

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit parasit yang berbahaya pada manusia. Malaria ditularkan di 108 negara yang dihuni sekitar 3 miliar orang, dan pada tahun 2010 menyebabkan 216 juta kasus malaria dan sekitar 655.000 kematian di dunia (White *et al*, 2008). Malaria merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di sebagian besar Negara, termasuk Indonesia. Estimasi model terbaru bahwa lebih dari 105 juta penduduk dari sekitar 239 juta penduduk Indonesia berisiko terinfeksi malaria dengan tingkat transmisi bervariasi (Herdiana *et al*, 2013). Malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia yang telah dimasukkan dalam upaya pengendalian malaria sebagai salah satu isu penting pencapaian *millennium development goals* (MDGs) atau tujuan pembangunan milenium (WHO, 2011).

Penyebab penyakit malaria adalah *genus plasmodia family plasmodiide dan ordo coccidiidae*. Saat ini telah dikenal 5 macam parasit malaria yaitu *Plasmodium Falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malaria*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi* (WHO, 2016). Penularan penyakit malaria adalah melalui gigitan nyamuk Anopheles betina. Berdasarkan survai unit kerja serangga penular penyakit (SSP) telah ditemukan di Indonesia ada 46 spesies nyamuk Anopheles yang tersebar diseluruh Indonesia. Dari spesies-spesies nyamuk tersebut ternyata ada 20 spesies yang dapat menularkan penyakit malaria. Dengan kata lain di Indonesia ada 20 spesies nyamuk Anopheles yang berperan sebagai vektor penyakit malaria (Hiswani, 2004).

Manifestasi klinis malaria berhubungan dengan salah satu patogenitasnya yaitu sekuestrasi. Sekuestrasi timbul akibat dari parasit dalam eritrosit yang matur tinggal dalam jaringan mikrovaskular. Disini hanya *Plasmodium falciparum* yang mengalami sekuestrasi, sekuestrasi tertinggi terdapat di otak diikuti dengan hepar dan ginjal. Sekuestrasi ini diduga memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat (Novia, 2006). Penyakit ini adalah penyebab kematian yang mengancam jiwa dan mengganggu suplai darah ke organ vital (WHO, 2011).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menanggulangi parasit malaria tetapi prevalensinya masih tetap tinggi. Hal ini karena adanya resistensi vektor terhadap insektisida dan adanya resistensi *Plasmodium* terhadap obat anti malaria terutama kloroquin di daerah endemik (WHO, 2006). Terapi kombinasi artemisinin (ACT) telah dianjurkan untuk pengobatan malaria *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* di seluruh dunia, artemisinin juga merupakan standart pengobatan untuk semua bentuk malaria. Derivat artemisinin yaitu salah satunya artesunat ini merupakan obat partner pilihan untuk kombinasi obat karena kelebihanannya yaitu diabsorbsi dengan baik, aman, cepat diubah menjadi bentuk metabolit yang aktif, mempunyai waktu paruh yang sangat pendek (2 jam), aktivitasnya luas dan sangat kuat (Kannan *et al*, 2013).

Indonesia secara alamiah dikaruniai kekayaan alam berupa flora fauna dengan berbagai keanekaragaman yang merupakan sumber bahan baku untuk dijadikan obat tradisional maupun obat modern. Salah satu tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat untuk obat tradisional adalah tanaman brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers). Brotowali banyak mengandung alkaloid, dammar lunak, pati, glikosida pikroretosid, zat pahit pikroretin, harsa, berberin, palmatin dan kolumbin (Suryawati dan Suprapti 2007). Batang brotowali (*Tinospora crispa* (L)

Miers) juga diketahui mengandung beberapa senyawa fenolik yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan. Selain itu, isolat bergenin dari batang brotowali telah diteliti memiliki aktivitas sebagai penangkap radikal bebas (Cavin dan Dweck, 2007). Antioksidan dapat digunakan untuk mengurangi kerusakan sel yang terjadi akibat stres oksidatif (Prasannachandra, 2006). Dalam penelitian sebelumnya ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*) yang mengandung senyawa tinokrisposid terbukti mampu menekan perkembangan *Plasmodium berghei* dalam darah mencit dan memperpanjang hidup mencit yang terinfeksi (Suryawati dan Suprapti 2007).

Pada saat Plasmodium menginvasi eritrosit, mengakibatkan perubahan struktur di dalam eritrosit, kemudian mendegradasi hemoglobin dan menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas dalam jumlah yang berlebihan akan menyebabkan terjadi stres oksidatif dan mengakibatkan kerusakan sel (Prasannachandra, 2006). *Heat Shock Protein* (HSP70) adalah ATP-dependent molekul chaperone yang mengatur fungsi sel yang beragam, termasuk pelipatan dan perakitan protein yang baru disintesis, pelipatan protein yang gagal melipat, transportasi protein melalui membran intraseluler dan menjaga homeostasis protein dalam sel (Adam et al, 2014). *Heat Shock Protein* (HSP) akan aktif bila dirangsang oleh berbagai macam bentuk stres, seperti *oxidative stress*, panas, dingin, demam, inflamasi dan gangguan oksigenasi dalam sel. Dalam kondisi normal, *Heat Shock Protein* (HSP) juga banyak ditemukan dalam sel, dan mereka berperan sebagai 'Chaperone' yang bertugas memastikan setiap protein dalam tubuh kita berada dalam bentuk yang seharusnya, ditempat yang seharusnya dan diwaktu yang seharusnya (Widjaja et al, 2009).

Terdapat beberapa alasan mengapa penelitian HSP pada parasit malaria adalah hal yang sangat penting. Genome *Plasmodium falciparum* mengandung urutan gen (sekuens) yang mengkode 6 HSP70 dan 43 HSP40. Jumlah besar dari HSP70 dan HSP40 pada parasit ini menimbulkan dugaan bahwa *chaperon* mungkin penting untuk ketahanan hidup. Selain itu, gambaran dari siklus hidup parasit memberikan dugaan adanya kebutuhan yang sangat terhadap fungsi *chaperon*, terutama HSP70 dan HSP40 (Bell dan Menoret, 2011). Hepar merupakan salah satu organ yang berperan penting pada infeksi malaria. Selain berperan dalam siklus hidup parasit malaria yaitu pada reproduksi malaria, juga merupakan salah satu target organ yang sering mengalami komplikasi pada malaria (Harijianto *et al*, 2000). Fungsi dari hepar sangat kompleks yaitu sebagai tempat filtrasi darah, fungsi ekskresi, fungsi metabolik, serta sebagai pertahanan tubuh yang dilakukan oleh sel kupffer (Sjaifullah,1999).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian kombinasi artesunat dan ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa*(L) Miers) lebih menurunkan ekspresi HSP70 pada jaringan hepar mencit yang diinfeksi oleh *Plasmodium berghei* dibandingkan terapi yang diberikan ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa*(L) Miers) saja?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa pemberian kombinasi ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) lebih menurunkan ekspresi HSP70 pada jaringan hepar mencit yang diinfeksi oleh *Plasmodium berghei* daripada yang

mendapatkan terapi ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) saja.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan ekspresi HSP70 pada beberapa dosis dari ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) sebagai antioksidan yang efektif terhadap infeksi dari *Plasmodium berghei*
2. Untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) dan artesunat dengan jumlah penurunan HSP70

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan informasi mengenai efek pemberian ekstrak methanol batang brotowali (*Tinospora crispa*(L) Miers) terhadap ekspresi HSP70 pada jaringan hepar mencit yang diinfeksi oleh *Plasmodium berghei* dan mendapatkan terapi artesunat.
2. Dapat di gunakan sebagai bahan rujukan lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan terapi kombinasi antimalaria dengan brotowali (*Tinospora crispa*(L) Miers).
2. Memanfaatkan kekayaan keanekaragaman hayati Indonesia sehingga bisa dikembangkan sebagai formulasi untuk terapi kombinasi yang berasal dari tanaman.