

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

2.1.1 Etiologi

Malaria adalah penyakit infeksi menular yang di sebabkan oleh plasmodium, yang selain menginfeksi manusia juga menginfeksi binatang seperti burung, reptil, mamalia. Termasuk genus plasmodium dari famili plasmodidae, ordo Eucoccidiorida, klas Sporozoasida, dan phylum Apicomplexa .

Plasmodium ini pada manusia menginfeksi eritrosit (sel darah merah) dan mengalami pembiakan secara aseksual di jaringan hati dan di eritrosit. Pembukaan seksual terjadi pada tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat empat plasmodium yang menginfeksi manusia, yang sering di jumpai adalah *Plasmodium vivax* yang menyebabkan malaria tertiana dan *Plasmodium falciparum* yang menyebabkan malaria tropika. *Plasmodium malariae* juga pernah terjadi di Indonesia namun sangat jarang. *Plasmodium ovale* pernah di laporkan terjadi di Irian Jaya, pulau Timor dan pulau Owi (utara Irian Jaya). Sejak tahun 2004 telah di laporkan malaria baru dikenal sebagai malaria ke 5 (the fifth malaria) yang disebabkan oleh *Plasmodium knowlesi* yang sebelumnya hanya menginfeksi monyet ekor panjang, namun sekarang dapat pula menginfeksi manusia.⁸

2.1.2 Siklus Hidup *Plasmodium berghei* ANKA (PbA)

Siklus hidup PbA ada 2 fase Perkembangan yaitu:

1. Fase Eksoeritrositer dan Perkembangan Sporozoit

Infeksi bermula saat seekor nyamuk menggigit hospes. Nyamuk akan menginokulasikan sporozoit haploid ke dalam aliran darah.

Sporozoit akan tinggal dalam hepar dan menginvasi hepatosit. Sporozoit yang berada dalam hepatosit dapat kita temukan beberapa menit sampai jam setelah inokulasi. Sporozoit dalam hepatosit ini akan berkembang menjadi skizon matur dalam waktu 47-52 jam. Dalam skizon matur dapat di temukan 1500-8000 merozoit. Setelah skizon matur ruptur, merozoit akan keluar menuju aliran darah untuk menginfeksi eritrosit. Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa PbA memiliki fase hipnozoit.

2. Perkembangan Fase Eritrositer

Merozoit PbA lebih memilih menginvasi retikulosit, namun dapat juga menginvasi eritrosit.






















Dalam eritrosit, merozoit akan berkembang menjadi trophozoit. Hal ini di tandai dengan peningkatan ukuran eritrosit dan sitoplasmanya. Trophozoit mengkonsumsi hemoglobin yang selanjutnya akan diubah menjadi kristal coklat hemoglobin. Kristal coklat hemozin mengakibatkan tampaknya granula pigmen pada sitoplasma. Perkembangan merozoit menjadi sporozoit matur membutuhkan waktu 16 jam. Menuju akhir fase trophozoit, parasit

mengalami pembelahan nukleus. Dengan terjadinya pembelahan parasit menjadi dua, maka parasit memasuki fase skizon. Selama skizogoni, 6-8 jam, parasit akan mengalami pembelahan beberapa kali menjadi 8-24 nukleus.

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

Skizon imatur dan matur kemudian menghilang dalam aliran darah perifer menuju kapiler organ dalam bentuk sequester. Setelah skizon ruptur, merozoit yang bebas akan menginfeksi eritrosit kembali sehingga meningkatkan derajat parasitemia.

Perkembangan PbA dalam tikus percobaan biasanya asinkron. Fase perkembangan parasit yang berbeda biasa di temukan dalam satu waktu pengamatan.⁹

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 2.1 Morfologi *Plasmodium berghei* ANKA dengan mikroskop

Sumber :Leiden Malaria Research Group. Morphology of *Plasmodium berghei*.¹⁰

2.1.3 Respon Imun Terhadap Malaria

Respon imun malaria yang di bahas pada tinjauan pustaka ini ada 2, yaitu pada manusia dan hewan

1. Respon imun pada manusia

Imunitas terhadap malaria sangat kompleks, melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik spesifik maupun non-spesifik, imunitas humoral maupun selular, yang timbul secara alami maupun didapat akibat infeksi atau vaksinasi. Imunitas spesifik timbulnya lambat. Imunitas hanya bersifat jangka pendek dan barangkali tidak ada imunitas yang permanen atau sempurna.

Bentuk imunitas terhadap malaria dapat di bedakan atas :

1. Imunitas alamiah non-imunologis

Berupa kelainan kelainan genetik polimorfisme yang di kaitkan dengan resistensi terhadap malaria. Misalnya : hemoglobin S (sickle cell trait), hemoglobin C, Hemoglobin E, thalassemia A/B, defisiensi glukosa-6 phospat dehidrogenase (G6PD), ovalositosis heriditer, golongan darah *Duffy* negative yang kebal terhadap infeksi *P.vivax*, individu dengan *human leucocyte antigen* (HLA) tertentu, misal HLA Bw 53 lebih rentan terhadap malaria dan melindungi terhadap malaria berat.

2. Imunitas didapat non spesifik (*non-adaptive/innate*)

Sporozoit yang masuk akan cepat merangsang respon imun non-spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit yang menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, secara langsung menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), dan membunuh parasit (sitotoksik)

3. Imunitas di dapat spesifik

Tanggapan sistem imun terhadap infeksi malaria mempunyai sifat spesifik, *strain* spesifik, dan stage spesifik. Imunitas terhadap stadium siklus hidup parasit (*stage spesific*), dibagi menjadi :

Imunitas pada stadium eksoeritrositer :

Eksoeritrositer ekstrahepatik (stadium sporozoit), respon imun pada stadium ini adalah melalui antibodi yang menghambat masuknya sporozoit ke hepatosit, dan antibodi yang dapat membunuh sporozoit melalui opsoniasi. Contoh : sirkumsporozoid protein (*circumsporozoid protein/CSP*), *sporozoid theronin and aspragin rich protein* (STARP), *sporozoid and liver antigen* (SALSA), *plasmodium falciparum sporozoite surface protein-2* (SSP-2/Trombospodin-related anonymous protein = TRAP)

Eksoeritrositer intrahepatik, respon imun pada stadium ini adalah melalui: Limfosit T sitotoksik CD8+, antigen/antibodi pada stadium hepatosit: *Liver stage antigen-1* (LSA-1), LSA-2, LSA-3.

Imunitas pada stadium aseksual eritrositer berupa :

Antibodi yang mengaglutinasi merozoit, antibodi yang menghambat sitoadherens, antibodi yang menghambat pelepasan atau menetralkan toksin-toksin parasit.

Seperti : Antigen dan antibodi pada stadium merozoit / *Merozoit surface antigen/ protein 1*(MSA/MSP-1), MSA-2, MSA-3, *Apical membrane Antigen* (AMA-1), *Eritrocyte Binding Antigen-175* (EBA-175), *Rhoptry Associated Protein-1* (RAP-1), *Glutamine Rich protein* (GLURP)

Antigen dan antibodi pada stadium aseksual eritrositer : Pf-155/*Ring Eritrocyte Surface Antigen* (RESA), *Serine Repeat Antigen* (SERA), *Histidine Rich protein-2* (HRP-2), *P.falciparum Eritrocyte Membrane Protein-1* / Pf-EMP-1, Pf-EMP-2, *Mature Parasite Infective Eritrocyte Surface Antigen* (MESA), Pf-EMP-3, *Heat Shock Protein-70* (HSP-70)

Imunitas pada stadium seksual berupa :

Antibodi yang membunuh gametosit, antibodi yang menghambat fertilisasi, antibodi yang menghambat transformasi zigot menjadi ookinet, antigen/antibodi pada stadium seksual prefertilisasi : Pf-230

(*Transmission blocking antibody*), Pf-48/45, Pf-7/25, Pf-16, Pf-320, dan antigen/antibodi pada stadium seksual post fertilisasi, misal : Pf-25, Pf-28

Pembuatan vaksin yang banyak di tujukan pada stadium sporozoit, terutama dengan menggunakan epitop tertentu dari sirkumsporozoid. Respon imun spesifik ini diatur dan/atau dilaksanakan langsung oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral.⁸

2. Respon imun pada hewan

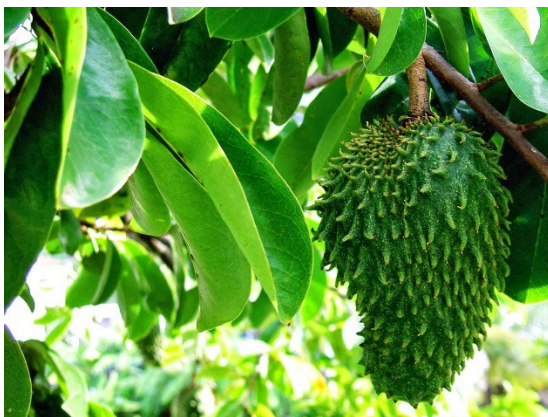
Respon kekebalan parasit stadium aseksual di mulai dengan penyajian antigen makrofag, yang kemudian di kenal sebagai T helper (Th). Berdasarkan jenis sitokin, sel Th ini di bagi menjadi subset Th-1 (sitokin yang dihasilkan $INF-\gamma$ dan $TNF-\alpha$) dan subset Th-2 (sitokin yang di hasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Mekanisme kerja sel Th meliputi membantu produksi antibodi dan mengaktifkan fungsi fagosit-fagosit lainnya. Sedang peran efektor langsung untuk fagositosis dilakukan oleh sel sitotoksik.

Sel T sebagai pengatur yang mengaktifkan sel T sitotoksik, makrofag, fagosit lain melalui subset Th-1. Subset Th-1 melalui sekresi $INF-\gamma$ dan $TNF-\alpha$ akan mengaktifkan imunitas seluler yang di lakukan oleh makrofag, monosit, leukosit. Fagosit-fagosit ini menghasilkan

radikal bebas seperti nitrit oxide (NO) yang akan menghambat pertumbuhan dan degenerasi parasit. Produksi NO di pengaruhi oleh kadar TNF- α , IL-10, dan faktor parasit. IL-10 mensupresi produksi NO. TNF- α menyebabkan pelepasan NO dan produksinya di pengaruhi strain parasit.

Terjadi keseimbangan antara TNF- α dengan NO, sebab inhibisi sintesa NO dapat mengakibatkan peningkatan TNF sirkulasi yang tinggi. Peningkatan TNF akan menimbulkan gejala klinis.¹¹ Sel Th1 lebih berperan pada infeksi awal, sedangkan sel Th2 lebih dominan pada infeksi kronis.¹²

1.2 Daun Sirsak (*Annona muricata*)



Gambar 2.2 Daun sirsak (*Annona muricata*)

Sumber : hariansehat.com¹³

2.2.1 Taksonomi

Sirsak merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah tropis Amerika, namun telah menyebar banyak di Indonesia, terutama di Pulau Jawa . Annona

muricata juga di kenal dengan nama sirsak, *soursoup*, *graviola*, *guanabana*, dan *throny custard apple*.

Klasifikasi tumbuhan *Annona muricata* adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Division : Angiosperma
Class : Magnoliopsida
Ordo : Magnoliae
Family : Annonaceae
Genus : *Annona*
Species : *Annona muricata*

2.2.2 Morfologi

Tumbuhan sirsak merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun yang tingginya dapat mencapai 5-6 meter. Daun sirsak dengan warna hijau muda memiliki panjang 6-18cm, lebar 3-7cm dengan permukaan daunnya halus dan mengkilat di bagian atas dibanding di bagian bawahnya. Bentuknya elips dan memiliki bau tajam menyengat dengan tangkaid daun pendek sekitar 3-10mm.⁴

2.2.3 Komposisi Senyawa dan Efek Biologis

Beberapa kandungan kimia telah diisolasi dari tanaman sirsak. Kandungan fitokimia yang di dapatkan pada daun sirsak adalah alkaloid (*reticulon*, *cochlorin*, dan *anomuric*), *flavonoid*, *acetoginin*, *steroid*, *terpenin*, minyak esensial, *saponin*, *tannin*.

Daun sirsak saat ini tengah menjadi banyak perhatian untuk di teliti aktivitas biologinya sebagai immunomodulator berbagai macam penyakit walaupun bukan terhadap malaria, walaupun secara tradisional telah digunakan sebagai pengobatan malaria.

Penelitian menggunakan ekstrak etanol daun sirsak dosis 25-100mg/kgBB secara oral selama 2 minggu menunjukkan adanya peningkatan jumlah CD4 dan CD8 timus mencit, yang mengindikasikan bahwa terdapat senyawa yang memiliki sifat immunostimulan. Diduga senyawa tersebut adalah *flavonoid* yang memiliki sifat mitogenik. Penelitian lain yang menunjukkan aktifitas hipoglikemik dan antioksidan ekstrak air daun sirsak dengan meningkatkan NO, ROS, dan MDA serta menurunkan gula darah dan profil lipid.

Penelitian ekstrak etanol daun sirsak pada mencit untuk mengetahui efek antiinflamasi, antinosisseptik, dan antiulserogenik menunjukkan pada dosis 100-300mg/kgBB mempunyai efek antiinflamasi. Dosis 100mg/kgBB secara signifikan menekan efek IL-1 β dan TNF α pada jaringan arthritis secara lokal. Dosis 100-300mg/kgBB juga menunjukkan efek antinosisseptik dengan menghambat induksi acetic acid. Dosis 30mg/kgBB memiliki efek antiulseratif dengan menurunkan pembentukan lesi pada tikus yang telah diinduksi etanol.

Kandungan *Annonaceus acetoginin* pada daun sirsak selain memiliki efek anti kanker ternyata juga memiliki efek antiplasmodial. Penelitian yang dilakukan dengan pemberian berbagai macam ekstrak *Annona muricata* secara *in vitro* pada *P.falciparum* menunjukkan potensi *acetoginin* sebagai antiplasmodial. *Annonaceus acetoginin* adalah metabolit yang diisolasi dari tanaman keluarga *Annonaceae* yang memiliki karakter berupa rantai panjang asam lemak yang diakhiri oleh subunit γ -laktone dengan cincin *tetrahydrofuran* (THF).

Penelitian menunjukkan bahwa *Annonaceus acetoginin* memiliki potensi sitotoksitas sebagai antitumor, insektisida, fungisida, antiparasit, bakterisidal. Target aksi dari *acetoginin* adalah menghambat kompleks-1 (NADH : enzyme ubiquinone oxireductase) pada sistem transport elektron di dalam mitokondria. Akibatnya adalah reduksi respiratory di hambat sehingga sintesis ATP terganggu. *P.falciparum* diketahui meningkatkan DP/ATP melalui *adenylate translocase* (AdT) di dalam mitokondria. Selain itu *acetoginin* juga dapat menghambat enzim antiplasmodial lainnya yaitu cysteine protease.

Secara *in vitro* telah di buktikan bahwa senyawa *flavonoid* yang terkandung pada beberapa tanaman memiliki efek antiplasmodial. Senyawa *flavonoid* yang terkandung dalam ekstrak daun sirsak dari golongan *flavonol* merupakan ko-pigmen yang tersebar luas di bagian daun. *Flavonoid* berpotensi sebagai imunostimulan karena mampu meningkatkan produksi IL-12 yang terlibat dalam aktivasi dan proliferasi sel T. Senyawa-senyawa *flavonol* glikosida merupakan glikoprotein asal tanaman yang bersifat mutagenik. Mitogen adalah substansi yang meninduksi mitosis sel. Mitogen akan menginduksi timosit untuk

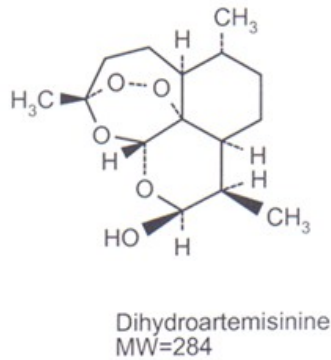
meningkatkan transkripsi INF- γ dan TGF- β . Hal ini akan meningkatkan ekspresi reseptor sel T yang matang. Senyawa mitogen akan meningkatkan ekspresi mRNA IL-12 dalam waktu 4 jam dan mencapai puncaknya setelah 2 jam. Selanjutnya IL-12 akan menstimulasi proliferasi sel T. Mekanisme kerja CD4 salah satunya adalah dengan aktifasi beberapa sitokin yang mampu memfasilitasi peningkatan efek fagositosis makrofag, perkembangan dan pematangan sel CD8. Sitokin-sitokin tersebut adalah INF- γ , IL-12, IL-4, dan IL-5. Pada penelitian menggunakan ekstrak *Morus mesozyga* (*Moraceae*) dan ekstrak *Erythrina* (*Leguminoceae*) yang mengandung flavonoid dan diuji efek antiplasmodialnya secara *in vitro* terhadap *P.falciparum*, di dapatkan adanya aktifitas antiplasmodial dengan menghambat *cyclin dependen protein kinase*.⁴

2.3 Artemisinin-based Combination Therapy (ACT)

ACT adalah kombinasi turunan artemisinin dengan antimalarial yang bekerja lebih lambat dan mempunyai aksi yang berbeda.¹⁴

Macam macam jenis ACT

1. Artemeter + Lumefantrine
2. Artesunate + Amodiaquine
3. Artesunate + Mefloquine
4. Dihydroartemisinin + Piperaquine
5. Artesunate + Sulfadoxine – Pyrimethamine (SP)¹⁴

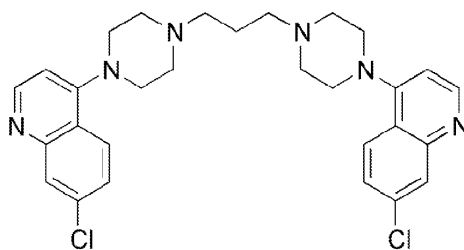


Gambar 2.3 Struktur Kimia Dihydroartemisinin

Sumber : A.T.Chemical Supplier. Dihydroartemisinin (DHA)¹⁵

Dihydroartemisinin adalah metabolit aktif dari artesunate dan artemeter. Mekanisme kerja dari dihydroartemisinin tidak diketahui tetapi terlibat dalam pengurangan jembatan peroksida.¹⁶

Piperaquin



Gambar 2.4 Struktur Kimia Piperaquin

Sumber : Google . New drug combinations for the treatment of Malaria¹⁶

Piperaquine juga efektif melawan parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin. Pada resisten klorokuin mutasi pada gen yang

mengkode protein trans membran parasit vakuola makanan sehingga tidak dapat tercapai aksi kerja. Protein membran parasit yang bermutasi diduga diduga tidak dapat mempertebal struktur bisquinoline.

Dihydroartemisinin – Piperaquin (DHP) mudah diabsorpsi dari saluran pencernaan dengan konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 1 sampai 3 jam untuk dihydroartemisinin dan 3-6 jam untuk piperaquine. Piperaquine didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh dengan lebih dari 99% terikat pada protein plasma. Dihydroartemisinin memiliki volume distribusi yang lebih kecil sampai 93% terikat pada protein plasma. Eliminasi dihydroartemisinin jauh lebih cepat dari pada piperaquin (dihydroartemisinin paruh waktu sekitar satu jam, piperaquine 2-4 minggu). Edisi sebelumnya dari merekomendasikan dosis oral 2-10mg/bb dihydroartemisinin dan 16-26mg/kg piperaquin diberikan setiap 3 hari. ¹⁴

2.4 *Plasmodium berghei* ANKA

2.4.1 Taksonomi

Taksonomi *Plasmodium berghei* adalah sebagai berikut :

Regnum : Animalia Sub

Regnum : Protozoa

Filum : Sporozoa

Kelas : Sporozoea

Sub Kelas : Coccidea

Super Ordo : Eucoccidea

Ordo : Haemosporida

Famili : Haemosporidae

Genus : Plasmodium

Spesies : *Plasmodium berghei*

2.4.2 *Plasmodium berghei* Sebagai Model Penelitian Malaria

Plasmodium berghei ANKA adalah hemoprotozoa yang menyebabkan penyakit malaria pada rodensia, terutama rodensia kecil. Dasar biologi Plasmodium yang menyerang rodensia sama dengan Plasmodium yang menyerang manusia seperti siklus hidup maupun morfologinya, genetik dan pengaturan genomnya, fungsi dan struktur pada kandidat vaksin antigen target sama.¹⁷

Seperti parasit malaria pada manusia, PbA ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* betina dan dapat menginfeksi hepar setelah masuk pembuluh darah akibat gigitan nyamuk betina. Setelah mengalami multiplikasi dan perkembangan (beberapa hari), parasit meninggalkan hepar dan menginvasi eritrosit. Multiplikasi

parasit di darah menyebabkan keadaan patologis seperti anemia dan merusak organ-organ penting dalam tubuh host, seperti paru-paru, hepar, dan lien.³

PbA banyak digunakan pada penelitian malaria falciparum, hubungan host-parasit, pengembangan vaksin malaria dan pengembangan obat dengan menggunakan mencit sebagai host. Hal tersebut didasarkan pada kemiripan aspek biologi dari PbA pada mencit dan *Plasmodium falciparum* pada manusia setelah dianalisis secara molekuler. Infeksi PbA pada rodensia juga menggambarkan adanya fenomena sekuestrasi P-RBC di kapiler organ dalam, misalnya limpa, paru dan hepar sehingga terjadi komplikasi pada organ dalam tersebut yang mana serupa dengan mekanisme cytho adherence dan rosetting pada infeksi *Plasmodium falciparum* pada manusia.¹⁸

Pada berbagai strain mencit yang diinfeksi dengan PbA terjadi kematian dalam 1-3 minggu dan banyak mencit yang menunjukkan gejala komplikasi serebal.¹⁹

Sampel *Plasmodium berghei* ANKA didapatkan dari Laboratorium Parasitologi UGM . Darah diambil setelah parasitemi mencapai 30-40% (10^7 parasit/ml) dan digunakan sebagai inokulum.²⁰

2.5 Mencit Swiss (*Mus musculus*)



Gambar 2.5 Mencit *Swiss*

Sumber : Rodent Center . Hewan Laboratorium²¹

Klasifikasi mencit Swiss berdasarkan taksonomi adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Family : Muridae

Sub Family : Murinae

Genus : Mus

Species : *Mus musculus*

Banyaknya kasus malaria berat yang terjadi di Indonesia dan masih sering terjadi komplikasi berat serta di temukannya kasus resisten terhadap obat anti malaria, pengembangan obat dan vaksin menggunakan hewan rodent sebagai hewan coba. Hal ini dikarenakan mencit merupakan hewan coba yang mudah di

tangani, mudah di pelihara dan banyak keturunannya. Untuk mengetahui starin mencit yang baik di gunakan pada inokulasi PbA telah di lakukan penelitian dan hasilnya adalah mencit *Swiss*, mencit Balb/C dan mncit C3H dapat di gunakan sebagai model, namun mencit swiss paling baik, karena :

1. Cukup sensitif terhadap infeksi parasit
2. Dapat hidup lebih lama dari strain lain, yaitu 14 hari, tanpa di beri pengobatan
3. Lebih mudah di ternakan

Mencit yang telah diinfeksi PbA biasanya hanya dapat bertahan 1-3 minggu setelah diinokulasi dan beberapa menunjukkan gejala malaria serebral. Mencit akan menjadi lemah, lesu dan bulu berdiri serta kehilangan nafsu makan dan minum, sehingga kekurangan cairan tubuh, hal ini terlihat dari penurunan berat badan. Setelah seminggu rata-rata berat mencit mengalami fluktuatif, tetapi setelah hari ke-11 hingga menjelang kematian, berat badan mengalami penurunan.⁴

2.6 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

1. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat memperpanjang lama hidup (survival rate) pada mencit Swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss kontrol yang tidak diberi pengobatan apapun.
2. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat memperpanjang lama hidup (survival rate) pada mencit Swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss yang diberi terapi ACT tunggal.
3. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) + ACT dapat memperpanjang lama hidup (survival rate) pada mencit swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss yang diberi terapi ACT tunggal.
4. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat menurunkan jumlah parasitemi pada mencit Swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss kontrol yang tidak diberi pengobatan apapun.
5. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat menurunkan jumlah parasitemi pada mencit Swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss yang diberi terapi ACT tunggal.
6. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) + ACT dapat menurunkan jumlah parasitemi pada mencit swiss yang di inokulasi PbA dibanding dengan mencit swiss yang diberi terapi ACT tunggal.

