

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PARASITEMIA, GANGGUAN FUNGSI HEPAR DAN GINJAL PADA  
MENCIT BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* YANG DIBERI  
*VIRGIN COCONUT OIL***



**Syafarinah Nur Hidayah Akil  
NIM. 011714153015**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2020**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PARASITEMIA, GANGGUAN FUNGSI HEPAR DAN GINJAL PADA  
MENCIT BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* YANG DIBERI  
*VIRGIN COCONUT OIL***

**Syafarinah Nur Hidayah Akil  
NIM. 011714153015**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PARASITEMIA, GANGGUAN FUNGSI HEPAR DAN GINJAL PADA  
MENCIT BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* YANG DIBERI  
*VIRGIN COCONUT OIL***

**TESIS**

Untuk Memperoleh Gelar Magister

dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar

Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**SYAFARINAH NUR HIDAYAH AKIL**

**NIM. 011714153015**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

TESIS YANG TELAH DISAHKAN  
PADA TANGGAL: 20 JULI 2020

**Oleh**

Pembimbing Utama



Dra. Heny Arwati, M.Sc., Ph.D

NIP. 19640229 199102 2 001

Pembimbing Kedua



Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK

NIP. 19750225 200604 2 001

Mengetahui

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)

NIP. 19510707 197903 1 003

**LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji  
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Pada tanggal 20 Juli 2020

**Panitia Penguji,**

Ketua : Prof. Indah Setyawati Tantular, dr., M.Kes., Ph.D, Sp.ParK

Anggota :

1. Heny Arwati, Dra., M.Sc., Ph.D
2. Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)
3. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes
4. Dr. Lilik Maslachah, drh., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Tesis

**SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul **“Parasitemia, Gangguan Fungsi Hepar dan Ginjal Pada Mencit Balb/c Terinfeksi *Plasmodium berghei* yang Diberi *Virgin Coconut Oil*”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis dalam bidang studi dan/ atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan atau ditulis oleh individu selai penyusun serta semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dalam penulisan tesis.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 12 Agustus



Syafarinah Nur Hidayah Akil

011714153015

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga semua tahapan dalam penelitian dapat terselesaikan, serta berbagai kesulitan dan kendala dapat diatasi. Penulisan tesis ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan jenjang Magister pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Minat Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Penulis mampu menyelesaikan tesis ini dengan baik berkat kerjasama dan motivasi dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada Heny Arwati, Dra., M.Sc., Ph.D dan Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K) selaku Pembimbing yang penuh perhatian dan kesabaran memberikan bimbingan, motivasi, dan meluangkan waktunya untuk memberi arahan dalam menyelesaikan tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Indah Setyawati Tantular, dr., M.Kes, Ph.D, selaku Ketua Penguji sekaligus Ketua Minat Parasitologi Ilmu Kedokteran Dasar yang telah memberikan kritik dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes, dan Dr. Lilik Maslachah, drh., M.Kes selaku Penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., MT., Ak., selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya; Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp. U (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya; dan Prof. Dr. Kuntaman, dr.,

MS., Sp. MK(K), selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan kesempatan menempuh pendidikan dan kesempatan untuk menyusun tesis pada Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar.

4. Rektor Universitas Muhammadiyah Surabaya Dr. Sukadiono dr., M.M dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya Yusuf Wibisono, dr., Sp.P(K), serta rekan kerja dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan bantuan dana, sehingga saya mampu menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar.
5. Kepala Departemen Parasitologi, Kepala Departemen Biokimia, Kepala Departemen/SMF Patologi Klinik, dan Kepala Departemen Patologi Anatomi yang telah memberikan izin penelitian di laboratorium terkait, beserta seluruh staf Laboratorium Biokimia, Patologi Klinik, dan Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo - Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ijin dan bantuan selama melakukan penelitian tesis ini.
6. Priangga Adi Wiratama, dr., Sp.PA yang sudah membantu pembacaan hasil histopatologi serta memberikan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.
7. Staf Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, terutama Pak Ragil, atas bantuannya dalam pengurusan administrasi dan penyusunan tesis.
8. Ayahhanda dan ibunda tercinta Bapak Ir. Muhammad Akil, M.Sc., Ph.D dan Ibu Nuraini Iskandar B.Sc, M.Sc yang telah mengasuh dengan penuh kasih sayang serta memberikan doa restu, motivasi dan semangat kepada penulis. Suami tercinta Andy Firdaus SE dan anak-anak tercinta dan terkasih Andi



Razzaq Firsyaputra dan Andi Maritza Firsyaputri yang telah sabar dan memberikan kasih sayang, dorongan, dan pengorbanan sehingga memungkinkan selesainya tesis ini. Terima kasih juga kepada kakak dan adik penulis drg. Muny Dwi Hijriaty dan Muhammad Nur Rizky Akil S.Kom atas segala doa dan bantuan yang telah diberikan sehingga penulis mampu menyelesaikan tesis ini.

9. Teman-teman IKD angkatan 2017 dan khususnya IKD minat Parasitologi, Bapak Bagus Widjanarko SKM yang dengan segala kelebihan dan kekurangan saling membantu satu sama lain serta memberikan motivasi agar dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata, dengan kerendahan hati penulis memohon maaf atas segala kekurangan dalam tesis ini, semoga Allah SWT memberikan rahmatNya dan membalas semua kebaikan yang telah diberikan semua pihak. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca.

## RINGKASAN

**PARASITEMIA, GANGGUAN FUNGSI HEPAR DAN GINJAL  
PADA MENCIT BALB/c TERINFEKSI *Plasmodium berghei* YANG DIBERI  
VIRGIN COCONUT OIL**

Malaria merupakan penyakit infeksi parasit yang disebabkan oleh protozoa *Plasmodium*. Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan estimasi kasus secara global sebesar 219 juta kasus (WHO, 2018). Jumlah kasus malaria di Indonesia pada tahun 2017 lebih dari 300.000 kasus (Kemenkes RI, 2018). Infeksi ini dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ termasuk hepar dan ginjal (Mau & Sopi, 2014; Plewes *et al.*, 2014). Stress oksidatif meningkat pada infeksi malaria akibat metabolisme parasit dan respon imun hospes, sehingga terjadi pembentukan radikal bebas yang berakibat pada kerusakan hepar (Aidoo *et al.*, 2012). Penyebab komplikasi pada ginjal adalah abnormalitas pada eritrosit yaitu terjadinya sekuestrasi eritrosit terinfeksi parasit dengan eritrosit normal, trombosit, dan endotel kapiler sehingga menyebabkan obstruksi mikrosirkulasi (Koopmans *et al.*, 2015).

Banyak penelitian pengembangan obat herbal untuk terapi malaria antara lain menggunakan modifikasi patofisiologi stress oksidatif yaitu dengan menggunakan antioksidan. Salah satu produk yang mengandung banyak antioksidan adalah *virgin coconut oil* (VCO) yang berasal dari buah kelapa segar atau *Cocos nucifera* yang dihasilkan tanpa proses pemanasan atau penambahan bahan kimia (Durasevic *et al.*, 2019). Kandungan antioksidan yang tinggi dapat mengurangi peroksidasi lemak dan mengurangi stress oksidatif dengan meningkatkan aktivitas enzim katalase di ginjal dan meningkatkan glutathion di hepar dan ginjal (Arunima & Rajamohan, 2013; Zakaria *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai pengaruh VCO pada malaria belum pernah dilakukan sebelumnya, oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh VCO terhadap parasitemia, hepar, dan ginjal pada mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA. Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorik *in vivo* dengan *Randomized Post-test Only Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah 35 ekor mencit galur BALB/c yang berjenis kelamin jantan, dengan berat badan 20-30 gram. VCO yang digunakan adalah merk Javara® dengan izin BPOM RI MD 207928001388. Mencit dibagi menjadi lima kelompok yang terdiri dari kelompok P1, P2, dan P3 yaitu mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi perlakuan VCO per oral dengan dosis masing-masing 1, 5, dan 10 ml/kgBB/hari selama 4 hari; kelompok KP yaitu mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi perlakuan DHP per oral dengan dosis 187,2 mg/kgBB/hari; sedangkan kelompok KN adalah mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi aquades. Variabel bebas pada penelitian ini yaitu dosis pemberian VCO sebesar 1, 5, dan 10 ml/kgBB/hari. Variabel tergantung yaitu parasitemia, kadar ALT, AST, BUN, kreatinin, serta perubahan histopatologi hepar dan ginjal pada mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi VCO berbagai dosis.

Penelitian ini dilakukan di FK Unair dimana pemeliharaan dan perlakuan hewan coba, serta pengambilan sampel darah dan organ (hepar dan ginjal) dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Departemen Biokimia; pembuatan

hapusan darah tipis, pengecatan giemsa, dan perhitungan parasitemia dilakukan di Laboratorium Parasitologi; pembuatan sediaan hepar dan ginjal serta analisis dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Unair; pemeriksaan laboratoris kimia darah yaitu AST, ALT, BUN, dan kreatinin dilakukan di SMF/ Departemen Patologi Klinik RS Dr. Soetomo - FK Unair. Waktu pelaksanaan penelitian yaitu pada bulan November 2019.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa VCO memiliki pengaruh terhadap parasitemia, hepar, dan ginjal mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA. Pengaruh VCO terhadap parasitemia yaitu pemberian VCO berbagai dosis mampu menghambat pertumbuhan parasit dengan persen penghambatan terbaik didapatkan pada VCO dosis 1 ml/kgBB/hari yaitu sebesar 49,83%. Pengaruh pemberian VCO terhadap hepar yaitu perubahan warna tidak sehitam pada kelompok KN, perubahan histopatologi hepar lebih ringan dibandingkan kelompok KN, dan kadar AST dan ALT pada kelompok P2 dan P3 tidak setinggi kelompok KN. Pengaruh VCO terhadap ginjal yaitu pada perubahan histopatologis berupa tubular nekrosis dan glomerulonefritis pada kelompok VCO lebih ringan dibandingkan kelompok KN, kadar BUN kelompok P1 dan P3 lebih rendah dibanding kelompok KN dan KP, dan kadar kreatinin pada kelompok P2 dan P3 lebih rendah dibandingkan kelompok KN dan KP. Hasil analisis korelasi parasitemia terhadap AST signifikan secara statistik ( $p=0,045$ ), namun hasil analisis korelasi parasitemia terhadap ALT, BUN, dan kreatinin tidak signifikan.

Kemampuan VCO dalam menurunkan parasitemia dikarenakan adanya kandungan antioksidan dalam VCO yaitu fenol. Sifat redoks pada senyawa fenol mampu menyerap dan menetralkan radikal bebas, spesies oksigen reaktif, dan mengurangi peroksidasi. Peningkatan oksidasi pada eritrosit mampu menghambat sintesis protein parasit dan juga mampu menetralkan kerusakan oksidatif yang ditimbulkan oleh parasit tersebut (Builders et al., 2014). Selain *sitoadherens* juga terjadi aktivasi dari respon imun hospes terhadap produk stress oksidatif saat terjadi infeksi (Adetutu et al., 2016), oleh karena itu, pemberian VCO yang mengandung antioksidan dapat mengurangi kerusakan oksidatif yang lebih lanjut akibat spesies oksigen reaktif.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan analisis fraksi atau isolat kandungan VCO serta tidak dilakukan analisis marker stress oksidatif untuk lebih memahami pengaruh antioksidan VCO dalam infeksi malaria.

**SUMMARY**

**PARASITEMIA, ABNORMALITIES OF HEPATIC AND KIDNEY  
FUNCTION IN *Plasmodium berghei* INFECTED BALB /c MICE BY VIRGIN  
COCONUT OIL**

Malaria is a parasitic infectious disease caused by *Plasmodium*. This disease is a world health problem with a global case of 219 million cases (WHO, 2018). The number of malaria cases in Indonesia in 2017 was more than 300,000 cases (Kemenkes RI, 2018). This infection can cause abnormalities in various organs including the liver and kidneys (Mau & Sopi, 2014; Plewes *et al.*, 2014). Oxidative stress increases in malaria infection due to parasite metabolism and host immune response, causing formation of free radicals which results in liver damage (Aidoo *et al.*, 2012). The cause of kidney complications is erythrocyte sequestration of parasitic infections with normal erythrocytes, platelets, and capillary endothelium, causing microcirculation obstruction (Koopmans *et al.*, 2015).

Many researches on the development of herbal medicines for malaria therapy include modification of the pathophysiology of oxidative stress by using antioxidants. One product that contains plenty of antioxidants is virgin coconut oil (VCO) which comes from fresh coconut fruit or *Cocos nucifera* which is produced without the process or addition of chemicals (Durasevic *et al.*, 2019). High antioxidant content reduces fat peroxidation and oxidative stress by increasing the activity of the catalase and glutathione (Arunima & Rajamohan, 2013; Zakaria *et al.*, 2011).

Research on the effect of VCO on malaria has never been done before, therefore, this study aims to examine the effect of VCO on parasitemia, liver, and kidney in ANKA *P. berghei* infection mice. The research method used is a laboratory experimental *in vivo* with a randomized post-test only control group design. The sample in this study were 35 male BALB/c mice, weighing 20-30 grams. The VCO used was the Javara® brand with the permission of BPOM RI MD 207928001388. Mice were divided into five groups consisting of groups P1, P2, and P3, namely *P. berghei* ANKA infected mice that were given VCO treatment orally at a dose of 1, 5, and 10 ml/kgBW/day respectively, for 4 days; KP group, namely mice infected with *P. berghei* ANKA which were given oral DHP at a dose of 187.2 mg /kgBW/day; while the KN group was *P. berghei* ANKA infected mice given aquades. The independent variable in this study is the administration of VCO of 1, 5, and 10 ml/kgBW/day. The dependent variables were parasitemia, levels of ALT, AST, BUN, creatinine, and hepatic and renal histopathological changes in *P. berghei* ANKA infected mice given VCO in various doses.

This research was conducted at the Faculty of Medicine, Universitas Airlangga where the maintenance and treatment of experimental animals, as well as blood and organ sampling (liver and kidney) were conducted at the Laboratory of Experimental Animals, Department of Biochemistry; making a thin blood smear, staining giemsa, and calculating parasitemia carried out at the Parasitology Laboratory; preparation of liver and kidney preparations and analysis were carried out at the Laboratory of Anatomical Pathology, FK Unair; Blood chemistry laboratory examinations, namely AST, ALT, BUN, and creatinine were carried out

at the SMF/ Clinical Pathology Department, Dr. Soetomo - FK Unair. The time of research is November 2019.

The results of this study indicate that VCO has an effect on parasitemia, liver, and kidneys of ANKA infected mice. The effect of VCO on parasitemia was it has the ability to inhibit the growth of parasites with the best percentage of inhibition found at the VCO dose of 1 ml/kgBW/day which was 49.83%. The effect of VCO on the liver is that the color alteration is not as black as the KN group, the histopathological changes of the liver are lighter than the KN group, and the AST and ALT levels in the P2 and P3 groups are not as high as the KN group. The effect of VCO on the kidneys, namely on histopathological changes in the form of tubular necrosis and glomerulonephritis in the VCO group was lighter than the KN group, the BUN levels in the P1 and P3 groups were lower than the KN and KP groups, and the creatinine levels in the P2 and P3 groups were lower than those in the KN and KP groups. The results of the correlation analysis of parasitemia to AST were statistically significant ( $p = 0.045$ ), but the results of the correlation analysis of parasitemia to ALT, BUN, and creatinine were not significant.

The ability of VCO to reduce parasitemia is due to the presence of antioxidants in VCO, namely phenol. The redox properties of phenolic compounds are able to absorb and neutralize free radicals, reactive oxygen species, and reduce peroxidation. Increased oxidation in erythrocytes can inhibit parasite protein synthesis and is also able to neutralize oxidative damage caused by these parasites (Builders *et al.*, 2014). In addition to sitedherens, there is also activation of the host's immune response to oxidative stress products during infection (Adetutu *et al.*, 2016), therefore, the administration of VCO containing antioxidants can reduce further oxidative damage due to reactive oxygen species.

The limitation of this research is that there is no analysis of fractions or isolates of VCO content and no analysis of oxidative stress markers to better understand the effect of VCO antioxidants in malaria infection.