

INDONESIAN JOURNAL OF  
**Clinical Pathology and  
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

|   |         |       |           |                           |                   |
|---|---------|-------|-----------|---------------------------|-------------------|
| IJCP & ML<br>(Maj. Pat. Klin.<br>Indonesia & Lab. Med.) | Vol. 20 | No. 1 | Hal. 1-71 | Surabaya<br>November 2013 | ISSN<br>0854-4263 |
|---|---------|-------|-----------|---------------------------|-------------------|

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

*Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists*

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia  
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

**Pelindung:**

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

**Ketua:**

Prihatini

**Wakil Ketua:**

Maimun Z. Arthamin

**Sekretaris:**

Dian Wahyu Utami

**Bendahara:**

Bastiana Bermawi

**Anggota:**

Osman D. Sianipar

**Penelaah Ahli:**

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

**Penyunting Pelaksana:**

Yuly Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,  
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha,  
Endang Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany, M. Yolanda, Proboboehodo

**Berlangganan:**

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,  
Bank Mandiri KCP SBY PDAM  
No AC: 142-00-1079020-1**

**Alamat Redaksi:**

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.

Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**DAFTAR ISI**

**PENELITIAN**

|  |       |
|--|-------|
| Angka Banding Lipid di Infark Miokard<br>( <i>Lipid Ratio in Myocardial Infarction</i> )<br><b>Liong Boy Kurniawan, Ulang Bahrun, Darmawaty ER</b> .....   | 1-5   |
| Efek Sinergis Klorokuin dan N-acetyl Cysteine terhadap Penurunan Parasitemia dan Penurunan Kadar Malondyaldehyde Eritrosit Mencit yang Diinfeksi Plasmodium Berghei<br>( <i>The Synergic Effect of Chloroquine and N-acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondyaldehyde Level in Balb/c Mice Infected with Plasmodium Berghei</i> )<br><b>Agustin Iskandar, Sudjari</b> ..... | 6-11  |
| Albumin Serum dalam Sirosis Hati<br>( <i>Serum Albumin in Liver Cirrhosis</i> )<br><b>Windu Nafika, Leonita Anniwati, Soehartini</b> .....   | 12-15 |
| Asam Hidroksiindolasetik 5 (5-hiaa) Air Kemih di Kanker Kolorektal<br>( <i>Urine 5 Hydroxyindolacetic (5-hiaa) Acid in Colorectal Cancer</i> )<br><b>Mansyur Arif, Yosep F. Tallulembang, Burhanuddin Bahar, Ibrahim Abd. Samad, Ibrahim Labeda</b> .....  | 16-19 |
| Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik di Kaki Diabetik<br>( <i>Microrganisms and Antibiotic Sensitivity Tests of Diabetic Foot</i> )<br><b>Ari Sutjahjo</b> .....  | 20-24 |
| Keluarga Disulfid Protein Isomerase Anggota 4(PDIA4) di Kanker Payudara dengan Metastasis<br>( <i>Protein Disulfide Isomerase Family A Member 4 (PDIA4) in Metastatic Breast Cancer</i> )<br><b>Stefanus Lembar, Sheella R. Bororing, Lilis</b> .....  | 25-28 |
| Angka Banding Apo B/apo A-I pada Gejala Koroner Akut<br>( <i>Apo B/apo A-I Ratio in Acute Coronary Syndrome</i> )<br><b>Sienny Linawaty, Jb. Suparyatmo, Tahono</b> .....  | 29-33 |
| Pneumocystis Pneumonia (PCP) pada Penderita HIV dan AIDS dengan Kelainan Paru<br>( <i>Pneumocystis Pneumonia (PCP) in HIV and AIDS Patients with Pulmonary Symptom</i> )<br><b>R. Heru Prasetyo</b> .....  | 34-37 |
| Aktivitas CKMB dan CKMB Masa dalam Gejala Koroner Akut<br>( <i>CKMB Activity and its CKMB Mass as Well as Cardiac Troponin-I in Acute Coronary Syndrome</i> )<br><b>Tonang Dwi Ardyanto, Tahono</b> .....  | 38-42 |
| Jumlah Platelet pada Penderita Pre-Eklampsia<br>( <i>Platelet Count in Pre-Eclampsia Patients</i> )<br><b>M. Arif Muchlis, Suci Aprianti, Hj. Darmawati ER</b> .....   | 43-46 |
| Fusi Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) dan Uji Hematologis Rutin<br>( <i>Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) and Routine Haematological Test</i> )<br><b>Delita Prihatni, Ida Parwati, Rahmat Sumantri, Rully Ma. Roesli, Nurizzatun Nafsi</b> .....   | 47-50 |

TELAAH PUSTAKA

Kelebihan Zat Besi Sekunder Berkaitan dengan Saturasi Transferin dan Ferritin  
(*Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin*)

**Isabella Valentina, Ninik Sukartini**..... 51-58

LAPORAN KASUS

Acquired  $\beta$ -Thalassemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)  
(*Talasemia- $\beta$  di Penderita Pengidap Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)*)

**Maria Christina Shanty Larasati, Mangihut Rumiris, Mia Ratwita Andarsini, I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono**..... 58-63

MANAJEMEN LABORATORIUM

Analisis Beban Kerja di Instalasi Laboratorium  
(*Workload Analysis in Laboratory Installation*)

**Amiroh Kurniati, Tahono**..... 64-69

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....

70-71

**Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 1 November 2013**

M. Yolanda Probahoosodo, Sidarti Soehita, Endang Retnowati, Nurhayana Sennang AN,  
Jusak Nugraha, Riadi Wirawan, Krisnowati

# EFEK SINERGIS KLOROKUIN DAN N-ACETYL CYSTEINE TERHADAP PENURUNAN PARASITEMIA DAN PENURUNAN KADAR MALONDIALDEHYDE ERITROSIT MENCIT YANG DIINFEKSI PLASMODIUM BERGHEI

*(The Synergic Effect of Chloroquine and N-Acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondialdehyde Level in BALB/c Mice Infected with Plasmodium Berghei)*

Agustin Iskandar, Sudjari

## ABSTRACT

Malaria is still a global health problem around the world particularly in Indonesia. Chloroquine is one of the anti-malarial drugs which is still used in Indonesia. The aim of this research is to know the synergic effect of Chloroquine and N-Acetyl Cysteine towards parasitemia and erythrocyte malondialdehyde levels in mice infected with Plasmodium berghei. This was an experimental research using Plasmodium berghei and BALB/c strain mice, 6–8 weeks old, with body weight 20–30 grams. After infected with Plasmodium berghei, the mice were divided into eight (8) groups: control, chloroquine, NAC 0.25 mg/gBb; NAC 0.5 mg/gBb; NAC 1 mg/gBb and combined drugs of chloroquine and NAC 0.25 mg/gBb; NAC 0.5 mg/gBb; NAC 1 mg/gBb. On the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> day after treatment, the mice were killed and their parasitemia and Malondialdehyde (MDA) levels were measured. By using MANOVA and Tukey HSD test, a significant difference in parasitemia level was found between the control and chloroquine group, as well as the control and combined drug groups. In the NAC groups, there was no decrease. The decrease of MDA level began on the 7<sup>th</sup> day. It can be concluded that there was a synergic effect between the chloroquine and N-Acetyl Cysteine in decreasing parasitemia and malondialdehyde levels in mice BALB/c infected with Plasmodium berghei.

**Key words:** Chloroquine, N-acetyl cysteine, parasitemia, malondialdehyde

## ABSTRAK

Malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia. Peningkatan aktivitas radikal bebas berperan sangat penting dalam perjalanan penyakit malaria. Klorokuin masih merupakan pilihan jenis obat dalam pengobatan malaria. N-Acetyl Cysteine selain sebagai antioksidan juga merupakan imunomodulator serta berpeluang kuat sebagai obat anti malaria. Gabungan klorokuin dan N-Acetyl Cysteine diharapkan dapat berpengaruh sinergi dalam: penurunan derajat parasitemia dan aktivitas radikal bebas selama infeksi Plasmodium berghei. Metode meneliti yang dilakukan adalah dengan penelitian eksperimental yang menggunakan Plasmodium berghei. Hewan uji adalah mencit galur BALB/c umur 6–8 minggu dengan berat badan 20–30 gram. Setelah diinfeksi Plasmodium berghei, mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok, yaitu kelompok: pembanding, klorokuin, NAC 0,25 mg/gBB, NAC 0,5 mg/gBB, dan NAC 1 mg/gBB. Kemudian kelompok gabungan klorokuin +NAC 0,25 mg/gBB, dan yang +NAC 0,5 mg/gBB serta yang +NAC 1 mg/gBB. Pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 setelah diberi minum obat, mencit dibunuh dan diperiksa derajat parasitemia, kadar malondialdehid (MDA) dan glutathion (GSH)-nya. Hasil meneliti diperiksa dengan menggunakan uji MANOVA dan Tukey HSD, dan didapatkan penurunan derajat parasitemia yang bermakna. Dan yang paling bermakna menunjukkan penurunan ialah kelompok gabungan klorokuin serta NAC 0,5. Penurunan kadar MDA terdapat pada hari ke-7, sedangkan kadar GSH tercapai pada hari ke-5. Dalam telitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat bukti pengaruh sinergi klorokuin dan N-Acetyl Cysteine dalam penurunan derajat parasitemia dan aktivitas radikal bebas di mencit yang diinfeksi Plasmodium berghei.

**Kata kunci:** Sinergi, klorokuin, N-Acetyl Cysteine, parasitemia, malondialdehid

## PENDAHULUAN

Penyakit malaria masih merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, terutama di negara tropis termasuk Indonesia. Serangan malaria mengenai hampir 250 juta penduduk di seluruh dunia, dengan tingkat kematian satu (1) sampai dengan dua (2) juta per tahunnya.<sup>1</sup> Di Indonesia, beberapa kejadian luar

biasa (KLB) malaria pernah dilaporkan pada tahun 1997 yaitu di Pulau Bintan, Aceh dan Irian Jaya.<sup>2</sup> Malaria disebabkan oleh protozoa intrasel genus Plasmodium. Dari keempat spesies Plasmodium, Plasmodium falciparum yang menguasai dan menyebabkan sekitar 120 juta kasus baru terjadi dengan angka kematian satu juta setiap tahunnya.<sup>1,3</sup>

*Plasmodium berghei* merupakan salah satu spesies *Plasmodium* yang menginfeksi binatang pengerat (*rodent*). Parasit ini telah lama digunakan sebagai model dalam penelitian malaria, karena di samping tidak dapat menginfeksi manusia, *Plasmodium berghei* telah terbukti bersifat sejalan dengan *Plasmodium* yang terkait penularan di manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium ovale*. *Plasmodium berghei* mempunyai susunan, ke fisiologian dan siklus hidup yang mirip dengan keempat spesies *Plasmodium*.<sup>4</sup>

Keberadaan *Plasmodium* di dalam tubuh akan merangsang sistem imun yang memberikan perlindungan bagi tubuh dengan jalan menghilangkan benda asing atau antigen, di antaranya adalah dengan mengaktivasi sel T limfosit dan makrofag serta menghasilkan TNF (*Tumor Necrotizing Factor*). Respons imun dalam rangka melawan keberadaan parasit yang melibatkan makrofag, limfosit-T, dan berbagai sel yang lain, akan disertai metabolisme aktif dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat oksidatif atau akan terbentuk radikal bebas. Radikal bebas juga dibentuk oleh sel pemakan bakteri (fagosit) untuk melawan *Plasmodium* di dalam sel darah merah, sehingga membantu menghilangkan penyebab penyakit malaria. Namun, radikal bebas yang terbentuk ini juga mampu menghancurkan/melisiskan sel darah merah yang sehat serta merusak sel endotel di berbagai organ. Dengan demikian perusakan secara oksidatif oleh radikal bebas menjadi salah satu penyebab ada kelainan penyakit di penderita malaria.<sup>5</sup>

Klorokuin telah lama dikenal sebagai obat anti malaria. Banyak penelitian yang membuktikan kemampuan klorokuin dalam membunuh *Plasmodium*. Sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1930, klorokuin terbukti ampuh dalam membunuh *Plasmodium*, terutama di tingkatan sporozoit masuk tubuh (*schizont*). Klorokuin ampuh dalam membunuh semua tingkatan *Plasmodium* di darah untuk semua spesies, kecuali *Plasmodium falciparum*, karena klorokuin tidak dapat membunuh gametosit parasit tersebut.<sup>2,6</sup> Menurut survey yang dilakukan oleh Depkes RI tahun 2006, klorokuin masih sesuai digunakan sebagai obat anti malaria karena relatif murah dengan batas keamanan yang tinggi dan sedikit pengaruh sampingan.<sup>1,7</sup> Walaupun resistensi terhadap klorokuin telah banyak dilaporkan di luar negeri, tetapi di Indonesia obat ini masih merupakan pilihan jenis obat (*drug of choice*) dan pengobatan baris pertama (*first line therapy*) untuk kasus malaria.

Penggunaan antioksidan pada pengobatan malaria telah dicobakan ke binatang. Enggarfitri dkk<sup>8</sup> melaporkan bahwa terdapat penurunan derajat parasitemia dan peningkatan aktivitas makrofag

di mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan gabungan obat klorokuin dan vitamin C.<sup>8</sup>

*N-acetyl cysteine* (NAC) selama ini lebih dikenal sebagai zat penghancur lendir (*mucoytic agent*) dan digunakan sebagai pengobatan tambahan di kasus bronchitis kronis. *N-acetyl cystein* di samping sebagai *mucoytic agent* juga diketahui sebagai antioksidan. Obat ini di dalam darah akan menjadi *cystein* yang merupakan protein *sulfhydryl antioxidant groups*. Penggunaan NAC sebagai antioksidan telah banyak dilaporkan. Kinscherf menemukan bahwa penggunaan NAC dosis tinggi terbukti ampuh untuk pengobatan penyakit paru termasuk kanker dan metastasenya.<sup>9</sup>

NAC juga berpengaruh sebagai imuno modulator. Penelitian yang dilakukan di penderita *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) akibat infeksi *candida* yang diberi NAC 600 mg tiga (3) kali sehari selama 15 hari, dapat meningkatkan aktivitas makrofag baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>11</sup> Hal ini ditunjang oleh penelitian yang dilakukan di penderita AIDS yang diberi NAC, yaitu terjadi peningkatan kadar sel T CD4+ dan sel T CD8+ yang berhubungan dengan fungsi NAC sebagai *glutathion precursor*.<sup>10</sup>

*N-acetyl cystein* juga mempunyai kekuatan sebagai anti malaria. NAC berfungsi sebagai *cystein proteinase inhibitor* yang dapat menstabilkan membran eritrosit, sehingga menghambat *Plasmodium* keluar dari eritrosit. Walaupun kekuatannya sebagai anti malaria masih belum jelas, tetapi penggunaan NAC sudah mulai dicobakan untuk penyakit malaria dengan gabungan bersama jenis yang lain. Treeprasertsuk melaporkan bahwa pemberian NAC 140 mg/kgBb dilanjutkan dengan 70 mg/kgBb selama enam (6) hari yang digabungkan dengan *artesanat* di penderita *malaria falciparum*, menunjukkan waktu penyembuhan yang lebih cepat daripada pengobatan dengan obat tersebut saja.<sup>10</sup> Namun, pemberian gabungan klorokuin dengan NAC untuk malaria belum pernah dilaporkan selama ini.

Klorokuin juga berpengaruh sebagai anti-inflamasi karena obat tersebut dapat menghambat prostaglandin. Pengaruh ini juga menyebabkan klorokuin berpeluang kuat sebagai antioksidan, walaupun pemakaiannya untuk tujuan tersebut belum banyak dilaporkan. Dengan gabungan bersama NAC yang telah dikenal sebagai antioksidan yang kuat, diharapkan kedua obat ini bekerja secara sinergis dalam menurunkan aktivitas radikal bebas di malaria. Gabungan klorokuin dan NAC diharapkan juga berpengaruh sinergis dalam menghambat siklus hidup *Plasmodium* untuk menurunkan derajat parasitemia, sehingga mempercepat kesembuhan penderita malaria. Klorokuin bekerja membunuh parasit, sedangkan NAC menstabilkan membran eritrosit, sehingga siklus *Plasmodium* terhambat dengan hasil akhir penyembuhan malaria menjadi lebih cepat.

## METODE

Penelitian ini adalah kajian eksperimental dengan rancangan acak lengkap, menggunakan empat (4) perlakuan, yaitu infeksi *Plasmodium berghei*, pemberian: klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin dan NAC.

Hewan uji adalah mencit galur BALB/c jantan berusia 6–8 minggu dengan berat badan 20–30 gram yang didapatkan dari Pusat Veterinaria Farma Surabaya. Penyesuaian iklim dilakukan selama dua (2) minggu dengan jangkauan bebas ke air dan pakan baku. Mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok secara acak, masing-masing terdiri dari sembilan (9) ekor mencit. Semua mencit mula-mula diinokulasi dengan *Plasmodium berghei* intra peritoneal (i.p) sebanyak 107 parasit dalam 0,2 mL darah untuk tiap mencit. Satu minggu setelah inokulasi, yaitu setelah tercapai parasitemia sebanyak 10–25%, mencit dibagi dalam delapan (8) kelompok yaitu: kelompok pembanding (diinfeksi *Plasmodium berghei* saja), yang diberi klorokuin (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberi klorokuin 0,05 mg/gBb), dan diobati NAC (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberikan NAC dengan dosis 0,25 mg; 0,5 mg; dan 1 mg/gBb per hari) serta yang gabungan klorokuin dan NAC (diinfeksi *Plasmodium berghei*, diberikan klorokuin 0,05 mg/gBb+NAC dengan dosis 0,25 mg; 0,5 mg dan 1 mg/gBb).

Pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 setelah perlakuan, mencit diperiksa parasitemianya yaitu: kadar MDA dan GSH-nya serta dilakukan kultur makrofag peritoneal dan diuji fagositosisnya.

*Plasmodium berghei* yang berasal dari darah mencit yang terinfeksi diambil di Lab. Parasitologi UGM. Parasitemia diperiksa dari sediaan hapusan darah tepi dan dilakukan pengecatan dengan Giemsa. Kadar MDA diukur berdasarkan reaksi MDA dengan thiobarbituric acid berdasarkan metode Ohkawa. Data yang telah diperoleh dianalisis dengan analisis uji multivariate test (MANOVA) dan Tukey HSD.

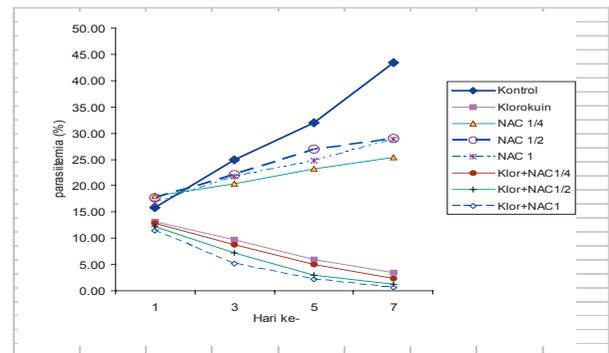
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil memeriksa derajat parasitemia di semua kelompok dalam persentase berdasarkan hari, dapat dilihat di tabel 1 dan grafik 1.

Tabel 1 dan grafik 1 menunjukkan bahwa di kelompok pembanding yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei* saja, parasitemia semakin meningkat dan pada hari ke-7 mencapai angka 43%. Namun, di kelompok klorokuin, parasitemia menurun dan pada hari ke-7 mencapai 3,5%. Penurunan yang lebih cepat terjadi di kelompok gabungan klorokuin dan NAC, semakin tinggi dosis NAC yang diberikan, penurunan semakin tajam, dan pada hari ke-7 mencapai angka 0,67% untuk dosis gabungan klorokuin dan NAC 1 mg/gBb. Di kelompok yang diberikan NAC saja, tidak terjadi penurunan parasitemia, walaupun dosis ditingkatkan. Di ketiga kelompok ini terjadi peningkatan parasitemia, tetapi tidak setinggi seperti di pembanding. Dengan demikian di kelompok NAC hanya terjadi hambatan perkembangan parasit.

Hasil uji MANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata parasitemia, pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 antara kelompok pembanding dengan kelompok

**Grafik 1.** Perbandingan derajat parasitemia di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan klorokuin + NAC



**Tabel 1.** Hasil memeriksa derajat parasitemia di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin-NAC

| Perlakuan  | Parasitemia (%) hari ke- |                  |                  |                  |
|------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
|            | 1                        | 3                | 5                | 7                |
|            | $\bar{X} \pm SD$         | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ |
| Pembanding | 15,80±0,300              | 24,90±0,265      | 31,97±0,666      | 43,37±0,569      |
| Klorokuin  | 13,20±0,400              | 9,70±0,300       | 6,03±0,115       | 3,50±0,361       |
| NAC ½      | 18,00±0,361              | 20,40±0,557      | 23,23±0,404      | 25,47±0,569      |
| NAC ¼      | 17,77±0,416              | 22,03±0,153      | 27,00±0,100      | 28,97±0,321      |
| NAC 1      | 16,80±0,300              | 21,80±0,265      | 24,77±0,115      | 28,77±0,416      |
| Klor+NAC 1 | 12,80±0,153              | 8,70±0,458       | 5,00±0,265       | 2,33±0,351       |
| Klor+NAC 1 | 12,53±0,416              | 7,23±0,321       | 3,00±0,173       | 1,27±0,208       |
| Klor+NAC 1 | 11,60±0,346              | 5,13±0,252       | 2,23±0,321       | 0,67±0,058       |

perlakuan dengan  $p=0,000$ . Analisis dengan uji *Tukey HSD* menyebutkan bahwa baik pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7, didapatkan penurunan derajat parasitemia secara nyata antara kelompok pembanding dan klorokuin. Juga kelompok pembanding dan yang NAC 0,25; 0,5; serta NAC 1. Demikian pula antara kelompok pembanding dan yang gabungan klorokuin dengan NAC 0,25; 0,5 serta NAC 1, dengan  $p=0,000$ . Hal ini berarti bahwa pemberian klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin serta NAC dapat menurunkan derajat parasitemia secara bermakna.

Pada kelompok klorokuin, terjadi penurunan parasitemia yang bermakna sejak hari ke-3. Jumlah eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* semakin menurun dengan bertambahnya hari. Antara hari ke-3, ke-5 dan ke-7, terjadi penurunan parasitemia yang bermakna. Hal ini membuktikan bahwa klorokuin berpengaruh anti malaria yang kuat. Pengaruh klorokuin diduga berhubungan dengan pembuatan asam nukleat dan *nucleoprotein* yaitu dengan menghambat *polimerase* DNA dan RNA *Plasmodium*. Secara fisik terjadi penyisipan (interkalasi) klorokuin dengan guanin rantai DNA yang menyebabkan pembuatan RNA *Plasmodium* terganggu.<sup>11</sup> Setelah memasuki eritrosit, klorokuin masuk rongga sel (*vacuole*) glikogen parasit yang bersifat asam. Hal ini selanjutnya akan menambah pH vesikel asam tersebut, dan mempengaruhi fungsi serta menghambat metabolisme fosfolipidnya berakibat *Plasmodium* akan terhambat siklusnya di semua tahap.<sup>12</sup>

Pada kelompok yang diberikan NAC, secara keseluruhan parasitemia tidak menurun seperti kelompok klorokuin. Namun, di kelompok NAC, rerata parasitemia lebih rendah daripada yang di kelompok pembanding, dengan perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ). Parasit tidak dapat berkembang seperti halnya di kelompok pembanding yang hanya diinfeksi *Plasmodium berghei* saja. Kemampuan NAC dalam menghambat *Plasmodium* diduga berkaitan dengan kesanggupannya sebagai *protease inhibitor*. Dalam tubuh *Plasmodium* terdapat *food vacuole* yang bersifat asam. Di *vacuola* ini terjadi aktivitas beberapa protease, sebagai contoh adalah pemecahan hemoglobin oleh *Plasmodium* yang merupakan hasil buatan beberapa macam protease.<sup>13</sup>

Di kelompok yang diberikan gabungan klorokuin dan NAC, parasitemia menurun secara bermakna dibandingkan dengan kelompok pembanding. Penurunan terbesar tercapai pada hari ke-7 di kelompok gabungan klorokuin dengan NAC 1 mg/gBb yang rerata parasitemia mencapai 0,6%. Di semua kelompok gabungan klorokuin dan NAC, parasitemia lebih rendah secara bermakna bila dibandingkan dengan yang diberikan pengobatan klorokuin saja. Dengan bertambahnya hari, penurunan semakin tajam

dan perbedaan waktu juga menunjukkan penurunan yang bermakna. Pemberian gabungan klorokuin dan NAC dapat dikatakan memberikan hasil yang lebih baik daripada dengan pemberian klorokuin saja. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Treeprasertsuk *et.al.*, 2003<sup>10</sup>, yang memberikan gabungan artesunat dengan *N-acetyl cystein* secara intravena di penderita malaria yang berat. Penderita yang mendapatkan gabungan artesunat dan NAC kesembuhannya menjadi lebih cepat dan komplikasi malaria berat lebih sedikit terjadi.

Gabungan klorokuin dan *N-acetyl cystein* berpengaruh sinergi terhadap derajat parasitemia, karena klorokuin akan membunuh parasit, sedangkan NAC menghambat pertumbuhannya, dengan demikian penghilangan *Plasmodium* di kelompok ini lebih cepat. Di samping itu, sifat antioksidan NAC juga membantu menghilangkan parasit. Pemberian antioksidan untuk malaria telah banyak dilaporkan. Seperti yang dilaporkan oleh Enggarfitri *et.al.*,<sup>8</sup> mencit malaria yang diberikan gabungan klorokuin dan vitamin C memberikan kesembuhan atau penurunan parasitemia yang lebih besar daripada mencit malaria yang diberikan klorokuin saja.

Untuk mengetahui dosis gabungan yang mana paling baik, yang dapat dilihat dari penurunan parasitemianya sehari-hari. Walaupun gabungan klorokuin dengan NAC 1 mg/gBb parasitemia mencapai 0,67%, tetapi pada hari ke-7 tersebut ternyata tidak didapatkan perbedaan antara yang dengan NAC 0,25 dan yang +NAC 0,5. Juga antara gabungan klorokuin+NAC 0,5 dengan yang +NAC 1 mg/gBb. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian dosis NAC yang terbaik adalah gabungan klorokuin dengan NAC 0,25.

### Hasil Memeriksa Kadar MDA

Rerata kadar MDA di semua kelompok ditunjukkan oleh Tabel 2 dan Grafik 2.

Berdasarkan Tabel 2 dan Grafik 2a dapat dilihat bahwa kadar rerata MDA di kelompok klorokuin mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya hari. Hasil analisis *MANOVA* dan uji *Tukey HSD* menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA yang bermakna antara kelompok pembanding dan klorokuin yang tercapai pada hari ke-7, dengan nilai  $p=0,000$ . Di kelompok yang diberikan NAC dapat dilihat bahwa NAC terdapat penurunan kadar MDA, walaupun untuk tiap dosis kadarnya relatif sama dan tidak meningkat dengan bertambahnya hari.

Hasil uji *Tukey* menunjukkan penurunan kadar MDA secara bermakna yang terjadi mulai hari ke-5. Penurunan ini semakin bermakna dengan bertambahnya dosis NAC. Berturut-turut nilai  $p$  adalah 0,029; 0,026 dan 0,006.

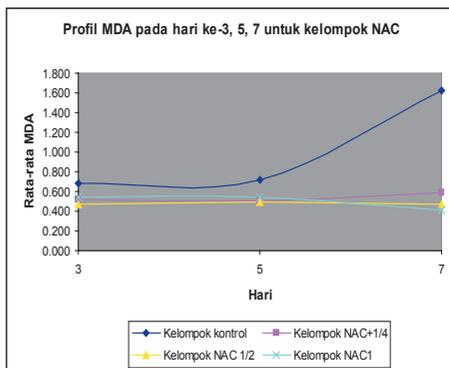
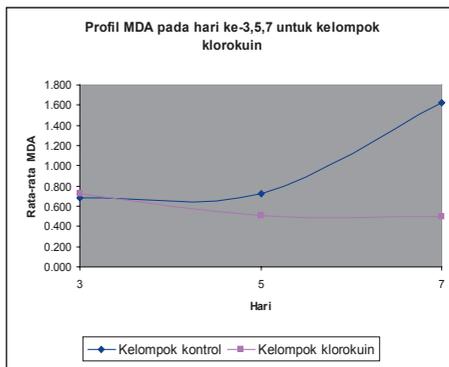
Kelompok pembanding, dengan bertambahnya hari kadar MDA mengalami peningkatan, yaitu menunjukkan perbedaan yang bermakna antara hari ke-3, ke-5 dan ke-7. Hal ini disebabkan karena kelompok pembanding, parasitemia mengalami peningkatan. Keberadaan eritrosit yang terinfeksi parasit akan memacu aktivasi makrofag yang kemudian akan menghasilkan radikal bebas sebagai mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan parasit.

Dalam infeksi malaria, radikal bebas dihasilkan oleh pemecahan hemoglobin menjadi heme. Ikatan

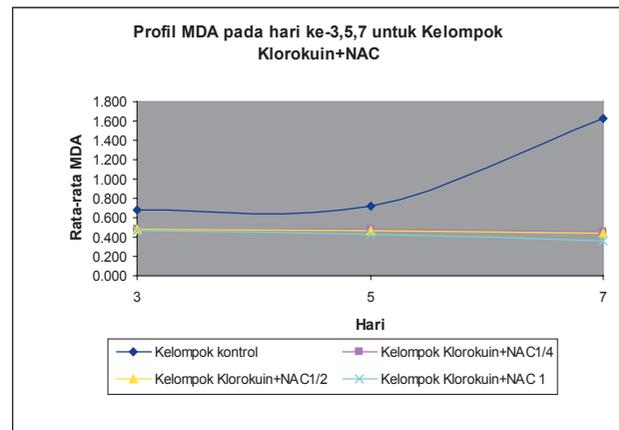
**Tabel 2.** Rerata kadar MDA di kelompok pembanding, klorokuin, NAC dan gabungan klorokuin+NAC

| Perlakuan  | Variabel             |                  |                  |
|------------|----------------------|------------------|------------------|
|            | mda hari ke- (ug/ml) |                  |                  |
|            | 3                    | 5                | 7                |
|            | $\bar{X} \pm SD$     | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ |
| Kontrol    | 0,64±0,35            | 0,72±0,09        | 1,62±0,04        |
| Klorokuin  | 0,72±0,23            | 0,51±0,01        | 0,47±0,01        |
| NAC ¼      | 0,52±0,01            | 0,50±0,02        | 0,59±0,06        |
| NAC ½      | 0,47±0,01            | 0,49±0,07        | 0,48±0,01        |
| NAC 1      | 0,54±0,02            | 0,45±0,01        | 0,41±0,09        |
| Klor+NAC ¼ | 0,49±0,01            | 0,48±0,01        | 0,46±0,01        |
| Klor+NAC ½ | 0,48±0,00            | 0,47±0,02        | 0,44±0,01        |
| Klor+NAC 1 | 0,47±0,42            | 0,42±0,01        | 0,36±0,07        |

**Grafik 2a.** Grafik perbandingan kadar *malondialdehyde* (MDA) antara kelompok pembanding dan klorokuin berdasarkan hari; **2b.** Antara kelompok pembanding dan kelompok NAC.



**Grafik 3.** Profil kadar MDA di kelompok gabungan Klorokuin dan NAC



heme dengan Fe dalam eritrosit akan membentuk radikal oksigen dan hidroksil, sehingga di infeksi malaria, terbentuk radikal oksigen dan hidroksil yang keduanya akan meningkatkan kadar MDA. Peranan radikal bebas di penyakit malaria juga telah dibuktikan oleh Griffith dan Foldes<sup>12</sup> yaitu di kedua telitian tersebut, didapatkan hasil bahwa infeksi malaria, baik itu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium berghei* maupun *Plasmodium vinckei*, didapatkan peningkatan kadar *malondialdehyde* yang bermakna.<sup>12</sup>

Kelompok klorokuin, kadar MDA menurun dengan bertambahnya hari, tetapi penurunannya tersebut tidak bermakna. Namun, penurunan kadar MDA klorokuin baru bermakna pada hari ke-7. Hal ini membuktikan bahwa klorokuin berpengaruh dalam menurunkan kadar MDA dan aktivitas radikal bebas pada hari ke-7. Penurunan ini diduga karena pengaruh klorokuin sebagai immunosupresan, sehingga radikal bebas yang dihasilkan juga menurun. Dengan demikian titik tangkap klorokuin sebagai antioksidan adalah berhubungan dengan aktivitas kemotaksis leukosit menurun sebagai akibat yang sama dengan parasitemia, sehingga radikal superoksid yang dihasilkan menurun. Hal tersebut akibat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan radikal hidroksil yang dihasilkanpun menurun, yaitu kadar MDA juga hasil akhirnya berkurang.<sup>13,14</sup> Dalam kelompok gabungan klorokuin+NAC, didapatkan penurunan kadar MDA yang bermakna dibandingkan dengan pembanding, dan keadaan ini terjadi sejak hari ke-5, dengan penambahan dosis NAC.

## SIMPULAN

Didasari telitian ini dapat ditarik simpulan sebagai berikut: Gabungan klorokuin dan *N-acetyl cysteine* memberikan pengaruh sinergi terhadap derajat parasitemia selama infeksi *Plasmodium berghei*. Dosis yang tepat guna untuk mempengaruhi hal tersebut

adalah gabungan klorokuin dengan *N-acetyl cysteine* 0,5 mg/gBb; Gabungan klorokuin dan *N-acetyl cysteine* memberikan pengaruh sinergi terhadap penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) Pengaruh sinergi tercapai pada hari ke-7 dan didapatkan di semua dosis gabungan obat klorokuin dan *N-acetyl cysteine*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas KA, Lichtman AH, and Prober JS Cellular and Molecular Immunology. 4<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2006; 235–247.
2. Hariyanto PN. Malaria, Epidemiology, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganannya. Cetakan I. Jakarta, EGC, 2008; 17–24.
3. Viswanathan R. 1998. Plasmodium falciparum. DJW's HomePage. [http://web.umr.edu/~microbio/BIO221\\_1998/P-falciparum.html](http://web.umr.edu/~microbio/BIO221_1998/P-falciparum.html)
4. Foldes J, Matyi A, Matkovics B. The Role of Free Radicals and Antioxidative Enzymes in erythrocytes and Liver cells in the course of Plasmodium berghei and Plasmodium vinckei infections. Acta Microbiol Immunol Hung, 1994; 41(2): 153–161.
5. Hunt NH, et al. Free Radicals and Antioxidants in Malaria. Lipid Soluble Antioxidants: Biochemistry and Clinical Application. ASH Ong & L Packer (eds.) Birkhauser Verlag, Basel/Switzerland. 1992; 154–178.
6. Manson PE, Bell DR. Manson's Tropical Diseases, 20<sup>th</sup> Ed., English Language Book Society, London 2005; 226–244.
7. Departemen Kesehatan RI, Badan Litbangkes. Pedoman Pengobatan Malaria, 2004; 30–35.
8. Enggarfitri L. et al, Hubungan antara Pemberian Kombinasi Klorokuin dan Vitamin C terhadap Derajat Parasitemia dan Aktivitas Makrofag pada Mencit yang diinfeksi Plasm.
9. Plasmodium berghei. Malang, Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya, 2001; 4: 20–24.
10. Kinscherf et al. Effect of Glutathione Depletion and Oral N-acetyl Cysteine treatment on CD4+ and CD8+ cells. FASEB Journal, 1994; 8: 448–451.
11. Treeprasertsuk S. N-acetyl Cysteine in severe falciparum malaria in Thailand, Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003; Mar. 34: 37–42.
12. De Agostini, De Flora. N-acetyl Cysteine. Journal of Cell Biochemical Supplement 1993; 17F: 270–277.
13. Griffiths et al. Oxidative Stress and Erythrocyte Damage in Kenyan children with Severe Plasmodium falciparum Malaria, British Journal of Haematology, 2001; 113 (May): 486.
14. Droge W. Cysteine and Glutathione Deficiency in AIDS Patients: a rationale for the treatment with N-acetyl Cysteine. Pharmacology, 1993; 46: 61–65.
15. Oliveira L. Pedro. Pasteur and Reactive Oxygen Species, is the switch from aerobic to anaerobic metabolism a preventive antioxidant defence in blood feeding parasite. <http://www.elsevier.com/febs/520/19/article>, 2002.