



**PENGARUH *ANNONA MURICATA*
TERHADAP SEBUKAN LEUKOSIT OTAK
MENCIT MALARIA YANG DITERAPI *ARTEMISININ-BASED
COMBINATION THERAPY (ACT)*
(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**

**HANI NUR RAHMAWATI PURWANTO
22010113130191**

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH *ANNONA MURICATA*
TERHADAP SEBUKAN LEUKOSIT OTAK
MENCIT MALARI YANG DITERAPI *ARTEMISININ-BASED
COMBINATION THERAPY (ACT)*
(Studi Infeksi *Plasmodium berghei* ANKA pada Mencit Swiss)**

Disusun oleh

HANI NUR RAHMAWATI PURWANTO
22010113130191

Telah disetujui

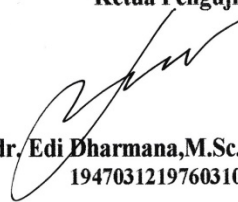
Semarang, 13 Oktober 2016

Pembimbing I



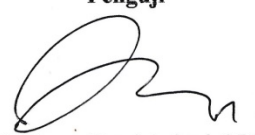
Dr. dr. RA Kisdjamiatun RMD, M.Sc.
196401301990032001

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, SpRad(K)
197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Hani Nur Rahmawati Purwanto
NIM : 22010113130191
Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh *Annona muricata* Terhadap Sebaran
Leukosit Otak Mencit Malaria yang Diterapi
Artemisinin-based Combination Therapy (ACT)
(Studi Infeksi *Plasmodium berghei* ANKA pada
Mencit Swiss)

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, 17 Februari 2016
Yang membuat pernyataan,



Hani Nur Rahmawati P.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul: Pengaruh *Annona muricata* Terhadap Sebukan Leukosit Otak Mencit Malaria yang Diterapi *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) (Studi Infeksi *Plasmodium berghei* ANKA pada Mencit Swiss). Karya tulis ilmiah ini dapat selesai karena adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka dari itu penulis ingin mengucapakan banyak terimakasih terhadap :

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ini dengan baik dan lancar.
3. Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan saran dan kritikan kepada penulis selama dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
4. Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc. Sp.ParK. Ph.D selaku ketua penguji dalam sidang laporan hasil karya tulis ilmiah atas saran dan kritiknya.
5. dr. RR. Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med selaku dosen penguji atas saran dan kritiknya selama dalam ujian seminar hasil karya tulis ilmiah ini.
6. dr. RR. Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med selaku dosen penguji atas saran dan kritiknya selama dalam ujian seminar hasil karya tulis ilmiah ini.

7. Orangtua beserta keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
8. Teman-teman satu kelompok KTI (Restu dan Dwi), serta sahabat-sahabat saya yang telah bersama sama menempuh pendidikan di S1 FK UNDIP
9. Serta semua pihak yang telah banyak membantu dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi banyak orang. Dalam penyusunan karya tulis ini, penulis menyadari masih begitu banyak kekurangan dari segi materi maupun dalam penulisan, maka dari itu penulis berharap mendapat kritikan yang dapat membangun demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.

Semarang, 13 Oktober 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Masalah Penelitian	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Orisinalitas	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Malaria	8
2.1.1 Malaria Serebral	8
2.1.2 Peran Sebukan Leukosit Otak pada Malaria Serebral.....	9

2.2 Plasmodium <i>berghei</i> ANKA dan Eksperimental Malaria Serebral	10
2.3 Artemisinin Based – Combination therapy	11
2.3.1 Dihidroartemisinin – Piperaquine (DHP)	12
2.4 <i>Annona Muricata</i>	13
2.4.1 Deskripsi <i>Annona Muricata</i>	13
2.4.2 Kandungan <i>Annona Muricata</i>	14
2.4.3 <i>Annona Muricata</i> sebagai Anti Plasmodial	14
2.4.4 <i>Annona Muricata</i> sebagai Anti Oksidan dan Immunomodulator	14
2.4.5 <i>Annona Muricata</i> sebagai Anti-Inflamasi	15
2.5 Kerangka Teori.....	16
2.6 Kerangka Konsep	17
2.7 Hipotesis.....	17
BAB III METODE PENELITIAN	18
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	18
3.4 Populasi dan Sampel	19
3.4.1 Populasi Target	19
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	20
3.4.3 Sampel	20
3.4.3.1 Kriteria Inklusi	20
3.4.4 Cara Sampling	20
3.4.5 Besar Sampel	20

3.5 Variabel Penelitian	21
3.5.1 Variabel Bebas	21
3.5.2 Variabel Tergantung	21
3.6 Definisi Operasional	21
3.7 Cara Pengumpulan Data	22
3.7.1 Bahan	22
3.7.2 Alat	22
3.7.3 Jenis Data	22
3.7.4 Cara Kerja	23
3.7.4.1 Persiapan ACT (DHP) dan <i>A.muricata</i>	23
3.7.4.2 Perlakuan	23
3.7.4.3 Isolasi Organ Otak	25
3.8 Alur Penelitian	26
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	27
3.9.1 Pengolahan Data	27
3.9.2 Analisis Data	27
3.9.3 Etika Penelitian	27
BAB IV HASIL	28
4.1 Analisis Sampel Penelitian.....	28
4.2 Analisis Deskriptif	30
4.3 Analisis Interferensial	31
4.4 Persentase Parasitemia	32
BAB V PEMBAHASAN	35

5.1 Pembahasan Hasil Penelitian	35
5.2 Keterbatasan.....	38
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	39
6.1 Simpulan	39
6.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1.Orisinalitas	5
Tabel 2.Taksonomi <i>A.muricata</i>	13
Tabel 3.Definisi Operasional	21
Tabel 4.Analisis Deskriptif	30
Tabel 5.Hasil Uji <i>Chi-square</i>	31
Tabel 6. Hasil Uji <i>Chi-square</i>	32
Tabel 7. Hasil Uji Normalitas Persentase Parasitemia	32
Tabel 8. Uji Statistik <i>Kruskal-Wallis</i>	33
Tabel 9. Uji <i>Mann Whitney</i> Persentase Parasitemia	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori.....	16
Gambar 2. Kerangka Konsep	17
Gambar 3. Skema Rancangan Penelitian	19
Gambar 4. Alur Penelitian	26
Gambar 5. Foto Preparat Kelompok K	28
Gambar 6. Foto Preparat Kelompok P1	29
Gambar 7. Foto Preparat Kelompok P2	29
Gambar 8. Foto Preparat Kelompok P3	30
Gambar 9. <i>Box Plot</i>	34

DAFTAR SINGKATAN

AAG	: α 1-acid glycoprotein
ACT	: <i>Artemisinin-based Combination Therapy</i>
AME	: <i>Annona Muricata</i> Ekstrak
<i>A.muricata</i>	: <i>Annona Muricata</i>
AS+ MQ	: <i>Artesunate – meflokuin</i>
BSL	: <i>Brain-sequestered Leukocytes</i>
Ca	: Calcium
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
Cu	: Cuprum
CXCL	: <i>Chemokine Ligand</i>
CXCR	: <i>Chemokine Receptor</i>
CYP	: Cytochrome
DHP	: Dihydroartemisinin – Piperaquine
EMS	: Experimental Malaria Serebral
EP	: Eritrosit berparasit
Fe	: <i>Iron</i>
Flt3	: <i>Fms Related Tyrosine Kinase 3</i>
HBEC	: <i>Human brain endothelial cell</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
K	: Kalium
Mg	: Magnesium

MS	: Malaria Serebral
Na	: Natrium
NK	: Natural Killer
PbA	: Plasmodium <i>berghei</i> ANKA
Pf-EMP-1	: <i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1</i>
P-RBC	: <i>Parasitized red blood cells</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
Th	: <i>T-helper</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
WHO	: World Health Organization

ABSTRAK

Latar Belakang: Malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Beberapa wacana penggunaan terapi adjuvant sebagai pendamping obat anti malaria standard (ACT) diperlukan untuk memperbaiki disfungsi vaskuler pada malaria. Bukti bahwa ekstrak daun *A.muricata* dapat menurunkan sebaran sel leukosit otak mencit *swiss* yang diinokulasi PbA belum ada dan perlu diteliti.

Tujuan: Membuktikan pengaruh pemberian *Annona Muricata* terhadap sebaran leukosit otak mencit malaria yang diterapi *Artemisinin Based Combination therapy*

Metode: Penelitian ini adalah penelitian *Experimental* dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 20 ekor mencit *swiss* yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok K diberi air. Kelompok P1 diberi *A.muricata* 3,12 mg/KgBB/hari sebagai dosis pencegahan dan 6,24 mg/KgBB/hari sebagai dosis pengobatan. Kelompok P2 diberi ACT 0.546 mg/KgBB/hari. Kelompok P3 diberi *A.muricata* 3,12 mg/KgBB/hari sebagai dosis pencegahan dan 6,24 mg/KgBB/hari sebagai dosis pengobatan dan ACT 0,546 mg/KgBB/hari. Perlakuan selama 14 hari diakhiri dengan terminasi mencit dan isolasi organ otak untuk sediaan histopatologi dan koleksi darah untuk pengamatan tingkat parasitemia. Uji statistik menggunakan uji *Chi-square* untuk leukosit otak serta menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann Whitney* untuk persentase parasitemia.

Hasil: Uji *Chi-square* limfosit otak didapatkan hasil tidak bermakna $p>0,05$ dan syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi. Penggabungan dilakukan pada kelompok 1 dan 2 kemudian diuji kembali menggunakan *Chi-square* didapatkan hasil tidak bermakna $p>0,05$ namun syarat uji *Chi-square* terpenuhi. Parasitemia didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K-P2 ($p=0,008$), K-P3 ($p=0,009$), P1-P2 ($p=0,008$), P1-P3 ($p=0,009$) maupun P2-P3 ($p=0,011$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K-P1 ($p=0,249$).

Simpulan: Pengaruh pemberian *A.muricata* maupun *A.muricata* dengan ACT terhadap leukosit otak mencit *swiss* yang diinfeksi PbA didapatkan tidak bermakna.

Kata kunci: *Annona muricata*, ACT, Leukosit Otak, Limfosit, PbA, Malaria.

ABSTRACT

Background: Malaria remains a public health problem in Indonesia. There are some discourse of using adjuvant therapy as a companion to the standard anti-malarial drug (ACT) is needed to repair vascular dysfunction. Evidence shows that *A.muricata* leaf extract can lower brain leukocyte infiltration of swiss mice inoculated PbA is not yet exist and need to be investigated.

Objective: To Prove the effect of *Annona muricata* toward brain leukocyte infiltration of malaria mice that treated with Artemisinin Based Combination Therapy

Methods: This study was an experimental study with Post Test Only Control Group design. There are 20 swiss mice that divided into 4 groups. K group were given water. P1 group were given *A.muricata* 3,12 mg/KgBB/day for prevention dose and 6,24 mg/KgBB/day for treatment dose. P2 group were given ACT 0,546 mg/KgBB/day. P3 group were given *A.muricata* 3,12 mg/KgBB/day for prevention dose and 6,24 mg/KgBB/day for treatment dose and ACT 0,546 mg/KgBB/day. Treatment for 14 days ending with the termination of the mice brain and organ isolation for histopathologic preparation and collection of blood for observation level parasitemia. Statistical tests used in the research are Chi-square for leukocyte brain, Kruskal-Wallis and Mann Whitney test for parasitemia.

Result: Chi-square test of brain lymphocyte showed no significant differences with $p > 0,05$ and the requirement was not fulfilled. Merger of table 1 and table 2 is done then tested again using Chi-square and the result show no significant differences with $p > 0,05$ but the requirement is fulfilled. Parasitemia obtained significant differences between groups K-P2 ($p=0,008$), K-P3 ($p=0,009$), P1-P2 ($p=0,008$), P1-P3 ($p=0,009$) and P2-P3 ($p=0,011$). There is no significant differences between groups K-P1 ($p=0,249$).

Conclusion: The effect of *A.muricata* or the combination of *A.muricata* with ACT toward brain leukocyte infiltration of swiss mice infected with PbA is meaningless.

Keywords: *Annona muricata*, ACT, Brain Leukocyte, Lymphocyte, PbA, Malaria.