



**PENGARUH KOMBINASI *ANNONA MURICATA* DENGAN
ARTEMISININ-BASED COMBINATION THERAPY (ACT)
TERHADAP PERSENTASE LIMFOBLAS LIMPA DAN
PARASITEMIA MENCIT YANG TERINFEKSI MALARIA
(Studi Infeksi *Plasmodium berghei* ANKA pada Mencit Swiss)**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**DWI FATIMAH SARI
22010112110186**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2016**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH KOMBINASI *ANNONA MURICATA* DENGAN
ARTEMISININ-BASED COMBINATION THERAPY (ACT)
TERHADAP PERSENTASE LIMFOBLAS LIMPA DAN PARASITEMIA
MENCIT YANG TERINFEKSI MALARIA
(Studi Infeksi *Plasmodium berghei ANKA* pada Mencit *Swiss*)**

Disusun oleh

DWI FATIMAH SARI
22010112110186

Telah disetujui

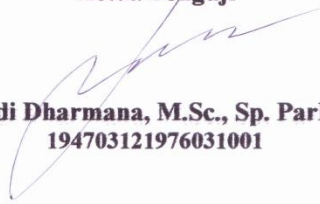
Semarang, 20 Juni 2016

Pembimbing



Dr. dr. RA Kisdjamiatun RMD, M.Sc.
196401301990032001

Ketua Penguji



Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc., Sp. ParK., Ph.D.
194703121976031001

Penguji



dr. Rr. Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med.
198104212008122002

Mengetahui,
a.n. Dekan
Sekretaris Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Farah Hendaraningrum, Sp.Rad(K)
197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Dwi Fatimah Sari
NIM : 22010112110186
Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Kombinasi *Annona muricata* dengan *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) terhadap Persentase Limfoblas Limpa dan Parasitemia Mencit yang Terinfeksi Malaria

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri, tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 20 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,


Dwi Fatimah Sari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Saya menyadari sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M. Sc. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc., Sp. ParK., Ph.D. selaku ketua penguji dan dr. Rr. Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med. selaku penguji.
5. dr. Ariosta selaku dosen patologi klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membimbing dalam pembacaan preparat limfoblas.
6. Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu dalam pemeliharaan dan perawatan mencit.
7. Laboratorium CEBIOR (Centre of Biomedical Research) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu dalam menjalankan penelitian ini.
8. Orang tua beserta keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.

9. Para sahabat yang selalu memberikan dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 20 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.2.1 Rumusan Masalah Umum	3
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5

1.5 Orisinalitas	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 <i>Annona muricata</i>	7
2.1.1 Kandungan Ekstrak	7
2.1.2 <i>Annona muricata</i> sebagai Antiplasmodium.....	7
2.1.3 <i>Annona muricata</i> sebagai Antioksidan	8
2.1.4 Penggunaan di Masyarakat	9
2.2 <i>Artemisinin-based Combination Therapy (ACT)</i>	9
2.2.1 <i>Dihydroartemisinin- Piperaquine (DHP)</i>	11
2.3 Pemilihan Mencit <i>Swiss</i> dalam Penelitian	12
2.4 <i>Plasmodium berghei ANKA</i>	13
2.4.1 Taksonomi <i>Plasmodium berghei ANKA</i>	13
2.4.2 Siklus Hidup PbA	13
2.5 Limfoblas Limpa Mencit	15
2.5.1 Peranan Limpa pada Malaria	15
2.5.2 Limfoblas Limpa Mencit	15
2.6 Kerangka Teori	18
2.7 Kerangka Konsep	19
2.8 Hipotesis	19
2.8.1 Hipotesis Umum	19
2.8.2 Hipotesis Khusus	19
BAB III METODE PENELITIAN	21
3.1 Ruang Lingkup.....	21

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	21
3.3.1 Jenis Penelitian	21
3.3.2 Rancangan Penelitian	22
3.4 Populasi dan Sampel	23
3.4.1 Populasi Target	23
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	23
3.4.3 Sampel	23
3.4.3.1 Kriteria Inklusi	23
3.4.4 Cara <i>Sampling</i>	24
3.4.5 Besar Sampel	24
3.5 Variabel Penelitian	24
3.5.1 Variabel Bebas	24
3.5.2 Variabel Terikat	24
3.6 Definisi Operasional	25
3.7 Cara Pengumpulan Data	26
3.7.1 Bahan dan Alat pada Persiapan dan Perlakuan	26
3.7.1.1 Bahan	26
3.7.1.2 Alat	26
3.7.2 Bahan dan Alat pada Proses Isolasi Splenosit dan Pengukuran Persentase Limfoblas	27
3.7.2.1 Bahan	27
3.7.2.2 Alat	27

3.7.3 Bahan dan Alat pada Proses Preparat Darah dan	
Perhitungan Parasitemia	28
3.7.3.1 Bahan	28
3.7.3.2 Alat	28
3.7.4 Jenis Data	28
3.7.5 Cara Kerja	28
3.7.5.1 Persiapan ACT (DHP) dan <i>A.muricata</i>	28
3.7.5.2 Perlakuan	30
3.7.5.3 Prosedur Isolasi Splenosit	32
3.7.5.4 Prosedur Pemeriksaan Persentase Limfoblas	33
3.7.5.5 Proses Membuat Preparat Darah dan Perhitungan	
Parasitemia	33
3.8 Alur Penelitian	35
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	36
3.9.1 Pengolahan Data	36
3.9.1.1 <i>Cleaning</i>	36
3.9.1.2 <i>Editing</i>	36
3.9.1.3 <i>Coding</i>	36
3.9.1.4 <i>Entry</i>	37
3.9.2 Analisis Data	37
3.9.3 Etika Penelitian	37
BAB IV HASIL PENELITIAN	38
4.1 Analisis Sampel	38

4.2 Analisis Deskriptif	42
4.3 Analisis Inferensial	44
4.4 Persentase Parasitemia	46
BAB V PEMBAHASAN	49
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	52
6.1 Kesimpulan	52
6.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1 Orisinalitas	5
3.2 Definisi Operasional	25
3.3 Penskoran Berdasarkan Kelompok	36
4.4 Persentase Limfoblas	41
4.5 Analisis Deskriptif	42
4.6 Hasil Pengujian Normalitas	44
4.7 Hasil Uji Homogen dan ANOVA	45
4.8 Hasil Uji <i>Post Hoc</i>	45
4.9 Pengujian Normalitas Persentase Parasitemia	46
4.10 Uji Statistik <i>Kruskal Wallis</i>	47
4.11 <i>Mann Whitney</i> Persentase Parasitemia	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Kerangka Teori	18
2.2 Kerangka Konsep	19
3.3 Rancangan Penelitian	22
3.4 Alur Penelitian	35
4.5 Foto Preparat Kelompok K	39
4.6 Foto Preparat Kelompok P1	39
4.7 Foto Preparat Kelompok P2	40
4.8 Foto Preparat Kelompok P3	40
4.9 Grafik Histogram	43
4.10 <i>Box Plot</i>	43

DAFTAR SINGKATAN

AAQ	: Artesunate – Amodiaquine
ACT	: Artemisinin-based Combination Therapy
AL	: Arthemether – Lumefantrine
AMA1	: Apical Membrane Antigen 1
AN	: Artemisinin – Napthoquine
APC	: Antigen Presenting Cell
ASM	: Artesunate- Mefloquine
AS+SP	: Artesunate- Sulfadoxine-Pyrimethamine
Ca	: Calsium
CD	: Cluster of Differentiation
CMF-HBSS	: Calsium and Magnesium free Hank's Balanced Salt Solution
CXCL	: Chemokine Ligand
DCM	: Dicloro Metana
DHP	: Dihydroartemisinin – Piperaquine
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
FDC	: Fixed Dose Combination
H ₂ O	: Hydrogen Dioksida
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
KGB	: Kelenjar Getah Bening
MAEBL	: Merozoite Apical Erythrocyte Binding- Ligand
MDBK	: Madin-Darby Bovine Kidney
MeOH	: Methyl Hydroxide

Mg	: <i>Magnesium</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MS	: <i>Malaria Serebral</i>
MSP-1	: <i>Merozoite Surface Protein-1</i>
MSP4/5	: <i>Merozoite Surface Protein 4/5</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NKT	: <i>Natural Killer T</i>
NO	: <i>Nitrite Oxide</i>
PbA	: <i>Plasmodium berghei ANKA</i>
RhopH3	: <i>Rhoptry Histone 3</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RPMI	: <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SD	: <i>Sel Dendritik</i>
SP	: <i>Sulfadoxine – Pymetamin</i>
STAT4	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 4</i>
SUB2	: <i>Subtilisin- like Protease 2</i>
Th	: <i>T helper</i>
Treg	: <i>Regulatory T cell</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Jadwal Penelitian	59
2. Penghitungan Persentase Parasitemia	60
3. Perubahan Berat Mencit	62
4. Penghitungan Inokulum	63
5. Penghitungan Dosis <i>A.muricata</i>	65
6. Penghitungan Dosis DHP.....	68
7. Foto Kegiatan Penelitian	69
8. Hasil Output SPSS 16	71
9. Surat – Surat	87
10. Biodata Mahasiswa	97

ABSTRAK

Latar Belakang: Terapi kombinasi dibutuhkan untuk melindungi obat antimalaria saat ini dan yang akan datang. Ada pendapat bahwa pengelolaan malaria serebral memerlukan terapi adjuvant. Belum diketahui efektivitas *A.muricata* sebagai adjuvant dari ACT yang dinilai dari persentase limfoblas limpa mencit *Swiss* yang diinokulasi PbA.

Tujuan: Membuktikan pengaruh kombinasi *A.muricata* dengan ACT terhadap persentase limfoblas limpa yang terinfeksi malaria.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium murni dengan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel 20 ekor mencit *Swiss* dengan kriteria tertentu, dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok K diberi air. Kelompok P1 diberi *A.muricata* 3.12 mg/KgBB/hari untuk pencegahan dan 6.24 mg/KgBB/hari untuk pengobatan. Kelompok P2 diberi ACT 0.546 mg/KgBB/hari. Kelompok P3 diberi *A.muricata* 3.12 mg/KgBB/hari untuk pencegahan dan 6.24 mg/KgBB/hari untuk pengobatan dan ACT 0.546 mg/KgBB/hari. Hari ke-21 diambil darah ekor untuk mengukur parasitemia dan diterminasi untuk isolasi splenosit untuk mengukur persentase limfoblas limpa. Uji statistik menggunakan uji One-Way ANOVA dan uji Post-Hoc untuk limfoblas limpa serta uji Kruskal Wallis dan uji Mann Whitney untuk persentase parasitemia.

Hasil: Rata - rata persentase limfoblas limpa kelompok K (26.7%), P1 (17.38%), P2 (11.142%), P3 (7.546%). Perbedaan yang signifikan terdapat pada kelompok K-P1 ($p=0.007$), K-P2 ($p=0.000$), K-P3 ($p=0.000$), P1-P3 ($p=0.005$). Kelompok P1-P2 ($p=0.056$) dan P2-P3 ($p=0.253$) tidak ada perbedaan. Persentase parasitemia terdapat perbedaan antara kelompok K-P2 ($p=0.009$), K-P3 ($p=0.009$), P1-P2 ($p=0.009$), P1-P3 ($p=0.009$). Tidak terdapat perbedaan persentase parasitemia antara kelompok K-P1 ($p=0.465$) dan P2-P3 ($p=0.209$).

Simpulan: Pengaruh kombinasi *A.muricata* dengan ACT terhadap persentase limfoblas limpa yang terinfeksi malaria tidak bermakna.

Kata kunci: *A.muricata*, ACT, limfoblas limpa, PbA.

ABSTRACT

Background: *Combination therapy is needed to protect antimalarial drugs at the time and in the future. There is an opinion stating that management of cerebral malaria needs adjuvant therapy. The efectivity of A.muricata as an adjuvant in cerebral malaria assessed from the percentage of splenic lymphoblast of Swiss mice inoculated with PbA is unknown.*

Aim: *Proving the effect of the combination of A.muricata and ACT towards the percentage of splenic lymphoblast infected by malaria.*

Method: *Pure laboratory experimental with Post Test Only Control Group Design. Samples which consist of 20 Swiss mice with certain criteria, were divided into 4 groups. K group were given water. P1 group were given A.muricata 3.12 mg/KgBB/day for prevention and 6.24 mg/KgBB/day for treatment. P2 group were given ACT 0.546 mg/KgBB/day. P3 group were given A.muricata 3.12 mg/KgBB/day for prevention and 6.24 mg/KgBB/day for treatment and ACT 0.546 mg/KgBB/day. On day 21, blood tail was taken to measure the percentage of parasitaemia and was terminated for splenocytes isolation to measure the percentage of splenic lymphoblast. Statistical tests used in the research are One – Way ANOVA test and Post-Hoc test for splenic lymphoblast and Kruskal Wallis test and Mann Whitney test for the percentage of parasitaemia.*

Result: *The Average percentage of splenic lymphoblast K group are (26.7%), P1 (17.38%), P2 (11.142%), P3 (7.546%). Significant differences are found in groups K – P1 ($p=0.007$), K – P2 ($p=0.000$), K – P3 ($p=0.000$), P1 – P3 ($p=0.005$). Groups P1 – P2 ($p=0.056$) and P2 – P3 ($p= 0.253$) have no differences. There are significant differences of the percentage of parasitaemia among groups K – P2 ($p=0.009$), K – P3 ($p=0.009$), P1 – P2 ($p=0.009$), P1 – P3 ($p=0.009$). There are no differences of the percentage of parasitaemia between groups K – P1($p=0.465$) and P2 – P3 ($p=0.209$).*

Conclusion: *The effect of the combination of A.muricata and ACT on the percentage of splenic lymphoblast infected by malaria is meaningless.*

Keywords: *A.muricata, ACT, splenic lymphoblast, PbA.*