

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit yang cukup serius dan fatal yang disebabkan oleh parasit yang umumnya menginfeksi nyamuk *Anopheles* yang berkembang biak di tubuh manusia. Orang yang menderita malaria biasanya dengan gejala demam tinggi, menggigil, dan gejala seperti flu. Meskipun malaria merupakan penyakit yang mematikan, keadaan sakit dan kematian dapat dicegah. Pada tahun 2012, diperkirakan 627.000 orang meninggal karena malaria dan sebagian besar diantaranya adalah anak-anak di sub-Sahara Afrika (CDC, 2012). Prevalensi malaria nasional berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2010 adalah 0,6% Provinsi dengan *Annual Parasite Incidence* (API) di atas angka rata-rata nasional terdapat di Nusa Tenggara Barat (NTB), Maluku, Maluku Utara, Kalimantan Tengah, Bangka Belitung, Kepulauan Riau, Bengkulu, Jambi, Sulawesi Tengah, Gorontalo, dan Aceh (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Dalam dekade terakhir, terjadi peningkatan pesat dalam upaya pengendalian malaria. Peningkatan upaya intervensi ini berhasil menyelamatkan 3,3 juta nyawa secara global dan mengurangi angka kematian malaria sebesar 45%, yang mengarah ke harapan dan rencana penghapusan dan akhirnya pemberantasan (CDC, 2012).

Terdapat 5 jenis spesies parasit yang berbeda, yaitu *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. knowlesi* (CDC, 2015). Malaria Tropika yang disebabkan oleh *P. falciparum*, merupakan penyebab sebagian besar kematian akibat malaria. *Plasmodium falciparum* dapat membunuh > 1 juta orang tiap tahunnya (Mackintosh and Beeson, 2004). Malaria dengan komplikasi digolongkan sebagai malaria berat, yaitu menurut definisi *World Health Organization* (WHO), merupakan infeksi *Plasmodium falciparum* stadium

aseksual dengan satu atau lebih komplikasi berupa malaria serebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, hipoglikemi, syok, perdarahan, kejang, asidosis dan makroskopis hemoglobinuria (WHO, 2012).

Setelah didiagnosis malaria berat, terapi utamanya adalah pemberian obat secara parenteral dengan dosis yang optimal, aman dan dalam ruangan khusus, seperti *Intensive Care Unit* (ICU). Manajemen suportif dari komplikasi seperti koma, kejang-kejang, asidosis metabolik, hipoglikemia, gangguan cairan dan elektrolit, gagal ginjal, infeksi sekunder, gangguan perdarahan dan anemia juga penting. Kemajuan terbaru dalam kemoterapi antimalaria adalah penggunaan derivatif artemisinin terutama intravena artesunate, yang dapat digunakan untuk pengobatan malaria berat. Selain terapi antimalaria, ventilasi mekanis dan penggantian ginjal juga berperan penting dalam mengurangi angka kematian dari kondisi yang mengancam jiwa ini (Goeffrey, 2006).

Artemisia annua L adalah tanaman yang termasuk familia Asteraceae yang mengandung artemisinin yaitu suatu zat yang berkhasiat sebagai antimalaria. Penggunaan artemisinin sebagai obat antimalaria telah dibuktikan dalam penelitian di beberapa negara. Artemisinin termasuk dalam kelompok senyawa seskuiterpen lakton dengan ikatan endoperoksida internal, senyawa yang aktif sebagai obat malaria yang efektif untuk melawan galur *Plasmodium* yang resisten terhadap klorokuin (Isnawati dan Gitawati, 2009).

Resistensi parasit terhadap artemisinin sejauh ini telah terdeteksi di lima negara Asia Tenggara, yaitu di Kamboja, Republik Demokratik Rakyat Laos, Myanmar, Thailand dan Viet Nam (semua dalam sub regional *Greater Mekong*). Resistensi artemisinin juga diduga di beberapa bagian Amerika Selatan, tetapi studi konfirmasi mengenai hal ini masih berlangsung. Resistensi ini terjadi sebagai akibat dari beberapa faktor, termasuk pengobatan yang kurang,

kepatuhan pasien yang kurang, dan ketersediaan oral artemisinin yang berbasis monoterapi dan bentuk obat yang substandar (WHO, 2011).

Artemisin Base Combination Therapy (ACT) menggabungkan turunan artemisinin dengan obat pendamping. Ada lima ACT yang berbeda saat ini direkomendasikan oleh WHO. Peran senyawa artemisinin adalah untuk mengurangi beban parasit utama selama tiga hari pertama pengobatan, sedangkan peran obat pendamping adalah untuk menghilangkan parasit yang tersisa. Pada pasien yang terinfeksi dengan *strain* malaria tahan artemisinin, senyawa artemisinin tidak akan menghapus semua parasit pada hari ketiga perawatan. Namun, pasien masih bisa disembuhkan sebagai bagian dari regimen pengobatan yang lebih lama, asalkan mereka diterapi dengan ACT yang mengandung obat pendamping yang efektif dalam wilayah geografis (WHO, 2014).

Pada bulan Mei 2007, *World Health Assembly* (WHA) menghimbau negara-negara endemik malaria untuk menghentikan pemberian monoterapi berbasis artemisinin (resolusi *60th World Health Assembly* (WHA60.18)), dan pada bulan Januari 2011, WHO merilis *Global Plan for Artemisinin Resistance Containment* (GPARC), menghimbau semua pemangku kepentingan untuk memaksimalkan upaya untuk menjaga efektivitas ACT. *Global Plan for Artemisinin Resistance Containment* mendesak negara-negara endemik untuk meningkatkan pemantauan dan pengawasan kemungkinan resistensi, termasuk melalui studi keberhasilan terapi, untuk memperluas akses ke diagnosa, dan untuk merasionalisasi penggunaan ACT. Dalam hal ini, para pemangku kepentingan dihimbau untuk berinvestasi dalam *artemisinin-resistance* terkait penelitian, dan memobilisasi sumber daya (WHO, 2011).

Indonesia memiliki keanekaragaman flora dan fauna. Keanekaragaman flora yang dimiliki Indonesia membuat Indonesia juga kaya akan tanaman obat. Kondisi tanah dan iklim di Indonesia memungkinkan tanaman obat dapat tumbuh

dengan subur di halaman rumah penduduk. Salah satu tanaman yang banyak khasiatnya dalam kesehatan sehingga dimanfaatkan sebagai obat adalah brotowali. Masyarakat Indonesia secara turun-temurun menggunakan tanaman brotowali untuk pengobatan rematik arthritis, rematik sendi pinggul (*sciatica*), demam, merangsang nafsu makan, demam kuning, kencing manis dan malaria (Suryawati dan Suprapti, 2007). Tanaman brotowali mengandung alkaloid, damar lunak, pati, glikosida pikroretosid, harsa, pikroretin, berberin, dan palmatin (Umi dan Noor, 1995). Senyawa alkaloid kuartener (berberine, palmatine, magnoflorine, dan colubamine) merupakan suatu struktur senyawa yang mengandung nitrogen kuartener yang telah diketahui dapat menghambat pertumbuhan Plasmodium dengan cara mengeblok transport intraseluler kolin (Ancelin dan Vial, 1986).

Terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACT) yang direkomendasikan oleh WHO sebagai pengobatan lini pertama untuk malaria falsiparum menarik perhatian peneliti untuk mengembangkan terapi kombinasi berbasis artemisinin ini. Brotowali yang juga dapat digunakan sebagai antimalaria dapat menjadi pilihan terapi kombinasi berbasis artemisinin. Namun, masih belum ada bukti efektivitas terapi kombinasi brotowali dan artemisinin. Penelitian ini ditujukan untuk membuktikan efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) dan artesunat injeksi lebih efektif terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat dibandingkan dengan terapi artesunat injeksi atau ekstrak batang brotowali saja.

Plasmodium berghei ANKA banyak digunakan pada penelitian malaria falsiparum karena parasit tersebut memiliki kemiripan dengan *P. falciparum* dalam patogenesis terjadinya malaria. Pada infeksi oleh *P. berghei* ANKA dapat kita temukan adanya fenomena *cytoadherence*, *rosetting*, dan sekuestrasi dari

eritrosit yang terinfeksi pada tikus coba, sama seperti efek yang ditimbulkan oleh infeksi *P. falciparum* pada manusia (Lou dkk, 2001).

Pada penelitian ini, untuk melihat efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali dan artesunat injeksi, digunakan organ hepar karena organ hepar merupakan tempat replikasi pertama dari Plasmodium (CDC, 2012) dan juga tempat filtrasi sel darah merah (Guyton dan Hall, 2007).

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) dan artesunat injeksi lebih efektif terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat dibandingkan dengan terapi artesunat injeksi atau ekstrak batang brotowali saja?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Membuktikan efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) dan artesunat injeksi lebih efektif terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat dibandingkan dengan terapi artesunat injeksi atau ekstrak batang brotowali saja.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat

2. Membuktikan efek terapi artesunat injeksi terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
3. Membuktikan efek terapi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
4. Membuktikan efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) pada beberapa dosis dan artesunat injeksi terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
5. Menguji perbedaan derajat kerusakan histopatologi hepar pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok yang diberi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) saja, kelompok yang diberi artesunat injeksi saja, dan kelompok kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) pada beberapa dosis dan artesunat injeksi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi tentang efek terapi artesunat injeksi terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
2. Memberikan informasi tentang efek terapi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.
3. Memberikan informasi tentang efek terapi kombinasi ekstrak batang brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers) pada beberapa dosis

dan artesunat injeksi terhadap penurunan derajat kerusakan histopatologi hepar mencit yang mengalami malaria berat.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan terapi kombinasi antimalaria dengan brotowali (*Tinespora crispa*(L) Miers).
2. Membudidayakan tanaman obat tradisional Indonesia sebagai bahan untuk terapi kombinasi obat antimalaria.

