 1840(6): 2032–2041.
- Cui L, Mharakurwa S, Ndiaye D, Rathod PK, Rosental PJ. 2015. Antimalarial Drug Resistance: Literature Review and Activities and Findings of the ICEMR Network. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 93(3):57–68.
- Dahlan MS. 2016. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* Edisi 6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- de Oca MM, Engwerda C, Haque A. *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) Infection of C57BL/6J Mice: A Model of Severe Malaria. Dalam: Irving C. Allen (ed.), *Mouse Models of Innate Immunity: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1031. Hal 203-13.
- Diah AWM, Diani NKA, Jura MR. 2016. Efektivitas Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* de Vriese) asal Kabupaten Poso Sebagai Alternatif Penurun kadar gula darah. *J.Akad.Kim*. 5(4):185-190.
- Dkhil MAE. 2009. Apoptotic changes induced in mice splenic tissue due to malaria infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 42(1):13–8. Tersedia dari: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19424553](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19424553).
- Felle ZR, Wijayanti MA, Supargiyono. 2013. The Effect of *Pandanus conoideus* Lamk Extract to the Serum Level of TNF- $\alpha$ , IL-10 and Parasitemia of *Plasmodium berghei* Infected in Mice. *TMJ*. 30(1):30-47.
- Fitri LE, Suhendro W, Murwani S, Muliarta IKG, Ali. 2003. Effect of Combined Therapy Using Chloroquine and Vitamin C to The Peritoneal Macrophage Function in BALB/c Strain Mice Infected by *Plasmodium berghei*. *Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya Malang*. 19 (3): 99-103.
- Gardner MJ, N Hall, E Fung, O White, M Berriman, RW Hyman, et al. 2002. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 419(6906):498-511.
- Hadad, Atekan M, Malik A, Wamaer D. 2006. Karakteristik dan potensial tanaman buah merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) di Papua,

Prosiding Seminar Nasional BPTP Papua, Jayapura 24-25 Juli 2006. Balai Besar Pengkajian dan Pengembangan Teknologi Pertanian, Bogor, hlm. 243-255.

Hakim L. Malaria: Epidemiologi dan Diagnosis. 2011; Aspirator 3(2): 107-16.

Harijanto P.N. 2014. Malaria.eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: InteraPublishing, pp. 595-12.

Iribhogbe OI, Agbaje EO, Oreagba IA, Aina OO, Ota AD. 2013. Oxidative stress and micronutrient therapy in malaria: an in vivo study in *Plasmodium berghei* infected mice. Pak J Biol Sci 16(4):160-7.

Isah MB, Ibrahim MA. 2014. The role of antioxidants treatment on the pathogenesis of malarial infections: a review. Parasitol Res 113:801-9.

Jerry, 2006. pengaruh pemberian sari buah merah terhadap gambaran histologis hepar pada mencit Swiss yang diinfeksi Plasmodium Berghei ANKA. Universitas Diponegoro Semarang. [diakses tanggal 24 Januari 2019]. Tersedia dari: <http://eprints.undip.ac.id/21280/1/Jerry.pdf>

Kalra BS, Chawla S, Gupta P, Valecha N. 2006. Screening of antimalarial drugs. Ind J Pharmacol. 38:5-12.

Kementerian Kesehatan RI. 2006. Nomor 044/MENKES/SK/I/2007 tentang Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Pengobatan Malaria.

Kementerian Kesehatan RI. 2013. Pedoman Tatalaksana Malaria. dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2013.

Kementerian Kesehatan RI. 2016. *InfoDatin Malaria*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.

Khan ME. J.O Amupita, A.O Oyewale, I.G Nduke., 2015. Research in Pharmaceutical Evaluation of the in vivo anti malarial activity of the methanolic leaf extract of *Nepata cateria*. *Res. Pharm. Biotech.* 6(2):8-15.

Killick-Kendrick R, Peters W. 1978. Rodent Malaria. London: Academic Press. hal. 67-68.

Kooij TWA, Carlton JM, Bidwell SL, Hall N, Ramesar J, et al. 2005. A Plasmodium whole-genome synteny map: Indels and synteny breakpoints as foci for species specific genes. PLoS Pathog 1(4): e44-56.

Laksono RD. 2011. Profilaksis Malaria di Perbatasan Indonesia-Timor Leste. CDK. 38(7): 503-7.

- Lampung, Data Kesehatan Provinsi., 2016. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2015, Teluk Betung: Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.
- Landau I, Boulard Y. 1978. Life cycles and Morphology. Dalam: Killick-Kendrick R, Peters W, ed. Rodent Malaria. London: Academic Press. hal. 53-84.
- Lee GY, Han SN. 2018. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 10:1614-31.
- Li L, Zhang XC. 2015. Chapter 29: Malaria. Dalam: Li HJ, editor. *Radiology of Infectious Disease*:2. 385-400.
- Lim TK. 2012. Pandanus conoideus. Dalam: Lim, editor. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 3, Fruits*. New York: Springer. 117-123.
- LimbonganJ, Malik, A. 2009. Peluang Pengembangan Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) di Provinsi Papua. *Jurnal Litbang Pertanian*, 28(4):134-141.
- Liwan AS. 2015. Diagnosis dan Penatalaksanaan Malaria Tanpa Komplikasi pada Anak. *CDK*. 42 (6): 425-9.
- Marisa L. 2009. Pengaruh Sari Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) Terhadap Parasitemia Pada Mencit Jantan Strain Balb/C Yang Diinokulasi *Plasmodium berghei*. [Karya Tulis Ilmiah]. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Maranatha.
- 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):168-173..
- Moeljopawiro S, Anggelia MR, Ayuningtyas D, Widaryanti B, Sari Y, dan Budi IM. 2007. Pengaruh Sari Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) terhadap Pertumbuhan sel Kanker Payudara dan Sel Kanker Usus Besar. *Berkala Ilmiah Biologi*. 6(2) : 121-130.
- Mubaraki MA. *et al.* 2016. Beneficial effect of *Punica granatum* peel extract on murine malaria-induced spleen injury. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(221):1-9. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1207-9>.
- Murtiningrum, Sarungallo ZL, Mawikere NL. 2012. The exploration and diversity of red fruit (*Pandanus conoideus* L.) from Papua based on its physical characteristics and chemical composition. *Biodiversitas* 13: 124-129.

- Natadisastra D dan Agoes R. 2005. Parasitologi Kedokteran. Ditinjau dari Organ Tubuh yang Diserang. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. hal. 209-229.
- Ngaliyatun. 2013. Uji Daya Infektivitas *Plasmodium berghei* Iradiasi Pada Hati Dan Limpa Mencit Menggunakan Metode *Nested- Polymerase Chain Reaction*. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Notoatmodjo S. 2012. Metodologi penelitian kesehatan Revisi., Jakarta: Rineka Cipta.
- Nuringtyas TR, Pratama Y, Galih, Wahyuono S, Moeljopawiro S. 2014. Cytotoxicity of Buah Merah (*Pandanus conoideus Lamk.*) Extract on Breast Cancer Cell Line (T47D). IJ.Biotech. 19(1):71-78.
- Olliaro PL, Taylor WR. 2003. Antimalarial Compounds: from Bench to Bedside. J. Exp Biol 206: 3753–3759.
- Palupi IA, Martosupono M. 2009. Buah Merah: Potensi dan Manfaatnya sebagai Antioksidan. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia. 2(1):42-8.
- Percário S, Moreira DR, Gomes BAQ, Ferreira MES, Gonçalves ACM, Laurindo PSOC, et al. 2012. Oxidative Stress in Malaria. International Journal of Molecular Sciences, 13(12), 16346–72.
- Putra TRI. 2011. Malaria dan Permasalahannya. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala 11(2): 103-114.
- Rahmad, Endharti AT, Fitri LE. 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):1-10.
- Reis PA, Comim CM, Hermani F, Silva B, Barichello T, Portella AC, Gomes FCA, Sab IM, Frutuoso VS, Oliveira MF, Bozza PT, Bozza FA, Dal-Pizzol F, Zimmerman GA, Quevedo J, Castro-Faria-Neto HC. 2010. Cognitive dysfunction is sustained after rescue therapy in experimental cerebral malaria, and is reduced by additive antioxidant therapy. PloS Pathog 6(6):1000963.
- Rohman A, Sugeng R, Che Man YB. 2012. Characterization of red fruit (*Pandanus conoideus Lam*) oil. *International Food Research Journal*, 19(2):563–7.
- Sangkala SA, Jura MR, Tangkas IM. 2014. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Merah (*Pandanus baccari L*) di daerah Poso Sulawesi Tengah. J. Akad. Kim. 3(4):198-205.

- Sarmoko. 2010. Buah Merah/ Red Fruit (*Pandanus conoideus* Lam). Diakses dari: [http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/en/?page\\_id=349#4](http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/en/?page_id=349#4)
- Sarungallo ZL, Murtiningrum, uhi HT, Roreng MK, Pongsibidang A. 2014. Sifat Organoleptik, Sifat Fisik, serta Kadar B-Karoten dan A-Tokoferol Emulsi Buah Merah (*Pandanus conoideus*). *Agritech* 34 (2): 177-183.
- Serghides L, Kain KC. 2002. Mechanism of protection induced by vitamin A in *falciparum* malaria. *Lancet*. 359(9315):1404-6.
- Shankar AH, Genton B, Baisor M, Paino J, Tamja S, et al., 2000. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: A randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg*. 62: 663-669.
- Shapiro TA, Goldberg DE. Chapter 39 Chemotherapy of Protozoal Infections Malaria. Dalam: Brunton et al., editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition. New York: McGraw Hill; 2006. Hal. 1034.
- Sihardo L. 2006. Pengaruh pemberian minyak *Pandanus conoideus* terhadap gambaran histologis ginjal pada mencit Swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Simamora D, Fitri LE. 2007. Resistensi Obat Malaria: Mekanisme dan Peran Obat Kombinasi Obat Antimalaria Untuk Mencegah. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. XXIII (2):82-91.
- Sinden RE, Butcher GA, Beetsma AL. 2002. Maintenance of the *Plasmodium berghei* Life Cycle. Dalam: Doolan DL. *Methods in Molecular Medicine*, Vol. 72: *Malaria Methods and Protocols*. Totowa: Humana Press.
- Smith, J.B. & Mangkoewidjojo, S., 1988. Tikus Laboratorium (*Rattus norvegicus*). In *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Pres), pp. 37-57.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiadi S. 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Sutanto I, Pribadi W. 2008. Parasit Malaria. Dalam: *Parasitologi Kedokteran*. Jakarta: 189-37.
- Suwandi JF. 2009. Aktivitas Anti *Plasmodium* In vivo Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium berghei* Pada Mencit. *Jurnal Sains MIPA*, 15(3): 207-10.

- Syamsudin. 2005. Mekanisme Kerja Obat Antimalaria. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 3(1):37-40.
- Tafor D, Mujur, Djunaidi A, Wasiyastuti W, Sholikhah EW. 2013. The Red Fruit (*Pandanus Conoideus* Lam) Ethanol Extract Decrease Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) Level and Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Expression of *Plasmodium berghei* Infected Swiss Mice Malaria Model. *TMJ*. 3(1):71-80.
- Taylor TE, Strickland GT. Malaria. Dalam: Strickland GT. 2000. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders. h. 614-43.
- The Indonesian Society of Internal Medicine. 2004. Consensus of Malaria Management 2003 (Part One). *Acta Med Indones-Indonesi J Intern Med*. 36(2):121-6.
- Thomé R, Lopes SCP, Costa FTM, Verinaud L. 2013. Chloroquine: Modes of action of an undervalued drug. *Immunology Letters* 153: 50– 57.
- Tjahjani S, Khie Khiong. 2010. Potensi Buah Merah Sebagai Antioksidan dalam Mengatasi *Malaria Berghei* pada Mencit Strain Balb C. *Maj Kedokt Indon*. 60(12):571-5.
- Toti E, Chen CYO, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. 2018. Non-Provitamin A and Provitamin A Carotenoids as Immunomodulators: Recommended Dietary Allowance, Therapeutic Index, or Personalized Nutrition? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018:1-20.
- Tracy JW, Webster LT. Drugs Used in Chemotherapy of Protozoa Infections. Dalam: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE. 1996. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edisi ke-9. New York: Mc Milan. h. 965-85.
- Trijayanti A, Oktarlina RZ. Peran Antioksidan pada Buah Delima dan Buah Merah (*Pandanus conoideus*) terhadap Splenomegali pada Penderita Malaria. *Medula*. 7(4): 94-100.
- Wahyuniari I, Soesatyo MHNE, Ghufron M, Yustina, Sumiwi AA, Wiryawan S. 2009. Minyak Buah Merah Meningkatkan Aktivitas Proliferasi Limfosit Limpa Mencit Setelah Infeksi *Listeria Monocytogenes*. *Jurnal Veteriner*. 10 (3): 143-9.
- Waspodo P, Nishigaki T. 2007. Novel Chemopreventive Herbal Plant Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) for Lung Cancer. Association of Tropical Medicinal Plants, Japan SEAMEO TROP-MED- RCCN, University of Indonesia. 15 pp.

- Whitbread D. 2019a. Top 10 Foods Highest in Beta Carotene. [Diakses pada 26 Juni 2019]. Tersedia dari <https://www.myfooddata.com/articles/natural-food-sources-of-beta-carotene.php>
- Whitbread D. 2019b. Top 10 Foods Highest in Vitamin E. [Diakses pada 26 Juni 2019]. Tersedia dari <https://www.myfooddata.com/articles/vitamin-e-foods.php>
- White NJ, Breman JG. 2012. Malaria. Dalam: Longo et al., editor. Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw Hill.
- Winstanley P, Ward S, Snow R, Breckenridge A. 2004. Therapy of Falciparum Malaria in Sub-Saharan Africa: from Molecule to Policy. Am. Soc for Microbiol 17(3): 612-637.
- World Health Organization. 2014. World Malaria Report 2014. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. 2016. World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization.