PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*

(Skripsi)

Oleh

F. DEA CHIKA PUTRI

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG

2019

ABSTRACT

THE EFFECT OF RED FRUIT OIL (*Pandanus conoideus*) TOWARD GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT) ACTIVITY, TOTAL BILIRUBIN AND INDIRECT BILIRUBIN OF MICE THAT INFECTED BY *Plasmodium berghei*

By

F. Dea Chika Putri

Background Malaria is one of the infectious disease caused by Protozoa of genus *Plasmodium*. *Annual Parasite Incidance* (API) in Bandar Lampung City reaches 0.58. It shows that malaria are threat to Bandar Lampung City public health. Controlling the spread of malaria infection can use natural ingredient such as red fruit (*Pandanus conoideus*) which observed its effectiveness by GGT observe, total bilirubin, and indirect bilirubin. The purpose is to determine the effect of red fruit oil on GGT activity, total bilirubin and indirect bilirubin from mice that infected by *Plasmodium bergei*.

Research method Used was the Post Test Only Control Group Design in September-November 2018. This study subject were 32 Swiss-strain mice infected with *Plasmodium bergei* divided into 8 group. Results of the study were analyzed using univariate tests on GGT and Kruskal Wallis for Indirect Bilirubin and Total Bilirubin.

Results The study shows that activity of the GGT enzyme in 31 trial had GGT value of <3 U/L. In indirect bilirubin the highest value is 0.1 mg/dL from control group with aquades and red fruit oil 0.2 cc, while the total bilirubin highest value is 0.275 mg/dL from aquades group. Furthermore, in bivariate test using Kruskal Wallis the p value for indirect bilirubin was 0.075 and total bilirubin was 0.485. These result shows that there was no significant relationship between red fruit oil and changes in the value of indirect bilirubin or total bilirubin.

Conclusions No significant association was found between the given of red fruit oil with the activity of GGT enzyme, indirect bilirubin, and total bilirubin.

Keywords: Red fruit oil, gamma glutamyl transferase enzyme, indirect bilirubin, total bilirubin, Plasmodium bergei.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*

Oleh
F. Dea Chika Putri

Latar Belakang Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh Protozoa dengan genus *Plasmodium. Annual Parasite Incidance* (API) di Kota Bandar Lampung mencapai 0,58. Hal itu menunjukkan malaria merupakan ancaman bagi kesehatan masyarakat di Kota Bandar Lampung. Dalam mengendalikan penyebaran infeksi malaria dapat menggunakan bahan alam seperti buah merah (*Pandanus conoideus*) yang diamati keefektifannya dengan pengamatan GGT, bilirubin total, dan bilirubin indirek. Tujuannya yaitu mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap aktivitas GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium bergei.*
Metode Penelitian Penelitian menggunakan desain *Post Test Only Control Group Design* pada bulan September-November 2018. Subjek dalam penelitian ini yaitu mencit galur swiss yang diinfeksi *Plasmodium bergei* sebanyak 32 mencit yang terbagi dalam 8 kelompok. Hasil penelitian dianalis menggunakan uji univariat pada GGT dan uji Kruskal Wallis pada bilirubin total dan bilirubin indirek.
Hasil Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas enzim GGT sebanyak 31 percobaan memiliki nilai GGT <3 U/L. Pada bilirubin indirek nilai tertingginya yaitu 0,1 mg/dL pada kelompok kontrol dengan aquades dan kelompok minyak buah merah 0,2 cc, sedangkan pada bilirubin total nilai tertingginya yaitu 0,275 mg/dL pada kelompok aquades. Selanjutnya, pada uji bivariat menggunakan *Kruskal Wallis*, ditemukan nilai *p value* pada bilirubin indirek sebesar 0,075 dan bilirubin total sebesar 0,485. Kedua hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara minyak buah merah dengan perubahan nilai bilirubin indirek maupun bilirubin total.
Simpulan Tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian minyak buah merah dengan aktivitas enzim GGT, bilirubin indirek, dan bilirubin total.

Kata Kunci : Minyak buah merah, enzim gamma glutamyl transferase, bilirubin indirek, bilirubin total, *Plasmodium bergei.*

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodiumberghei*

Oleh
F. DEA CHIKA PUTRI

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk mecapai gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019

Judul Skripsi	:	**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei***
Nama Mahasiswa	:	F. Dea Chika Putri
Nomor Pokok Mahasiswa	:	1518011155
Program Studi	:	Pendidikan Dokter
Fakultas	:	Kedokteran

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Dr. dr. Jhons Fatmiyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes
NIP 19760831 200312 1 003

Dr. dr. T.A Larasati, S.Ked., M.Kes
NIP 19770618 200501 2 012

MENGETAHUI
Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes
NIP 19720628 199702 2 001

Scanned with CamScanner

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

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

Sekretaris : **Dr. dr. T.A Larasati, S.Ked., M.Kes**

Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., SpPK**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes
NIP 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **26 Juli 2019**

Scanned with CamScanner

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

Skripsi dengan judul **"PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH (*Pandanus conoideus*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*"** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut palgiarisme. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 26 Juli 2019
Pembuat Pernyataan

F. Dea Chika Putri

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Lampung Timur pada tanggal 8 maret 1997 sebagai putri pertama dari tiga bersaudara, dari pasangan Bapak F. Budi Purnomo dan Ibu Yuliana Tri Swani.

Penulis menyelesaikan pendidikan di Taman Kanak-kanak di TK Dharma Wanita pada tahun 2001-2003. Kemudian pendidikan dasar di SDN 1 Lampung Timur hingga tahun 2003-2009. Lalu melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMPN 1 Purbolinggo Lampung Timur hingga tahun 2009-2012 dan melanjutkan pendidikan menengah atas di SMA Fransiskus Bandar Lampung hingga tahun 2012-2015.

Pada tahun2015, penulis diterima sebagai mahasiswa Universitas Lampung Fakultas Kedokteran Jurusan Pendidikan Dokter. Selama menjadi mahasiswa penulis aktif pada organisasi LUNAR Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai anggota pada periode kepengurusan 2015/2016.

MOTTO

“Dia memberi kekuatan kepada yang lelah dan menambah semangat kepada yang tiada berdaya”

(Yesaya 40:29)

“ Segala perkara dapat kutanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku”

(Filipi 4:13)

Kupersembahkan karya kecil ini sebagai rasa syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala hikmat dan berkat-Nya

Kepada Ayahanda dan Ibunda tercinta, yang selalu mendoakan setiap langkah perjalananku. Terimakasih atas segala pengorbanan dan kasih sayang yang selalu dicurahkan untukku.

Terimakasih telah memberikanku segala sesuatu yang terbaik.

Terimakasih telah menjadi orangtua terbaik dan semoga Tuhan selalu melindungi dan memberkati, Amin.

SANWACANA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus karena berkat kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH *(Pandanus conoideus)* TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT), BILIRUBIN TOTAL DAN BILIRUBIN INDIREK PADA MENCIT YANG DIINFEKSI *Plasmodium berghei*"

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang tulus kepada pihak yang telah memberikan bimbingan, dukungan, dan bantuan selama proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini. Secara khusus, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Ibu Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes, selaku Pembimbing Utama yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran serta selalu memberikan semangat dan dukungan sehingga skripsi dapat diselesaikan. Terimakasih atas bimbingan, arahan, saran serta masukan yang sangat membantu. Semoga Tuhan selalu menyertai dan membalas kebaikan Beliau.

4. Dr. dr. T.A Larasati, S.Ked., M.Kes, selaku Pembimbing Kedua yang juga telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran serta selalu memberi semangat dan dukungan sehingga skripsi dapat diselesaikan. Terimakasih atas bimbingan, arahan, saran serta masukan yang sangat membantu. Semoga Tuhan selalu menyertai dan membalas kebaikan Beliau.
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK, selaku Pembahas Skripsi penulis yang telah memberikan banyak saran dan nasihat agar penulis menjadi pribadi yang lebih baik serta bersedia meluangkan waktu untuk membina dan memberikan masukan yang baik untuk penulis. Semoga Tuhan menyertai dan membalas kebaikan Beliau.
6. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc selaku pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan dan bimbingan selama 8 semester menjalani perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
7. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang banyak berjasa selama ini.
8. Kedua orang tuaku, Papi dan Mami, F. Budi Purnomo dan Yuliana Tri Swaniyang sangat kusayangi, cintai dan kasihi. Terimakasih telah membesarkanku dengan penuh cinta kasih. Terimakasih atas semua yang telah dilakukan dan dikorbankan untukku. Terimakasih telah menjadi pendoa dalam setiap langkahku. Terimakasih untuk selalu mendukung, memberikan motivasi dan selalu memberikan semangat serta mengajarkanku untuk tidak mudah putus asa dan terimakasih untuk selalu disampingku. Semoga Tuhan Yesus selalu melindungi, memberkati dan mendampingi Papi dan Mami. Amin.

9. Kepada adikku tersayang, Veronica Ailia Chika Purnomo (Alm) dan Andreas Caisar Putra Purnomo yang selalu mendoakan ku, selalu memberikan semangat, menemani dan menjadi *mood booster* disaat sedang sedih. Terimakasih sudah menjadi adik yang *sweet*. Semoga dilancarkan sekolahnya dan semoga tercapai segala cita – citamu dan semoga selalu diberkati, dibimbing dan dilindungi oleh Tuhan Yesus. Amin.
10. Kepada Eyang Uti, Eyang Akung (Alm),Uti dan Akung (Alm). Terimakasih sudah selalu mendoakanku dan terimakasih atas segala wejangan yang diberikan untukku sehingga membuatku semangat selama menjalani kuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Kepada sepupu-sepupuku, Mbak Tirta, Mbak Resti, Mbak Resa, Mbak Nanda, Dek Kevin, Dek Aurel, Mas Ook, Mas Nanda, Mas Tata, Mas Tomi Abang Andre dan terkhusus Mas Yoshua. Untuk Tanteku tersayang, Bulek Eni dan Om Bobi, untuk Bude Tarti dan Pakde Ponco, serta untuk Keponakanku Qirana dan Malerie. Terimakasih atas segala doa, selalu memberikan semangat dan menjadi motivator untukku. Terimakasih juga selalu dengan senang hati mendengarkan keluh kesahku. Semoga Tuhan selalu memberikan perlindungan dan menyertai kalian semua.
12. Kepada seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu-satu namanya, terimakasih telah mendoakan dan memberikan semangat serta wejangan untukku yang menjadi kekuatanku agar dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
13. Kepada sahabat sejak awal bertemu hingga saat ini dan selamanya, amiin, Wenni Mey Kardepa dan Celine Grace Sita. Terimakasih atas segala doa dan

semangat yang diberikan selama ini. Terimakasih selalu setia dalam mendengarkan keluh kesahku meskipun tak memberikan solusi. Terimakasih untuk selalu mau direpotkan dan terimakasih atas segala perhatian dan pengertian yang diberikan. Terimakasih telah menjadi teman yang tulus untukku. Semoga cita – citamu selalu tercapai dan semoga Tuhan Yesus selalu menyertaimu. Amiin.

14. Kepada keluargaku di FK UNILA, Bahesty Cut Nyak Din, Nindya Augesti, Veny Anisya, Celine Grace Sita, Anggun Elidiya, Della Inike Putri,Ria Wahyu Januarti, Annisa Nur Oktavia Bajuri, dan Aldi Setia. Terimakasih sudah berbagi ilmu dan belajar bersama selama 3,5 tahun di FK UNILA. Terimakasih telah berbagi kebahagiaan, mewarnai kehidupan kampusku. Semoga langkah kita selalu dipermudah dan semoga kita sukses selalu. Amin
15. Kepada teman-teman satu perjuangan skripsi, Dianti, Kak Elma, Shifa, Kak Fitria dan Puji. Terimakasih atas segala saran dan dukungannya serta semangat yang diberikan. Semoga sukses kedepannya.
16. Seluruh teman satu angkatan ENDOM15IUM, terimakasih atas segala *moment* yang pernah dilewati bersama – sama. Terimakasih atas kekompakkannya selama ini. Semoga kita kedepan menjadi sejawat dengan tujuan yang sama yaitu menolong keselamatan orang yang membutuhkan. Sukses selalu Endomisium!
17. Semua pihak yang telah berjasa membantu yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga segala bantuan dan bimbingan yang diberikan mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa. Penulis mengetahui skripsi ini jauh dari kesempurnaan, namun semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 26 Juli 2019

Penulis,

F. Dea Chika Putri

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI i

DAFTAR TABEL iii

DAFTAR GAMBAR iv

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 6
1.4 Manfaat Penelitian 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA
2.1 Malaria 7
2.1.1 Etiologi 7
2.1.2 Gejala Klinis 8
2.1.3 Daur Hidup Parasit Malaria 9
2.2 Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk) 11
2.2.1 Klasifikasi Tanaman 11
2.2.2 Deskripsi Tanaman 11
2.2.3 Kandunga Buah Merah 12
2.3 Hepar 14
2.4 Gamma GT 14
2.5 Bilirubin 15
2.6 *Plamodium sp.* 17
2.7 *Plasmodium Berghei* 20
2.7.1 Klasifikasi Plasmodium berghei 21
2.7.2 Siklus Hidup *Plasmodium berghei* 21
2.8 Mencit 23
2.9 Kerangka Teori 25
2.10 Kerangka Konsep 26
2.11 Hipotesis 27

BAB III METODE PENELITIAN
3.1 Desain Penelitian 28
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian 28
3.2.1 Waktu Penelitian 28
3.2.2 Lokasi Penelitian 28
3.3 Subjek Penelitian 29
3.3.1 Populasi 29
3.3.2 Sampel 29
3.3.3 Kriteria Sampel....30
3.4 Identifikasi Variabel....31
3.4.1 Variabel Terikat....31
3.4.2 Variabel Bebas....31
3.4.3 Variabel Pengganggu....31
3.5 Definisi Operasional 32
3.6 Alat dan Bahan Penelitian....33
3.6.1 Bahan Penelitian :....33
3.6.2 Alat Penelitian 33
3.7 Prosedur Penelitian 34
3.7.1 Adaptasi Hewan Coba 34
3.7.2 Pengelompokan Sampel 34
3.7.3 Dosis Minyak Buah Merah dan Klorokuin 34
3.7.4 Penginfeksian Sampel 35
3.7.5 Perlakuan Pada Setiap Mencit 35
3.7.6 Tahap Pengambilan Sampel Darah 36
3.8 Teknik Analisis Data....36
3.9 Etika Penelitian 37
3.10 Diagram Penelitian 38

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN
4.1 Hasil Penelitian 39
4.1.1 Analisis Univariat....39
4.1.2 Analisis Bivariat 41
4.2 Pembahasan Penelitian....43

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN
5.1 Kesimpulan 53
5.2 Saran 53

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

1. Komposisi zat gizi per 100 gram buah merah 13
2. Kandungan senyawa aktif dalam sari buah merah 13
3. Nilai fisiologi mencit 25
4. Definisi operasional variabel 32
5. Pemberian dosis minyak buah merah 36
6. Distribusi data GGT pada subjek penelitian 40
7. Distribusi data bilirubin indirek dan bilirubin total pada subjek penelitian (n = 32) 41
8. Uji normalitas bilirubin indirek dan bilirubin total pada masing-masing kelompok mencit 42
9. Uji normalitas bilirubin indirek dan bilirubin total pada masing-masing kelompok mencit setelah di transformasi 42
10. Uji Kruskal Wallis 43

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

1. Siklus Hidup *Plasmodium* 10
2. Tanaman Buah Merah 12
3. *Plasmodium falciparum* dalam hapusan darah 18
4. *Plasmodium knowlesi* dalam hapusan darah 18
5. *Plasmodium malariae* 19
6. *Plasmodium Ovale* 20
7. Mencit (*Mus musculus*) 24
8. Kerangka Teori 26
9. Kerangka Konsep 26
10. Diagram Alur Penelitian 38

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi dari protozoa genus *Plasmodium sp*. Malaria dapat ditularkan melalui tusukan nyamuk Anopheles betina yang telah terinfeksi oleh *Plasmodium*. Sel darah merah pada tubuh manusia yang terinfeksi akan menjadi tempat hidup dan perkembangbiakan dari *Plasmodium*. Semua usia dapat menderita penyakit malaria baik pada perempuan maupun laki – laki. Gejala yang biasanya timbul pada penyakit malaria seperti demam, sakit kepala, mual atau muntah, menggigil dan berkeringat. Untuk melihat status malaria dapat dilakukan dengan tes laboratorium (Depkes, 2016).

Pada tahun 2013 daerah dengan endemik malaria mencapai 104 negara dan terdapat 3,4 milyar jiwa dengan kategori risiko tinggi malaria. Di berbagai belahan dunia kasus malaria diprediksi mencapai 207 juta dengan kematian 627 ribu jiwa. Negara dengan kejadian penyebaran malaria yang masih tinggi antara lain Afrika, Asia Selatan, Asia Tenggara, Oceania, Amerika Tengah, Haiti, Republik Dominika, Brazil dan negara Amerika Latin yang lain (WHO, 2013).

Pada tahun 2015 untuk keseluruhan provinsi, angka API (*Annual Parasite Incidance*) tertinggi terdapat pada daerah Indonesia bagian timur, sedangkan untuk wilayah di Jakarta dan Bali sudah bebas dari malaria. Provinsi Lampung sendiri merupakan daerah endemis malaria karena sebagian besar pedesaan masih memiliki rawa – rawa, genangan air payau ditepi laut dan tambak – tambak ikan yang tidak terurus sehingga berisiko menyebabkan penyakit malaria (Depkes RI, 2016). Setiap kabupaten atau kota di Provinsi Lampung memiliki nilai API yang berbeda dan untuk keseluruhan nilai API Lampung 0,40. Pesawaran memiliki nilai API tertinggi (6.36) kemudian diikuti Pesisir Barat (3.47) dan Bandar Lampung (0.58). Kejadian malaria tertinggi pada Kabupaten Pesawaran berhubungan dengan tingginya gigitan nyamuk *Anopheles sp.* Menurut Bidang Penelitian dan Pengembangan (Litbang) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia gigitan nyamuk di Kabupaten Pesawaran mencapai 80 gigitan per orang per jam dengan *Man Bitting Rate* sebagai indikator pengukuran (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015).

Manifestasi pada malaria berat cukup banyak, salah satunya pada gastro-intestinal dengan gejala adanya rasa tak enak diperut, flatulensi, mual, muntah, diare dan konstipasi. Gejala – gejalanya dapat semakin memberat yang disebut sindroma *billious remittent fever* yaitu berupa adanya hepatomegali, ikterik (hiperbilirubinemi dan peningkatan enzim pada hati) dan gagal ginjal (Sudoyo, 2014).

Malaria tropika adalah salah satu dari malaria terberat yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* yang dapat mengakibatkan kerusakan organ tubuh

dan merupakan malaria yang mematikan (Johanna, 2008). *Plasmodium falciparum* memiliki kesamaan dengan *Plasmodium berghei* yang dapat mengakibatkan kematian (Guang Sun, 2003).

Terdapat empat spesies malaria yang dapat menginfeksi tikus mencit dari Afrika Tengah dan merupakan penyakit yang menular pada hewan pengerat lainnya, salah satunya adalah *Plasmodium berghei* yang dikirimkan melalui *Anopheles Stephensi* (Sari A, 2012). Infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium* akan menyebabkan komplikasi seperti anemia, malaria serebral, hipoglikemia, edema pulmonal nonkardiak dan gagal ginjal. Malaria dapat menyebabkan komplikasi yang fatal pada organ hati yaitu dapat terjadi hepatitis malaria dengan didapatkan gejala menyerupai hepatitis seperti hepatomegali, ikterik dan penurunan fungsi yang dapat menyebabkan disfungsi hati. Penyakit ini dapat menimbulkan komplikasi yang tidak diikuti tanda – tanda sebelumnya. Malaria yang telah menimbulkan komplikasi merupakan keadaan yang fatal dan digolongkan menjadi malaria berat. Menurut WHO komplikasi malaria salah satunya adalah malaria biliosa atau malaria yang dapat menimbulkan kelainan hati. Pada penelitian mengenai malaria biliosa yang dilakukan di Minahasa dari 836 penderita 15,9% mengalami hepatomegali, 14,9% mengalami hiperbilirubinemia dan 5,7% mengalami peningkatan enzim transaminase. Dari hasil penelitian yang dilakukan di Minahasa dijumpai kadar bilirubin tertinggi adalah 36,4 mg/dL dari hasil pemeriksaan 109 penderita dan bilirubin normal yaitu < 1,2 mg/dL dari hasil pemeriksaan 28 penderita (Sudoyo, 2014).

Patogenesis infeksi *Plasmodium* ini terjadi didalam hati dimana sporozoit akan menyerang sel Kupfer sehingga hati yang terinfeksi parasit akan rusak dan pecah kemudian masuk dalam sirkulasi untuk menyerang eritrosit. Sel hati yang pecah akan menyebabkan peningkatan aktivitas enzim hati, salah satunya adalah enzim Gamma Glutamyl Transferase (GGT) (White, 2003). Eritrosit yang terinfeksi parasit akan mengalami sekuestrasi kemudian akan terjadi obstruksi dari pembuluh darah. Selain mekanisme diatas akan terjadi overproduksi dari sitokin sel endotel dan sel fagosit yang akan mengaktivasi Interleukin-1 (IL-1), radikal bebas dan Tumor Necrosis Factor α (TNF-α) dengan tujuan untuk membunuh parasit didalam tubuh. Sel akan mengalami stress oksidatif akibat dari overproduksi radikal bebas dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berada disekitarnya termasuk sel endotel (Armiyanti, Enggar, & Widjajanto, 2007).

Untuk mengurangi parasitemia pada tubuh penderita sampai saat ini pengobatan yang digunakan dengan OAM (obat anti malaria), namun di berbagai negara OAM sudah resisten sehingga menjadi kesulitan untuk pemberantasan malaria (Cui, 2015). Banyak dari hasil penelitian mengemukakan bahwa antioksidan dapat menjadi pengobatan alternatif untuk malaria, sehingga dapat mengurangi ancaman resistensi pada penyakit tersebut. Buah – buahan sendiri memiliki kadar antioksidan yang tinggi salah satunya adalah buah merah (Tjahjani & Khiong, 2010).

Buah merah merupakan tanaman jenis pandan – pandanan dengan panjang 55 cm, diameter 10 – 15 cm dan berat 2 – 3 kg yang dapat ditemukan di Pulau

Papua. Buah merah mengandung karotenoid dan tokoferol yang dapat berfungsi sebagai antioksidan (Palupi & Martanto, 2009). Dari ulasan yang telah disajikan, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap efek buah merah yang memiliki antioksidan tinggi terhadap aktivitas enzim Gamma Glutamyl Transferase (GGT), bilirubin indirek dan bilirubin total pada tikus yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalah yang diangkat dari penelitian adalah :

1. Apakah terdapat pengaruh minyak buah merah yang dikombinasi dengan antimalaria terhadap aktivitas enzim GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.
2. Apakah terdapat perbedaan rerata bilirubin total dan bilirubin indirek pada setiap mencit yang telah diinfeksi *Plasmodium berghei* kemudian diberikan minyak buah merah dengan dikombinasikan antimalaria.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap aktivitas enzim Gamma Glutamyl Transferase (GGT), bilirubin total dan bilirubin indirek mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh enzim GGT, kadar bilirubin total dan bilirubin indirek pada setiap mencit dengan *Plasmodium berghei* yang diberikan antimalaria dan minyak buah merah
2. Mengetahui perbedaan rerata GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada setiap mencit dengan *Plasmodium berghei* yang diberikan antimalaria dan minyak buah merah.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian yang telah dilakukan diharapkan diperoleh manfaat. Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Bagi penulis, dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai pengaruh minyak buah merah terhadap enzim GGT, bilirubin total dan bilirubin indirekpada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*
2. Bagi institusi pendidikan, dapat menambah bukti ilmiah tentang pengaruh minyak buah merah terhadap enzim GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diharapkan dapat menjadi acuan
3. Bagi masyarakat, dapat menjadi alternatif pengobatan khususnya minyak buah merah selain dengan menggunakan obat anti malaria (OAM).

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

Malaria adalah infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium* yang berada didalam darah dan dapat dikatakan positif jika pemeriksaan mikroskopisnya positif, ditemukan DNA/RNA parasit dengan pemeriksaan PCR, dan ditemukan adanya antigen malaria pada tes cepat. Infeksi malaria bisa berupa komplikasi sistemik yang disebut juga malaria berat dan bisa juga terjadi tanpa adanya komplikasi (Sudoyo, 2014).

2.1.1 Etiologi

Malaria yang disebabkan oleh plasmodium selain dapat menyerang manusia juga dapat menyerang hewan seperti reptil, burung dan mamalia. *Plasmodium* yang telah masuk kedalam tubuh akan menginfeksi eritrosit (sel darah merah) kemudian *Plasmodium* akan berkembang biak secara aseksual di hati dan eritrosit, sedangkan pada tubuh nyamuk anopheles betina terjadi perkembangbiakan secara seksual (Sudoyo, 2014).

Pada manusia sendiri terdapat empat jenis *Plasmodium* yang dapat mengakibatkan malaria. *Plasmodium* yang sering ditemukan yaitu

Plasmodium vivax yang mengakibatkan malaria tertiana dan *Plasmodium falciparum* yang mengakibatkan malaria tropika. Pada daerah Irian Jaya, pulau Timor dan pulau Owi pernah dilaporkan ditemukan *Plasmodium ovale* sedangkan *Plasmodium malariae* pernah ditemukan di Indonesia tapi sangatlah jarang. Pada tahun 2004 ditemukan kasus malaria baru yang dapat menginfeksi manusia disebabkan oleh *Plasmodium knowlesi* yang awalnya hanya dapat infeksi pada monyet ekor panjang (Sudoyo, 2014).

2.1.2 Gejala Klinis

Gejala klinis yang sering ditemukan berupa " Trias Malaria " yaitu :

1. Periode dingin (15 – 60 menit) : penderita mulai menggigil dan memakai selimut atau sarung, bila menggigil sering diikuti dengan badan yang bergetar dan gigi geligi sering terantuk dengan diikuti temperatur yang meningkat
2. Periode panas : pada periode ini didapatkan adanya kenaikan suhu yang menetap selama beberapa jam, nadi cepat, muka merah dan diikuti dengan berkeringat
3. Periode berkeringat : penderita akan berkeringat banyak dan suhu tubuh akan menurun sehingga merasa sembuh.

Pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* lebih sering ditemukan trias malaria dimana dapat ditemukan keadaan menggigil yang berat atau tidak disertai menggigil. Selain gejala yang telah dijelaskan terdapat juga gejala seperti anemia akibat rusaknya eritrosit

oleh parasit dan terjadi pembengkakan limpa (splenomegali) setelah 3 hari terinfeksi (Sudoyo, 2014).

2.1.3 Daur Hidup Parasit Malaria

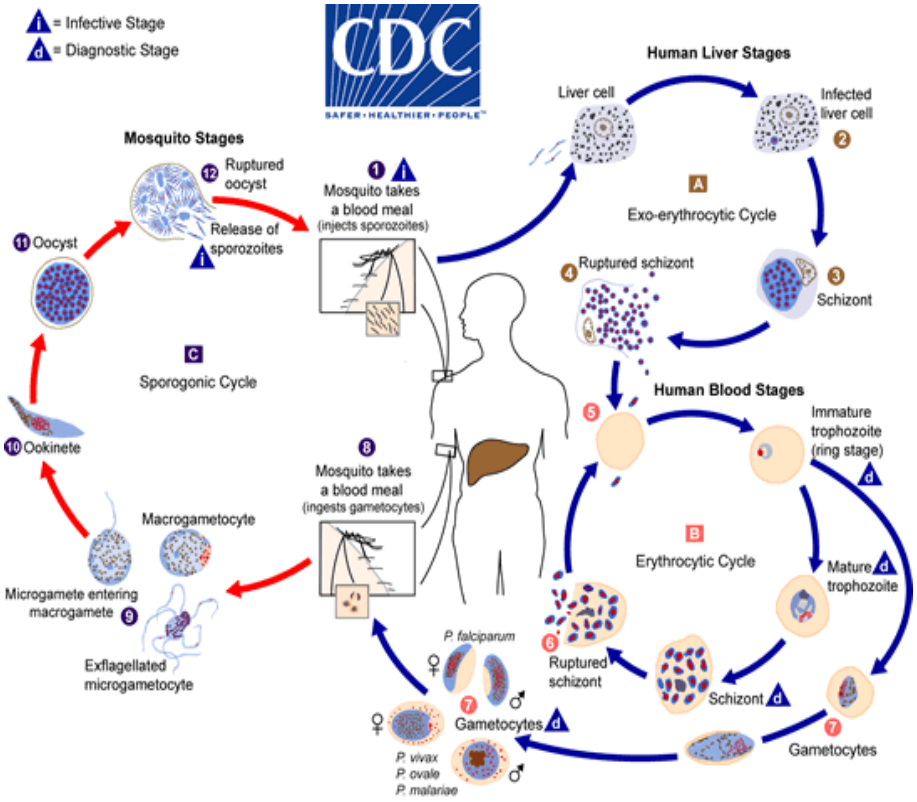
Daur hidup pada *Plasmodium sp.* memiliki dua siklus, saat terjadi pada manusia yaitu siklus skizogoni (aseksual) dan saat terjadi pada nyamuk yaitu siklus sporogoni (seksual) yang terlihat pada gambar 1. Fase aseksual (dalam tubuh manusia) terdiri dari dua fase yaitu fase jaringan (eksoeritrositer) dan fase eritrosit (Safar, 2010).

Fase jaringan (eksoeritrositer) terjadi saat nyamuk *Anopheles* yang telah terinfeksi menghisap darah manusia maka masuklah sporozoit dalam aliran darah manusia kemudian akan masuk kedalam sel hati untuk berkembang biak membentuk skizon yang mengandung 10.000 – 30.000 merozoit, dimana proses tersebut akan terjadi selama kurang lebih 14 hari. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sporozoit ada yang langsung mengalami pertumbuhan namun ada pula yang menetap di hati “tidur” (*dormant*) yang disebut dengan hipnozoid yang dapat menyebabkan relaps (Safar, 2010).

Pada fase eritrosit terbentuklah tropozoid akibat dari merozoid yang menyerang eritrosit kemudian merozoid akan berubah menjadi seksual (gametosit) dimana merozoid akan membentuk jantan atau betina. Prapaten merupakan waktu dimana mulai ditemukan parasit didalam darah tepi, sedangkan masa tunas merupakan waktu dimana masuknya

sporozoid kedalam tubuh hospes hingga menimbulkan gejala demam (Safar, 2010).

Fase seksual (dalam tubuh nyamuk) yaitu dimana nyamuk akan mengigit manusia yang terinfeksi, sehingga darah yang dihisap mengandung parasit dalam bentuk seksual (gametosit) yang akan berkembang dalam lambung nyamuk lalu terjadi pembuahan yang menghasilkan zigot. Zigot akan terus bertumbuh sehingga menjadi ookinet yang mampu menembus lambung nyamuk dan akan berubah menjadi ookista dimana ookista dapat pecah dan akan mengeluarkan ribuan sporozoid yang menyebar keseluruh tubuh nyamuk dan sampai pada kelenjar liur nyamuk yang dapat menular jika mengigit manusia lain (Safar, 2010).



Gambar 1. Siklus Hidup *Plasmodium*(CDC, 2016)

2.2 Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk)

Buah merah (*P. conoideus Lamk*) merupakan buah yang berasal dari Provinsi Papua Indonesia dan Papua Nugini. Buah ini memiliki diameter 10 – 15 cm dengan panjang 68 – 110 cm, berwarna merah dan banyak mengandung minyak. Buah merah memiliki bentuk yang unik dan dinilai sebagai buah eksostis (Rohman, 2012).

2.2.1 Klasifikasi Tanaman

Klasifikasi tanaman buah merah :

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Angiospermae*

Subkelas : *Monocotyledonae*

Ordo : *Pandanales*

Famili : *Pandanaceae*

Genus : *Pandanus*

2.2.2 Deskripsi Tanaman

Tanaman buah merah merupakan jenis tanaman yang memiliki tinggi 16 m yang juga memiliki akar yang kokoh di sebelah bawah. Buah merah memiliki daun yang berbentuk seperti pita dengan ukuran lebarnya 5 – 10 cm dan panjang daun mencapai 150 cm dengan warna daun yang hijau dan terdapat duri dibagian tepi dari daun tersebut (Redaksi Agro Media, 2005). Untuk buahnya sendiri berwarna merah bata ketika masih muda dan akan berubah menjadi merah terang setelah matang dengan memiliki panjang 96 – 102 cm, diameter 15 – 20 cm

dan memiliki berat hingga 7 – 8 kg. Buah merah ini memiliki biji yang unik dimana biji – bijinya yang memiliki panjang 9 – 13 mm dan bagian atas runcing akan membentuk kulit buah yang dapat dilihat pada gambar 2. Untuk membudidayakan tanaman ini biasanya masyarakat menanam dengan melakukan stek batang, akar dan pucuk karena biji pada buah merah ini jarang yang bisa berkecambah (Septyaningsih, 2010).

Gambar 2. Tanaman Buah Merah (Limbongan, 2009)

2.2.3 Kandunga Buah Merah

Kandungan pada buah merah sangatlah banyak manfaatnya untuk mencegah penyakit salah satunya sebagai antioksidan dan antikanker karena buah merah mengandung senyawa aktif tokoferol, dan karoten (Hadad , 2006).

Pada buah merah juga terdapat kalori, energi, kalsium, serat, protein, vitamin B1, vitamin C, energy, protein, lemak, kalsium dll seperti tercantum pada tabel 1 (Hadad , 2006).

Tabel 1. Komposisi Zat Gizi per 100 gram Buah Merah

Komposisi Zat Gizi	Zat Gizi
Energi	394 kalori
Protein	3.300 mg
Lemak	28.100 mg
Serat	20.900 mg
Kalsium	54.000 mg
Fosfor	30 mg
Besi	2,44 mg
Vitamin B1	0,9 mg
Vitamin C	25,7 mg
Nialin	1,8 mg
Air	34,9 mg

Sumber (Hadad, 2006)

Buah merah mengandung karotenoid yang berwarna kuning hingga merah yang terdapat pada tumbuhan dan ditemukan pada hewan dan manusia. Kandungan karotenoid ini sangat penting untuk tumbuhan karena berfungsi untuk membantu klorofil berfotosintesis. Selain itu fungsi lain dari karotenoid yaitu sebagai agen protector. Macam – macam kandungan dari buah merah dan senyawa aktif didalamnya dapat dijelaskan seperti tabel 2 (Hadad , 2006).

Tabel 2. Kandungan Senyawa Aktif dalam Sari Buah Merah

Senyawa Aktif	Kandungan
Total karotenoid	12.000 ppm
Total tokoferol	11.000 ppm
Betakaroten	700 ppm
Alfa-tokoferol	500 ppm
Asam oleat	58%
Asam linoleat	8,8%
Asam linolenat	7,8%
Dekanoat	2,0%

Sumber (Hadad, 2006)

2.3 Hepar

Hepar merupakan organ terbesar yang memiliki berat sekitar 1200 – 1500 gram yang bersatu dengan saluran bilier dan kandung empedu yang dapat ditemukan pada abdomen kuadran kanan atas. Lobulus hati merupakan unit fungsional hati yang mengelilingi vena sentralis bermuara pada vena hepatika kemudian ke vena cava (Rosida, 2016).

Pada dasarnya untuk dapat melihat fungsi hati harus dilakukan dengan tes laboratorium. Tes untuk mengetahui fungsi hati dapat dikelompokan menjadi dua bagian. Tes yang pertama untuk mendiagnosis hasil ekskresi dan sekresi dari hati yaitu jika terdapat penimbunan pigmen empedu yang dapat dijumpai dalam tubuh akan menyebabkan perubahan warna pada jaringan yaitu warna menjadi kuning atau disebut ikterik. Keadaan ini dapat dilihat dengan pemeriksaan kadar bilirubin dalam serum dan urin. Pada tes yang kedua digunakan untuk mendiagnosis fungsi biokimia yang spesifik dengan melihat kadar enzim yang dapat menentukan adanya kerusakan hati. Enzim intraseluler yang dapat ditemukan di organ jantung, hati dan jaringan skalet antara lain Glutamat Oxaloacetat Transminase (GOT), Gamma Glutamyl Transferase (GGT), Glutamat Piruvat Transminase (GPT) dan Laktat Dehidrogenase (LDH) (Price dan Wilson, 2005).

2.4 Gamma GT

Pada saat proses degradasi ekstraseluler glutathione (GSH) salah satu enzim yang bekerja pertama kali adalah Gamma Glutamyl Transferase (GGT). Glutathione sendiri merupakan antioksidan dalam sel mamalia yang memiliki

peranan penting untuk melindungi sel dari oksidan. Enzim GGT banyak diproduksi di organ hepar dan dibawa oleh lipoprotein dan albumin yang berfungsi untuk melihat fungsi hepatobiliaris jika terjadi adanya inflamasi hati, penyakit perlemakan hati dan adanya penggunaan alkohol (Haurissa, 2014).

Faktor – faktor yang dapat mempengaruhi kadar enzim GGT seperti; asupan alkohol, genetika, lemak tubuh, lipid plasma, kadar glukosa, tekanan darah, konsumsi obat – obatan dan kebiasaan merokok. GGT memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi untuk melihat tes fungsi hati dengan nilai normal 0 – 30 U/L yang digunakan sebagai penanda (biomarker) penyebab mortalitas dan resiko kardiovaskular (Haurissa, 2014).

2.5 Bilirubin

Bilirubin merupakan penguraian dari hemoglobin disel darah merah tua dan merupakan produk akhir penguraian hem. Bilirubin diproduksi kemudian diangkat kehati dalam plasma dimana tempat zat terikat erat ke albumin karena tidak dapat larut dalam air. Saat normal bilirubin dapat dikeluarkan dari darah secara efisien oleh hepatosit. Terdapat empat tahapan pemindahan bilirubin dari darah menuju empedu. Tahap pertama adalah penyerapan hepatoselular dimana penyerapan bilirubin oleh hepatosit melalui pembawa (carrier mediated). Proses kedua adalah pengikatan intraselular yaitu bilirubin yang berada dalam hepatosit dipertahankan untuk tetap didalam larutan dengan menggunakan pengikatan sebagai ligan non substrat. Tahap ketiga bilirubin terlebih dahulu dikonjugasikan ke satu atau dua gugus asam

glukuronida oleh UDP-glukuronosiltransferase agar dapat membentuk bilirubin mono-dan diglukuronida. Proses ini harus berlangsung agar ekskresi dari bilirubin dapat menembus membran kanalikuli empedu masuk dalam empedu. Tahap terakhir adalah ekskrasi empedu melalui proses transpor dependen ATP dengan diperantarai protein membran yang *multidrug resistance-associated protein* 2 (MRP2) agar bilirubin mono dan diglukuronida yang diekskresikan dapat menembus membran plasma kanalikulus dalam kanalikulus empedu (Longo DL dan Fauci AS, 2014).

Bilirubin total adalah suatu pemeriksaan laboratorium yang berfungsi untuk dapat melihat fungsi dari hepar dan saluran empedu juga penyakit lain yang masih berhubungan. Jika terjadi kerusakan organ hati dan empedu bilirubin total akan meningkat. Bilirubin langsung adalah sebagian dari bilirubin total yang termetabolisme. Pada keadaan tertentu bilirubin langsung yang rendah dan bilirubin total tinggi menunjukan adanya kerusakan pada hati atau saliran empedu didalam hati. Saat kadar bilirubin tinggi dapat memberikan efek warna pada kotoran, kulit dan mata yang dapat berubah warna menjadi kuning disebut ikterik karena bilirubin sendiri mengandung pewarna (Kosasih, 2008).

Produk pemecahan dari sel darah merah disebut bilirubin dimana pecahan awal dari system RES (*reticuloendothelial system*) yang melepaskan besi dan rantai peptide globin. Pada awalnya bilirubin dari turunan cincin porfirin yang kemudian terbuka menjadi rantai lurus yang dikenal sebagai biliverdin selanjutnya masuk dalam sirkulasi. Pengikatan bilirubin dengan albumin

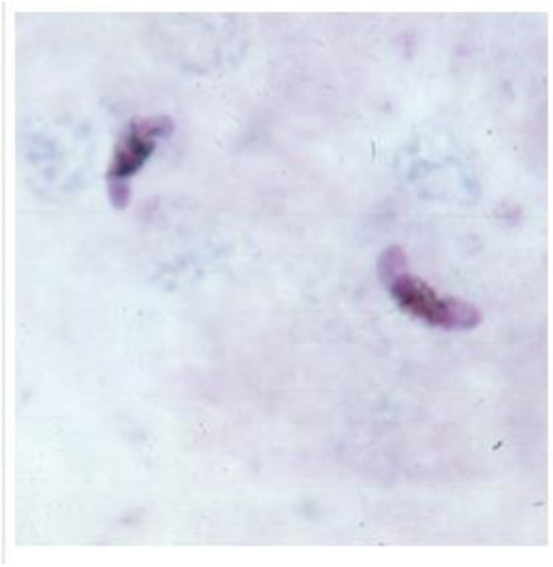
didalam plasma dikenal sebagai bilirubin indirek (Kosasih, E.M, 2008). Setelah sampai dihepar bilirubin indirek masuk kedalam sel dan yang lain berada disirkulasi tubuh melewati jantung. Pada keadaan bebas bilirubin yang telah masuk dalamsel hepar akan berikatan dengan asam glukuronida yang disebut bilirubin terkonjugasi atau bilirubin direk (Sutedjo, 2009).

2.6 *Plamodium sp.*

Terdapat kurang lebih 156 spesies dari *Plasmodium* yang dapat menginfeksi berbagai spesies vertebrata dan terdapat empat dari spesies *Plasmodium* yang sangat berhubungan parasite bagi manusia dikarenakan *Plasmodium* menjadikan manusia sebagai inang perantara yang alami. Berikut merupakan *Plasmodium* yang sangat menginfeksi pada manusia diantaranya (CDC, 2016) :

a. *Plasmodium falciparum*

   Pada fase gametosit *Plasmodium* akan berbentuk seperti bulan sabit dimana makrogametosit sitoplasma berwarna biru dan lebih gelap dapat dilihat pada gambar 3. Pada mikrogametosit sitoplasma berwarna lebih pucat. Makrogametosit memiliki lebih banyak kromatin dan pigmen berwarna merah dan lebih kasar dibandingkan dengan mikrogametosit.



Gambar 3. *Plasmodium falciparum* dalam hapusan darah (CDC, 2016)

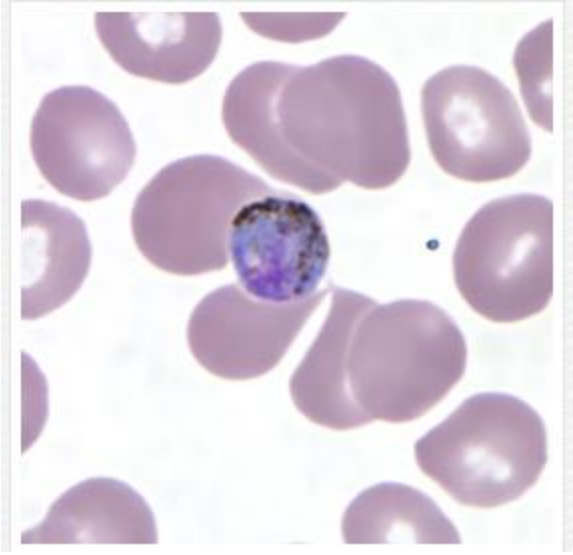
b. *Plasmodium knowlesi*

Plasmodium knowlesi memiliki makrogametosit yang berbentuk bulat dan terdapat sitoplasma yang berwarna biru dengan nukleus eksentrik berwarna merah seperti pada gambar 4. Pada mikrogametosit terdapat sitoplasma berwarna merah muda pucat dan untuk nekleus berwarna merah gelap.

Gambar 4. *Plasmodium knowlesi* dalam hapusan darah (CDC, 2016)

c. *Plasmodium malariae*

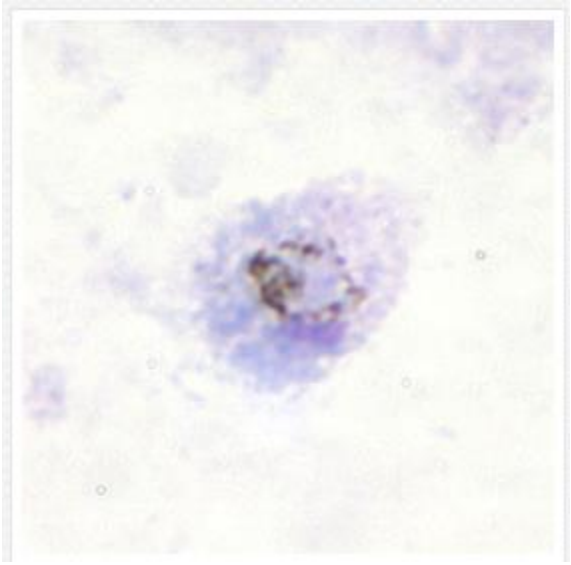
Plasmodium malariae memiliki bentuk lebih padat dan mengisi sel darah merah. Sitoplasma berwarna biru dan kromatinnya berwarna merah muda dan terkadang terdapat pengurangan ukuran dari sel darah merah yang dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. *Plasmodium malariae* (CDC, 2016)

d. *Plasmodium ovale*

Secara umum sulit untuk membedakan *Plasmodium ovale* dengan *Plasmodium vivax* yang biasanya pada *Plasmodium ovale* terdapat pembesaran ukuran dari sel darah merah seperti pada gambar 6. Untuk makrogametosit didapatkan lebih padat mengisi sel darah merah dibandingkan dengan mikrogametosit.



Gambar 6. *Plasmodium Ovale* (CDC, 2016)

2.7 *Plasmodium Berghei*

Menurut Sinden, awal ditemukannya *Plasmodium berghei* dari apusan darah lambung nyamuk *Anopheles duremi* oleh Vincke tahun 1946, selain itu pada tahun 1948 ditemukan juga pada apusan darah *Grammomys sudaster* yang dikumpulkan di Republik Demokrasi Congo. *Plasmodium berghei* merupakan hemoprotozoa yang dapat menyebabkan malaria pada rodensia. *Plasmodium* yang menyerang rodensia memiliki dasar biologi yang sama seperti *Plasmodium* yang menyerang manusia. Pada penelitian malaria falciparum banyak menggunakan *Plasmodium berghei* dengan mencit sebagai host karena terdapat kemiripan aspek biologi yang dimiliki *Plasmodium berghei* pada mencit dan *Plasmodium falciparum* pada manusia setelah dianalisis molekuler (Sinden, 2008).

2.7.1 Klasifikasi Plasmodium berghei

Menurut Levine pada tahun 1995 *Plasmodium berghei* diklasifikasikan menjadi :

Kingdom : Protista

Filum : Protozoa

Subfilum : Apicomplexa

Kelas : Sporozoasida

Subkelas : Coccidiasina

Ordo : Eucoccidiorida

Subordo : Haemospororina

Family : Plasmodiidae

Genus : Plasmodium

Spesies : Plasmodium berghei

2.7.2 Siklus Hidup *Plasmodium berghei*

Pada dasarnya siklus hidup semua parasit malaria sama yaitu mengalami dua fase yaitu dari nyamuk ke manusia atau rodensia dan kembali lagi ke nyamuk. Siklus yang terjadi pada nyamuk Anopheles disebut dengan fase seksual dan yang berlangsung pada tubuh manusia atau rodensia disebut dengan fase aseksual (LUMC, 2011).

Perkembangan secara aseksual dapat terjadi dalam dua tahap yaitu fase pre-eritrosit dan fase eritrosit. Pada fase ini nyamuk yang terinfeksi akan mengigit rodensia dan akan mengeluarkan sporozoid. Sporozoid kemudian akan masuk dan menetap di hati yang sebelumnya bermigrasi

melalui sel inang. Sporozoid didalam hati dapat berkembang dalam waktu yang cukup lama yaitu 47 – 52 jam yang telah melewati fase tropozoid kemudian menjadi skizon dewasa yang didalamnya mengandung sekitar 1500 – 8000 merozoid yang kemudian dapat pecah dan dilepaskan dialiran darah (LUMC, 2011).

Fase yang kedua adalah fase eritrosit pada fase ini terjadi setelah merozoid yang telah lepas menyebar dan menyerang sel darah merah. Dapat dilihat pada retikulosit atau sel darah merah dewasa terdapat *Plasmodium berghei*. Merozoid yang telah menginfeksi eritrosit akan terus berkembang membentuk tropozoid dan selama 16 jam akan menjadi tropozoid akhir melalui terbentuknya ringform. Kemudian akan mulai terbentuk skizon yang mereplikasi DNA dan membelah inti – intinya selama 6 – 8 jam. Skizon dewasa dapat bermigrasi dari sel darah merah ke organ lain seperti paru – paru dan limpa. Kemudian skizon akan pecah dan mengeluarkan merozoid untuk menginfeksi sel darah merah lainnya (LUMC, 2011).

Setelah fase aseksual akan terjadi fase seksual dimana fase ini terjadi perkembangan gametosit dewasa didalam tubuh nyamuk yang awalnya tidak terinfeksi kemudian mengigit manusia atau rodensia yang terinfeksi, kemudian gametosit akan membentuk gamet jantan dan gamet betina. Gamet jantan haploid kemudian akan masuk ke gamet betina haploid kemudian akan terjadi fertilisasi selama 10 menit sampai 1 jam kemudian akan hasilkan zigot (ookinet) bulat berinti satu berubah

menjadi bentuk pisang. Pada bagian dinding tengah usus nyamuk akan menempel ookinet yang dewasa kemudian akan berkembang menjadi ookista yang jika pecah akan mengeluarkan sporozoid haploid yang dapat menyebar dan mengifeksi glandula saliva nyamuk yang dapat menularkan kemanusia atau rodensia lainnya (LUMC, 2011).

2.8 Mencit

Mencit merupakan hewan yang bermanfaat khususnya bagi dunia kesehatan karena mencit dapat digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian penyakit manusia oleh sebab itu mencit harus tersedia dalam jumlah yang besar dengan produktivitas yang baik (Rakhmadi, 2009).

Penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium sekitar 40 – 80% dikarenakan mencit memiliki siklus hidup yang pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat yang tinggi, memiliki sifat anatomi dan fisiologi yang baik seperti pada gambar 7. Mencit digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki sistem pernafasan, sistem reproduksi dan peredaran darah yang mirip dengan manusia (Malole dan Pramono, 1989).

Sebagai hewan untuk model percobaan mencit harus memenuhi beberapa syarat seperti, hewan harus bebas dari kuman patogen karena jika terdapat kuman akan menghambat uji yang akan dilakukan. Selain itu mencit juga mampu memberikan reaksi imunitas yang baik dan memiliki kepekaan terhadap penyakit. Syarat yang terakhir, mencit harus diberikan nutrisi, pemeliharaan dan kesehatan yang baik. Pakan yang diberikan untuk mencit

menggunakan pellet dan jagung yang diimbangi dengan pemberian air minum sebagai media aktivitas metabolik (Malole dan Pramono, 1989).

Gambar 7. Mencit (*Mus musculus*) (Medero, 2008)

Depkes RI tahun 2009 mengklasifikasikan mencit sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodensia

Family : Muridae

Subfamili : Murinae

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus*

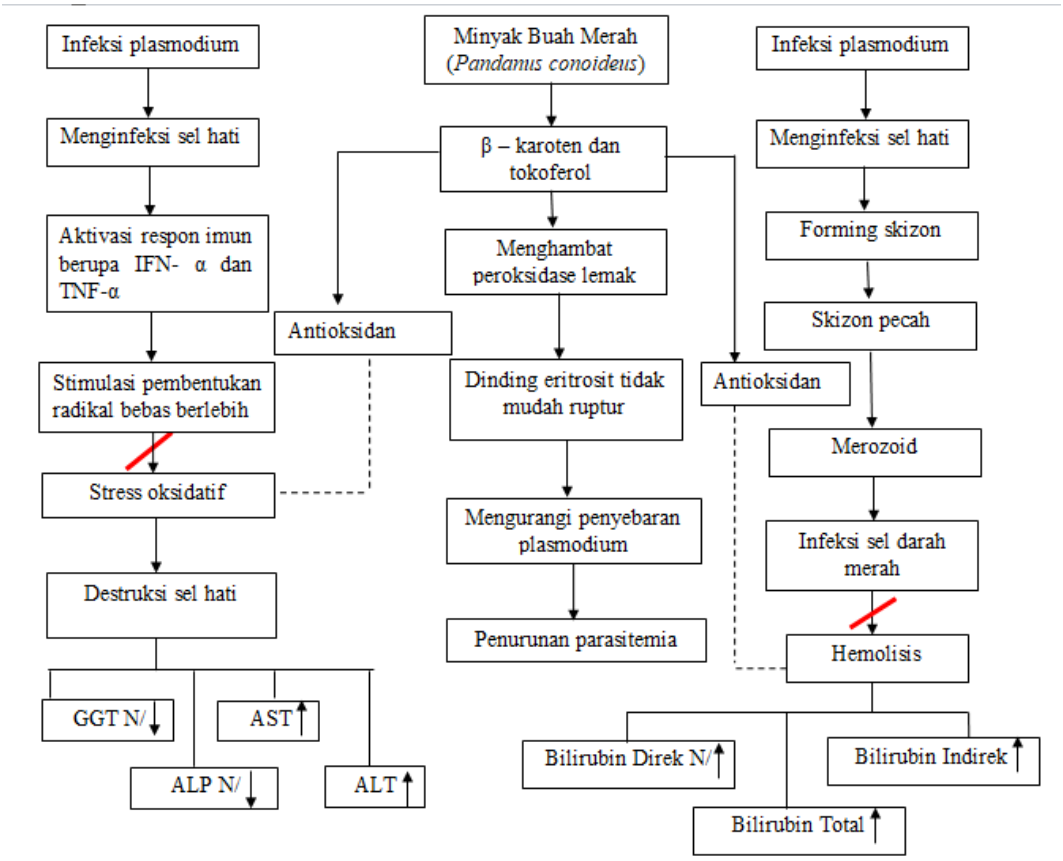
Menurut Malole dan Pramono mencit merupakan hewan pengerat yang memiliki variasi genetik yang besar serta memiliki sifat anatomi dan fisiologi yang baik seperti yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai Fisiologi Mencit

Kriteria	Nilai
Sel darah putih	6 – 15 x 10^3/mm^3
Neutrophil	10 – 40%
Lymphosit	55 – 95%
Eosinophil	0 – 4%
Monosit	0,1 – 3.5%
Basophil	0 – 0,3%

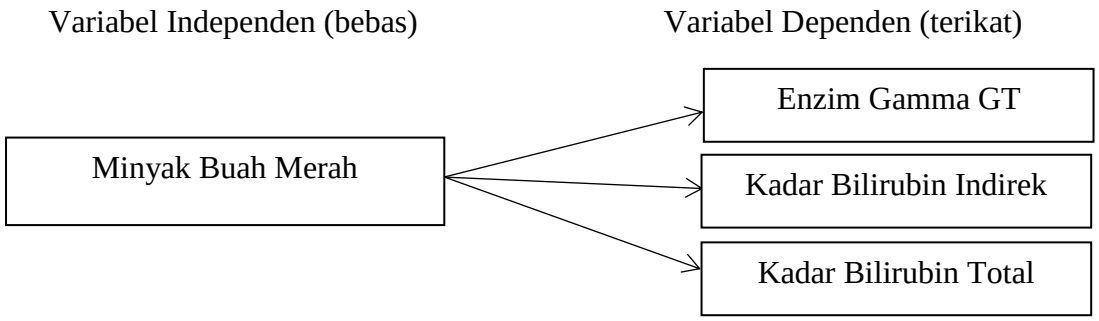
2.9 Kerangka Teori

Penyakit malaria merupakan penyakit yang masih banyak terjadi di Indonesia dan dapat menyebabkan banyak manifestasi klinis yang dapat melibatkan beberapa organ tubuh. Komplikasi malaria salah satunya adalah malaria biliosa yaitu malaria yang dapat menimbulkan kelainan hati dimana terdapat menifestasi klinis seperti hepatomegali, hiperbilirubinemia dan peningkatan enzim transaminase. *Plasmodium sp.* akan menyerang sel Kupfer sehingga akan rusak dan pecah kemudian masuk ke sirkulasi untuk menyerang eritrosit. Pecahnya sel hati akan menyebabkan peningkatan beberapa enzim seperti AST, ALT, ALP dan GGT, namun GGT bukanlah menjadi marker utama pada penyakit malaria. GGT akan meningkat jika terjadi kerusakan pada saluran empedu, salah satunya diakibatkan oleh alkohol. Obat malaria yang digunakan juga beberapa mengalami resisten sehingga diperlukan terapi lain yaitu dengan menggunakan buah merah. Kerangka teori dari penelitian dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Kerangka Teori (Sudoyo, 2014; Palupi A., 2009)

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep

2.11 Hipotesis

Berdasarkan penjabaran diatas didapatkan hipotesis adalah :

Terdapat pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap enzim GGT, dan perbedaan rerata bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei.*

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang dipakai pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *Post Test Only Control Group Design* dimana pada penelitian ini melibatkan kelompok subjek yang diberikan perlakuan eksperimental. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari antimalaria dengan minyak buah merah terhadap aktivitas enzim GGT, kadar bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama 3 bulan, pada bulan September sampai dengan November 2018.

3.2.2 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia oleh superviser yang telah berpengalaman.

3.3 Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, subjek yang digunakan berasal dari populasi mencit galur swiss.

3.3.1 Populasi

Populasi yang akan digunakan dibagi menjadi dua yaitu populasi terget dan populasi terjangkau, dimana populasi target adalah mencit galur swiss umur 10 – 12 minggu dan untuk populasi terjangkau adalah mencit galur swiss yang terinfeksi *Plasmodium berghei.*

3.3.2 Sampel

Rumus yang dipakai untuk melihat besar sampel adalah rumus *Federer*. Didapatkan dari perhitungan rumus sebagai berikut (t-1) (n-1) ≥ 15 dengan nilai t : 8 maka didapatkan hasil:

(t-1) (n-1) ≥ 15

(8-1) (n-1) ≥ 15

7(n-1) ≥ 15

7n $\geq 15+7$

7n ≥ 22

n $\geq 3{,}14$ dibulatkan menjadi 4 ekor mencit

Keterangan :

n : sampel perkelompok perlakuan

t : kelompok perlakuan

Jadi pada penelitian ini menggunakan 4 sampel dengan 8 kelompok percobaan, sehingga dibutuhkan 32 ekor mencit. Untuk mengantisipasi

adanya mencit yang mati saat berlangsungnya penelitian digunakan dengan koreksi

N = n / (1-f)

N = 4 / (1-10%)

N = 4 / (1-0,1)

N = 4 / 0,9

N = 4,44 (dibulatkan menjadi 5)

Keterangan :

N : besar sampel koreksi

n : besar sampel awal

f : perkiraan proporsi dropout sebesar 10%

Jadi penelitian ini menggunakan sampel pada tiap kelompok percobaan adalah 5 ekor. Oleh sebab itu, penelitian terdiri dari 8 kelompok percobaan sehingga didapatkan sampel yang digunakan sebanyak 40 ekor mencit.

3.3.3 Kriteria Sampel

Pada penelitian ini kriteria sampel mencit galur swiss yang akan digunakan adalah :

a. Kriteria inklusi:
    1. Mencit galur swiss dewasa
    2. Mencit Jantan
    3. Umur 8-12 minggu
    4. Berat badan 20-25 gram

5. Kesehatan umum (bergerak aktif, rambut-rambut tidak kusam dan rontok)

b. Kriteria ekslusi:

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

3.4 Identifikasi Variabel

3.4.1 Variabel Terikat

Pada penelitian ini didapatkan variabel terikat atau dependen adalah GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

3.4.2 Variabel Bebas

Pada penelitian ini didapatkan variabel bebas atau independen adalah minyak buah merah.

3.4.3 Variabel Pengganggu

Adapun variabel yang dapat menjadi variabel pengganggu adalah:

a) Faktor lingkungan

b) Kelainan anatomis yang terdapat pada tubuh mencit

c) Sistem imunitas dari tubuh mencit

3.5 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Aktivitas Gamma GT	Gamma GT merupakan enzim yang ditemukan terutama dihati sebagai uji untuk melihat kerusakan fungsi hati	Dengan menggunakan metode Kinetik *IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)*	Fotometer	Kadarnya dalam serum dinyatakan dalam U/L	Rasio
Kadar bilirubin indirek	Bilirubin indirek merupakan bilirubin bebas yang terikat albumin dan sukar larut dalam air, peningkatan kadar bilirubin total menandakan penyakit bilirubinemia	Menggunakan metode *Colorimetri Testc*	Fotometer	Kadarnya dalam serum dinyatakan dalam mg/dL	Numerik
Kadar bilirubin total	Bilirubin total merupakan pengukuran jumlah total bilirubin dalam darah meliputi bilirubin tak terkonjugasi dan terkonjugasi	Menggunakan metode *Colorimetri Testc*	Fotometer	Kadarnya dalam serum dinyatakan dalam mg/dL	Numerik
Kombinasi klorokuin dengan Minyak buah merah	Pemberian terapi Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) yang dikombinasikan dengan kloroquin	Dengan cara pengukuran volume pemberian terapi kombinasi yang menggunakan klorokuin dengan minyak buah merah pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*	Gelas ukur dan pipet tetes	Didapatkan dosis minyak buah merah pada setiap kelompok mencit dengan perlakuan yaitu : 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 (KL) P5 = 0,2 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (KL) P6 = 0,4 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (KL)	Ordinal

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Bahan Penelitian :

Hewan percobaan (mencit swiss)

Minyak buah merah

Plasmodium berghei

Aquades

Klorokuin

Makanan mencit (pellet)

Plasma darah

Ketamine

Vacutainer Edta 3ml tutup ungu

Serum darah mencit

Reagen GGT

Reagen Bilirubin

3.6.2 Alat Penelitian

Kandang hewan coba

Tempat makan hewan coba

Sonde

Spuit 3 cc

Mikropipet

Fotometer

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba pada penelitian ini yaitu mencit yang diadaptasi dengan dimasukan kedalam kandang yang disiapkan di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia, kemudian mencit diberi makan setiap hari dan pembersihan kandang akan dilakukan dalam 2 hari sekali.

3.7.2 Pengelompokan Sampel

Penelitian ini menggunakan 40 mencit dengan membaginya menjadi beberapa kelompok dan 1 mencit cadangan pada tiap kelompok percobaan. Terdapat 7 kelompok dengan satu kelompok kontrol dan setiap kelompok berisi 4 mencit. Jadi pada penelitian digunakan 8 kelompok percobaan dan pembagian kelompok dilakukan secara acak (*simple random sampling*).

3.7.3 Dosis Minyak Buah Merah dan Klorokuin

Pada penelitian ini menggunakan beberapa kelompok percobaan dengan diberikan minyak buah merah yang murni tanpa diperlukan pengolahan tambahan dan pada setiap kelompok diberikan dengan dosis yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya didapatkan tiga dosis yang berbeda yaitu sebanyak 0,1 mL, 0,2 mL dan 0,4 mL yang dapat menurunkan kadar TNF-α pada tikus yang diinfeksi *Plasmodium berghei* akibat adanya radikal bebas (Tjahjani & Khiong, 2010).

Terapi yang digunakan dalam penelitian ini adalah terapi kombinasi antara minyak buah merah dan klorokuin. Pada penelitian sebelumnya dosis klorokuin yang digunakan untuk mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* yaitu 0,05 mg/gr BB.

3.7.4 Penginfeksian Sampel

Pada 8 kelompok mencit yang telah dibagi akan diinfeksi menggunakan *Plasmodium berghei* dengan dosis 1×10^7 karena merupakan dosis yang efektif agar mencit dapat terserang malaria dan hanya membutuhkan waktu sehari untuk dapat menginfeksi (Suwandi, 2009). Penginfeksian dilakukan di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia kemudian mencit yang telah diinfeksi diambil darahnya untuk dapat diinfeksi pada mencit yang lain.

3.7.5 Perlakuan Pada Setiap Mencit

Mencit yang sudah diinfeksi kemudian dibagi kedalam tujuh kelompok dengan satu kelompok kontrol dimana pemilihan sampel dilakukan secara acak. Setiap kelompok mencit yang diinfeksi diberikan perlakuan yang berbeda dengan pemberian minyak buah merah dengan dosis yang berbeda dan akan dikombinasikan dengan klorokuin yang akan dijelaskan dalam tabel 5.

Tabel 5. Pemberian Dosis Minyak Buah Merah

No	Nama Kelompok	Dosis
1	Kelompok kontrol	*Aquades*
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 cc (AM)
6	Kelompok5	0,2 cc (MBM) + 0,05 cc (AM)
7	Kelompok6	0,4 cc (MBM) + 0,05 cc (AM)
8	Kelompok7	0,05 cc (AM)

3.7.6 Tahap Pengambilan Sampel Darah

Pada tahap akhir perlakuan yaitu setelah pemberian minyak buah merah pada hari ke-4 hewan coba mencit kemudian diambil darahnya secara pungsi transkardial dengan jarum suntik dan diambil darah sebanyak 3 ml. Saat melakukan pengambilan darah sampel semua alat dibersihkan terlebih dahulu. Kemudian darah yang telah diambil dimasukan kedalam tabung plain sebanyak 3ml. Setelah dimasukan kedalam tabung sampel disentrifugasi selama 10 menit. Kemudian didapatkan serum yang telah disentrifugasi diambil dengan mikropipet sebanyak 100 µl dan selanjutnya dimasukan kedalam kuvet A. Reagen dimasukan kedalam kuvet A sebanyak 1 ml kemudian didiamkan selama 5 menit agar terjadi reaksi. Buat blanko pada kuvet B dengan hanya diisi reagen. Kemudian masukan kuvet A yang berisi sampel dan kuvet B yang hanya berisi reagen kedalam fotometer dengan panjang gelombang 405 nm (Rafika, 2005).

3.8 Teknik Analisis Data

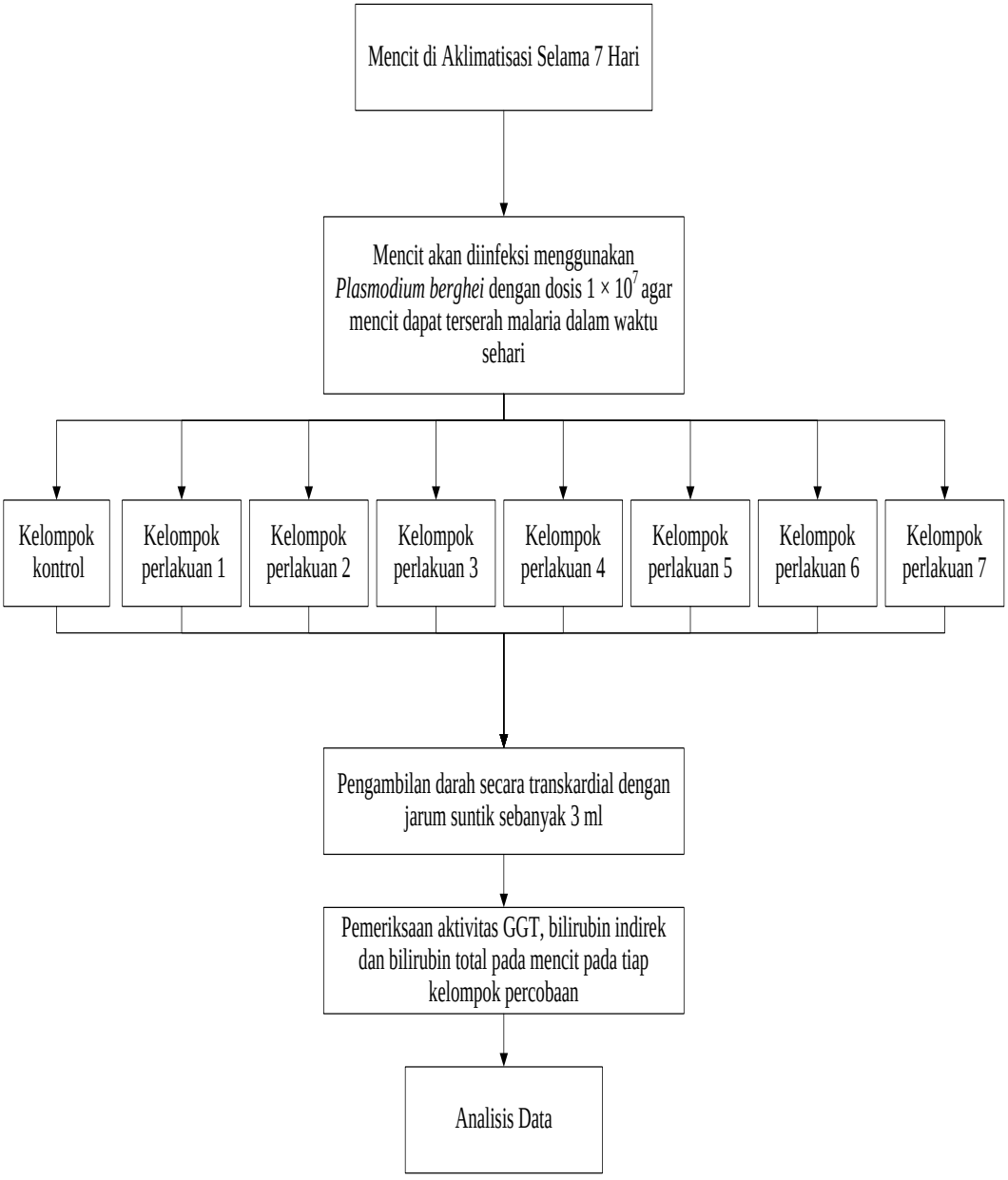
Hasil dari penelitian ini dilakukan uji dengan menggunakan SPSS yang kemudian dilanjutkan dengan uji yang lain yaitu (Dahlan, 2011):

a. Uji yang pertama dengan uji normalitas untuk melihat data dapat tersebar normal atau tidak dengan menggunakan uji *Shapiro – wilk* karena dalam penelitian sampel yang digunakan adalah kurang dari 50 sampel
b. Kemudian untuk homogenitas varian data dapat digunakan homogenitas Levenne karena uji ini dapat melihat data yang homogen atau sebaliknya, kemudian dihasilkan data berupa data numerik dan kategorik
c. Selanjutnya jika didapatkan hasil normal dan homogen pada penelitian ini untuk GGT karena didapatkan hasil kategorik sehingga dilakukan uji SPSS dengan menggunakan uji Deskriptif
d. Pada pengamatan bilirubin total dan bilirubin indirek, dilakukan uji normalitas dan homogenitas, jika didapatkan hasilnya normal dan homogen lanjutkan untuk mengamati uji bivariatnya dengan menggunakan *One-Way* Anova. Namun apabila nilai tidak terdistribusi normal, maka peneliti menggunakan pendekatan non parametrik dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* guna mengetahui pengamatan korelasi antar variabel
e. Jika didapatkan nilai $p<0,05$ pada uji *Kruskal Wallis*, maka dapat dinyatakan data signifikan.

3.9 Etika Penelitian

Pada penelitian ini telah memdapatkan persetujuan oleh tim etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Persetujuan Etik No: 107/UN26.18/PP.05.02.00/2019 tanggal 14 Januari 2019.

3.10 Diagram Penelitian



Gambar 10. Diagram Alur Penelitian

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Tidak terdapat pengaruh enzim GGT, bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* yang diberikan antimalaria dan minyak buah merah
2. Tidak terdapat perbedaan rerata bilirubin total dan bilirubin indirek pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* yang diberikan antimalaria dan minyak buah merah.

5.2 Saran

Berdasarkan pada kesimpulan yang telah dijelaskan oleh penulis diatas, saran yang mungkin dapat dijadikan pertimbangan dan masukan sebagai berikut :

1. Bagi institusi pendidikan hasil penelitian ini dapat menjadi informasi dalam menggali khasiat obat tradisional khususnya minyak buah merah yang memiliki fungsi sebagai terapi alternatif
2. Bagi peneliti selanjutnya yang ingin membuat penelitian serupa peneliti berharap dapat dilanjutkan proyek penelitian baru dengan metode yang berbeda seperti melakukan pengamatan dengan menggunakan buah yang

memiliki kandungan senyawa aktif antiinflamasi sehingga dapat memberikan manfaat yang berarti.

DAFTAR PUSTAKA

Armiyanti Y, Enggar L, Widjajanto E. 2007. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus) Terhadap Stres Oksidatif Sel Endotel yang Dipapar dengan Serum Penderita Malaria Falciparum dan Netrofil Individu Sehat. Jurnal Kedokteran Brawijaya.

Blackburn, S. T.2007. Maternal, Fetal & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences.

Cahyono J, Suharjo B. 2009. Hepatitis A. Yogjakarta: Kanimus.

Center for Disease Control and Prevention. 2016. Malaria. Available at: https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html [Accessed March 8, 2017].

Cui L, et al. 2015. Antimalaria Drug Resistance: Literature Review and Activities and Finding of the ICEMR Network. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene: hal. 57-60

Dahlan MS. 2016. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5. Jakarta: Salemba Medika.

Depkes RI. 2016. INFODATIN. Malaria.

Dinkes. 2015. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung Tahun2015.Dinas Kesehatan Provinsi Lampung

Dufour DR. 2006. Liver disease. In:Carl AB, Edward RA, David EB editors. Clinical chemistry and molecular diagnostics. Fourth ed. Missouri: Elsevier saunders.

Febriyanti R. 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetik. Jurnal Peternakan. Vol 8:25-26

Guang Sun, et al. 2003. Inhibition on Platelet Adherence to Brain Microvasculature Protects against Severe Plasmodium berghei Malaria.

Hadad M, Malik A. 2006. Karakteristik dan Potensial Tanaman Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk) di Papua, Prosiding Seminar Nasional BPTP Jayapura 24 - 25 Juli 2006. Balai Besar Pengkajian dan Pengembangan Teknologi Pertanian: hal. 243-255

Hadi S. 2002. Gastroenterology. Penerbit Alumni, Bandung: hal. 402-420

Hardianti, R. 2014. Efektivitas Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etlingera elatior*) Terhadap Kadar Bilirubin Total, Bilirubin Direk, dan Bilirubin Indirek pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Mengalami Hepatotoksik. Karya Ilmiah Tidak Diterbitkan. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Haluoleo.

Haurissa AE. 2014. Gamma - Glutamyltransferase Sebagai Biomarker Resiko Penyakit Kardiovaskular. CDK - 222. Vol. 41:11

Iwan AS, Ratnawati H. 2009. Pengaruh Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus, Lam*) Terhadap Kadar Bilirubin Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicuss L*.) Yang Diinduksi CCL_4

Johanna P. 2008. Malaria : Treatment and Medication. http://emedicine. medscape .com/article/221134 overview

Kosasih EN. 2008. Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik. Edisi ke-2. Karisma Publising Group. Tanggerang

Lesmana CR, et al. 2017. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Perhimpunan Penelitian Hati Indonesia

Limbongan J, Malik A.2009. Peluang Pengembangan Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk.) di Provinsi Papua. Jurnal Litbang Pertanian 28(4): 138-139

Longo DL, Fauci AS. 2014. Harrison Gastroenterologi & Hepatologi. Jakarta : EGC

LUMC. 2011. Life Cycle of Plasmodium berghei. form: https://www.lumc.nl/org/parasitologie/research/malaria/berghei-model/Morphology-bergheiLM/

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

Medero A. 2008. During the Mouse Lecture and Wet Lab. Tersedia : http://www.uprh.edu/RISE/activities/mouse/files/page11

Mwanza S, et al. 2016. The Return of Chloroquine - Susceptible Plasmodium falciparum Malaria in Zambia. Malaria Journal. 15:584

Osaki K, Shimizu, Y, Yamamoto, T, *et al.* 2015. Improvement of Liver Function by The Administration of Oyster Extract As A Dietary Supplement to Habitual Alcohol Drinkers : A Pilot Study. Experimental and therapeutic Medicine. 10:705-710

Palupi A, Martanto M. 2009. Buah Merah : Potensi dan Manfaatnya Sebagai Antioksidan. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia: 42-8

Price SA, Wilson L. 2012. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. edisi ke-6. Jakarta: EGC

Purnamasari P. 2008. Pengaruh Pemberian Teh Hijau Terhadap Kadar Enzim Gamma Glutamyl Transferase Serum Tikus Wistar Yang Diberi Kloramfenikol. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Rafika I. 2005. Pengaruh Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Kulit Batang Artocarpus champeden Spreng Terhadap Kadar Enzim SGPT dan SGOT Mencit.

Rakhmadi, et al. 2009. Performa Mencit Jantan (Mus Musculus) Umur 28 - 63 Hari pada Alas Kandang Sekam, Pasir dan Zeolit dengan dan Tanpa Sekat Alas. Jurnal Zeolit Indonesia.

Redaksi Agro Media. 2005. Pro dan Kontra Buah Merah Pendapat Pakar dan Praktisi. Jakarta: AgroMedia Pustaka.

Rohman A. 2012. Characterization of red fruit (Pandanus conoideus) Oil. International Food Research Journal.

Rosida A. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin

Safar R. 2010. Parasitologi Kedokteran. Padang: CV yrama widya.

Sari A. 2012. Karakteristik Penderita Malaria Terhadap Kejadian Malaria di Kecamatan Suka Makmur Kabupaten Aceh Besar Tahun 2012. Jurnal Kesehatan Masyarakat.

Septyaningsih D. 2010. Isolasi dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Biji Buah Merah (Pandanus conoideus Lamk.

Simamora D, Fitri EL. 2009. Antioksidan Pada Infeksi Malaria. Jurnal Molluca Medika. 2(1):23-26

Sinden R. 2008. Maintenance of the Plasmodium berghei Life Cycle. London Human Press.

Srikanth BA, Ali NM, Babu SC. 2012. Chloroquine - Resisten Malaria. Journal of Advanced Scientific Research. 3(3):11-14

Subroto A. 2005. PCD (Pandanus Cocos Oil). Penebar Swadaya. Jakarta. Hal:12

Sudoyo A. 2014. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing.

Susanto H. 2005. Vitamin E, Panjang Umur dan Pencegahan Penyakit. Bagian Teknologi Pangan Universitas Jenderal Soedirman. Purwokerto

Sutedjo AY. 2009. Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Penerbit Amara Books. Yogyakarta

Suwandi JF. 2009. Pengaruh Pemberian DSMO Sebagai Pelarut Bahan Uji Pada Uji Aktivitas Antiplasmodium In Vivo Terhadap Pertumbuhan Plasmodium berghei Pada Mencit. Jurnal Sains MIPA

Syamsudin. 2005. Mekanisme Kerja Obat Antimalaria. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. hal. 37-40

Tjahjani S, Khiong K. 2010. Potensi Buah Merah Sebagai Antioksidan dalam Mengatasi Malaria Berghei pada Mencit Strain Balb/C. Maj Kedokt Indon: hal. 572

White J. 2003. Protozoan Infection : Malaria Tropical Disease. China; editor Cook, G.C., Zumla, A.I. Saunders Elsevier

WHO. 2013. World Malaria Report.http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/