

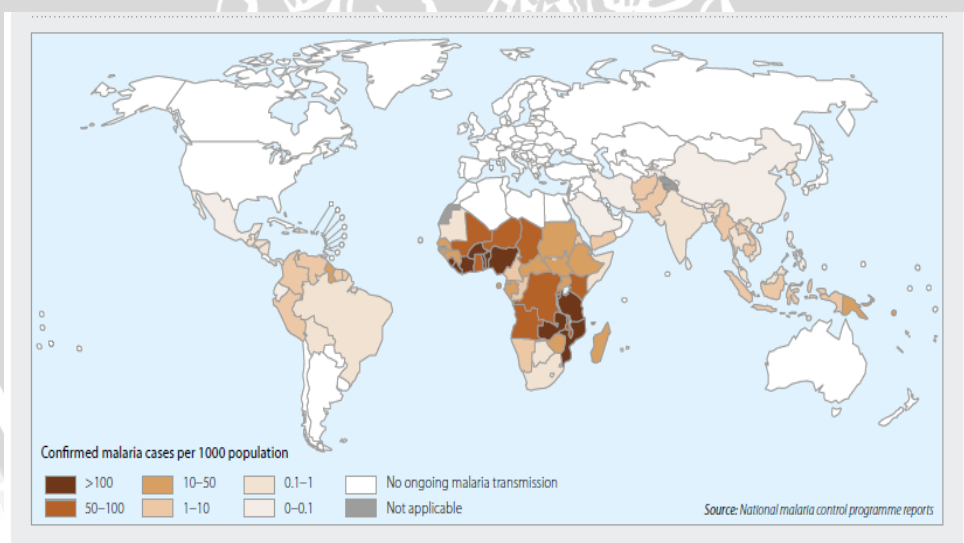
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

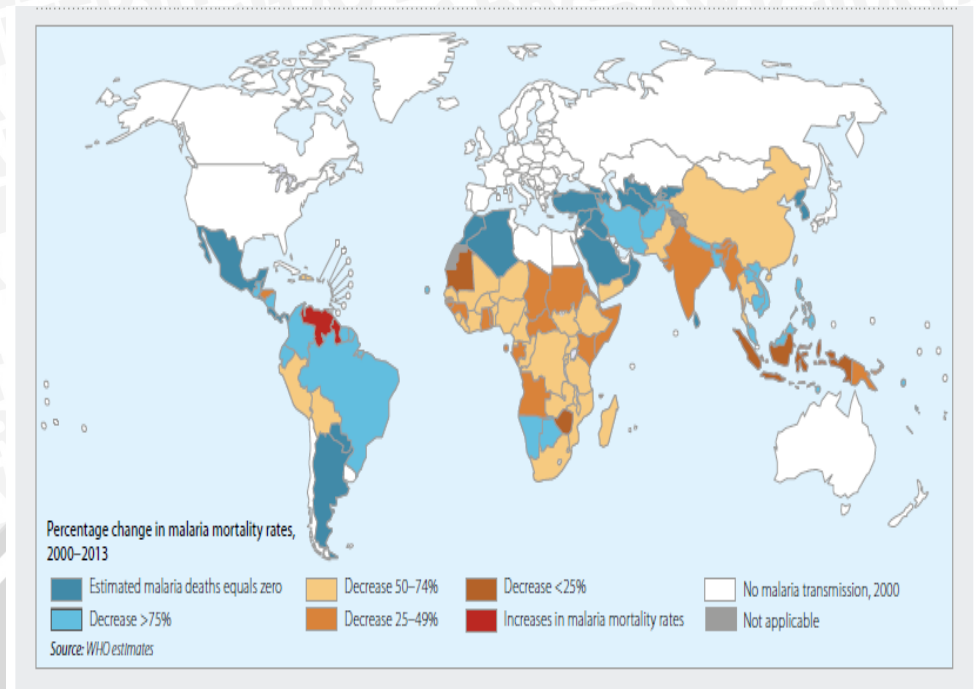
2.1 Malaria

2.1.1 Epidemiologi Malaria

Dalam *World Malaria Report*, terlihat bahwa dunia terus membuat kemajuan yang mengesankan dalam mengurangi kasus malaria dan kematian akibatnya. Pada gambar 2.1, dapat dilihat bahwa transmisi malaria di Indonesia masih cukup tinggi yaitu 1-10 per 1000 populasi. Pada gambar 2.2, persentase laju mortalitas malaria terjadi penurunan kurang dari 25% (*World Malaria Report*, 2014). Oleh karena itu, pemerintah Indonesia harus lebih agresif dalam hal pencegahan dan pengobatan penyakit malaria.

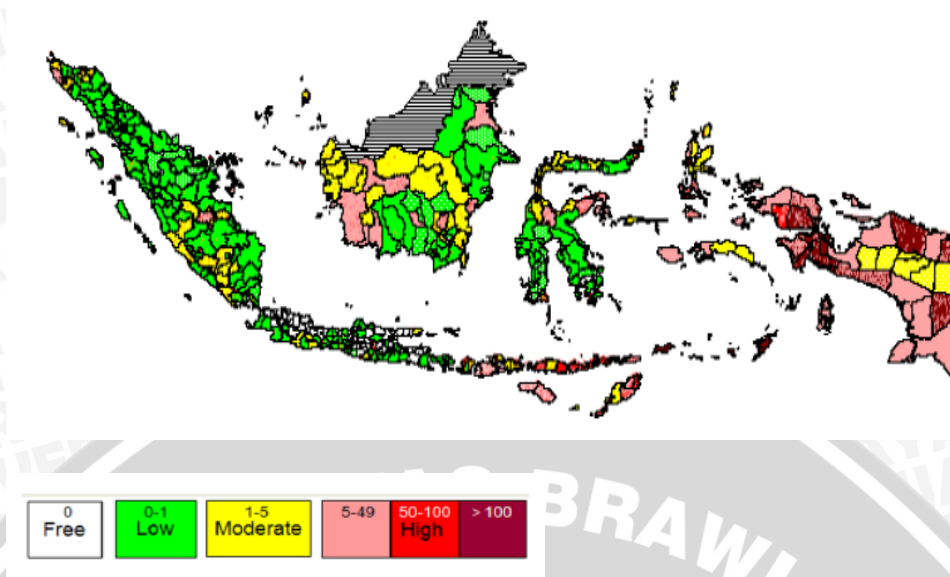


Gambar 2.1 Transmisi Malaria di Beberapa Negara 2013 (*World Malaria Report*, 2014)



Gambar 2.2 Perubahan Persentase Laju Mortalitas Malaria 2000-2013
(World Malaria Report, 2014)

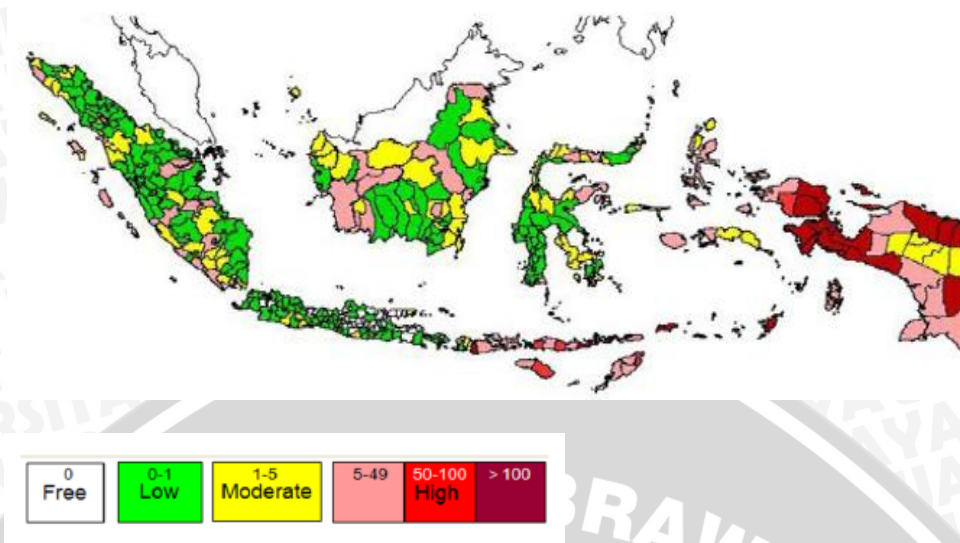
Penyakit malaria di Indonesia saat ini lebih tersebar di luar Pulau Jawa dan Bali. Konsentrasi terbesar berada di Pulau Irian Jaya dan Kepulauan Maluku disusul Kalimantan, Sumatera, kemudian Sulawesi. Hal ini disebabkan daerah-daerah di luar Pulau Jawa masih banyak dijumpai hamparan rawa tempat nyamuk *Anopheles* tinggal (terutama Irian Jaya, Maluku dan Kalimantan). Pertumbuhan penduduk yang tinggi di Pulau Jawa dan Bali selama beberapa dekade ini menyebabkan hilangnya rawa-rawa yang diubah menjadi persawahan dan sebagainya, sedangkan penyebaran penduduk yang kurang rata di Irian Jaya, Maluku, dan Kalimantan menjadikan daerah-daerah ini masih banyak dipenuhi oleh rawa yang merupakan sumber asal nyamuk *Anopheles* penyebar malaria. Selain itu, penanganan penyakit malaria di daerah di luar Jawa oleh pemerintah masih belum maksimal (Muti'ah dkk, 2010).



Gambar 2.3 Peta Stratifikasi Malaria 2008 (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

Penyakit malaria masih ditemukan di seluruh provinsi di Indonesia. Berdasarkan API, Indonesia bagian timur masuk dalam stratifikasi malaria tinggi, stratifikasi sedang di beberapa wilayah di Kalimantan, Sulawesi, dan Sumatra, sedangkan di Jawa-Bali masuk dalam stratifikasi rendah, meskipun masih terdapat desa/ fokus malaria tinggi (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Annual Parasite Incidence (API) dari tahun 2008–2009 menurun dari 2,47 per 1000 penduduk menjadi 1,85 per 1000 penduduk. Bila dilihat per provinsi dari tahun 2008 – 2009, provinsi dengan API yang tertinggi adalah Papua Barat, Nusa Tenggara Timur (NTT) dan Papua. Masih terdapat 12 provinsi yang diatas angka API nasional (Kementerian Kesehatan RI, 2011).



Gambar 2.4 Peta Stratifikasi Malaria 2009 (Kementerian Kesehatan RI, 2011)

Infeksi campuran antara *P. falciparum* dan *P. vivax* sering dijumpai di Indonesia dan Thailand. Pada tahun 2010 *P. knowlesi* pernah dilaporkan di Pulau Kalimantan. *Plasmodium malariae* dapat ditemukan di beberapa provinsi antara lain Lampung, NTT, dan Papua. *Plasmodium ovale* pernah ditemukan di NTT dan Papua. Prevalensi malaria nasional berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2010 adalah 0,6% dimana provinsi dengan 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. Tingkat prevalensi tertinggi ditemukan di wilayah timur Indonesia, yaitu di Papua Barat (10,6%), Papua (10,1%) dan NTT (4,4%) (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

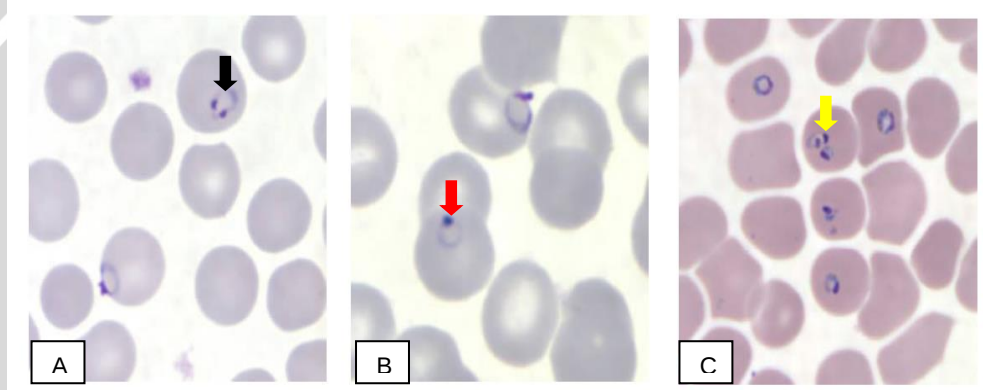
2.1.2 Morfologi Plasmodium

Malaria disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*, pada manusia terdapat 5 spesies yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*. *Plasmodium faciparum* dan *P. knowlesi*

menyebabkan infeksi paling berat dan angka kematian tertinggi (Arsunan, 2012).

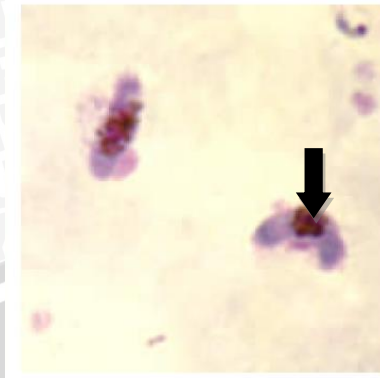
2.1.2.1 Morfologi *Plasmodium falciparum*

Bentuk cincin dari *Plasmodium falciparum* memiliki sitoplasma yang tipis dan terdapat satu atau dua titik kromatin. Pada infeksi *P. falciparum*, ukuran sel darah merah yang terinfeksi tidak membesar dan umumnya lebih dari satu infeksi dalam satu sel darah merah (*multiple infection*) (CDC, 2013).



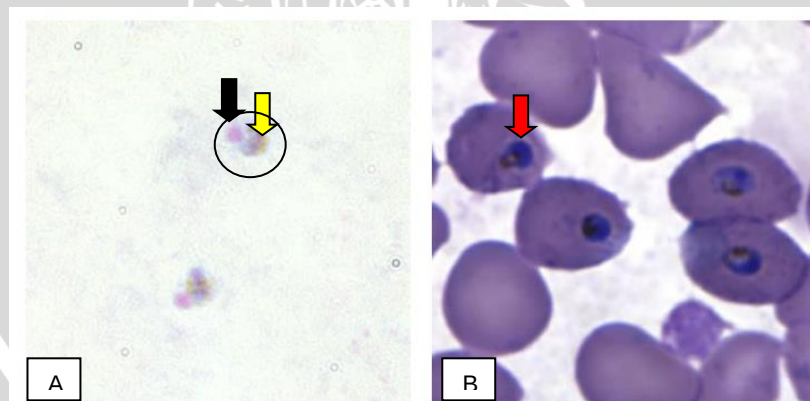
Gambar 2.5 Bentuk cincin *Plasmodium falciparum*. Pada gambar A, yang ditunjuk oleh anak panah warna hitam adalah bentuk cincin *P. falciparum* dengan 2 titik kromatin. Pada gambar B, yang ditunjuk oleh anak panah berwarna merah adalah bentuk cincin *P. falciparum* dengan sitoplasma yang tampak tipis. Pada gambar C, yang ditunjuk oleh anak panah berwarna kuning adalah sel darah merah yang diinfeksi lebih dari satu *P. falciparum* (*multiple infection*). Hapusan tipis darah, pewarnaan Giemsa, perbesaran 1000x tanpa minyak emersi (CDC, 2013).

Sel gametosit *Plasmodium falciparum* berbentuk seperti pisang atau bulat. Kromatinnya tunggal dan terlihat jelas. Terdapat pigmen yang tersebar, kasar, seperti butir beras, dan terkadang ada *extrusion body* yang berwarna merah muda (WHO, 2012). Kromatin pada makrogamet berupa *single mass*, sedangkan pada mikrogamet tersebar (CDC, 2013).



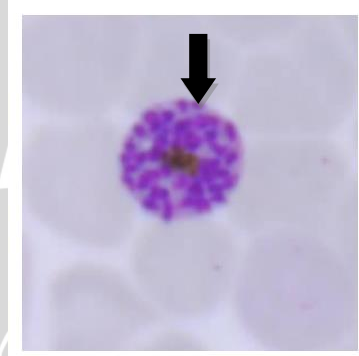
Gambar 2.6 Gametosit *P. falciparum*. Bagian yang ditunjuk oleh panah merupakan gambar gametosit *Plasmodium falciparum* pada apusan darah tebal. (pewarnaan giemsa, perbesaran 1000x dengan minyak emersi) (CDC, 2013)

Trofozoit *Plasmodium falciparum* jarang sekali ditemukan pada hapusan darah perifer. Bentuk cincin dari *P. falciparum* yang lebih tua disebut trofozoit. Sitoplasma dari trofozoit yang sudah matur cenderung lebih padat dibandingkan bentuk cincin ketika masih muda. Ketika trofozoit *P. falciparum* tumbuh dan matur, dia cenderung untuk mempertahankan bentuk cincinnya dan terkadang terdapat pigmen berwarna kuning dalam sitoplasma (CDC, 2013).



Gambar 2.7 Trofozoit Matur *P. falciparum*. Gambar A. Trofozoit *P. falciparum* pada hapusan darah tebal. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hitam adalah trofozoit matur *P. falciparum*. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna kuning adalah pigmen malaria. Gambar B. Trofozoit *P. falciparum* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna merah adalah trofozoit matur *P. falciparum*. (Pewarnaan giemsa, perbesaran 1000x dengan minyak emersi) (CDC, 2013)

Skizon dari *Plasmodium falciparum* jarang sekali terlihat pada hapusan darah perifer. Skizon yang matur memiliki 8 sampai 24 merozoit kecil. Seringkali pada skizon terlihat pigmen malaria. Merozoit dan pigmen malaria tersebut berkumpul menjadi satu massa (CDC, 2013).



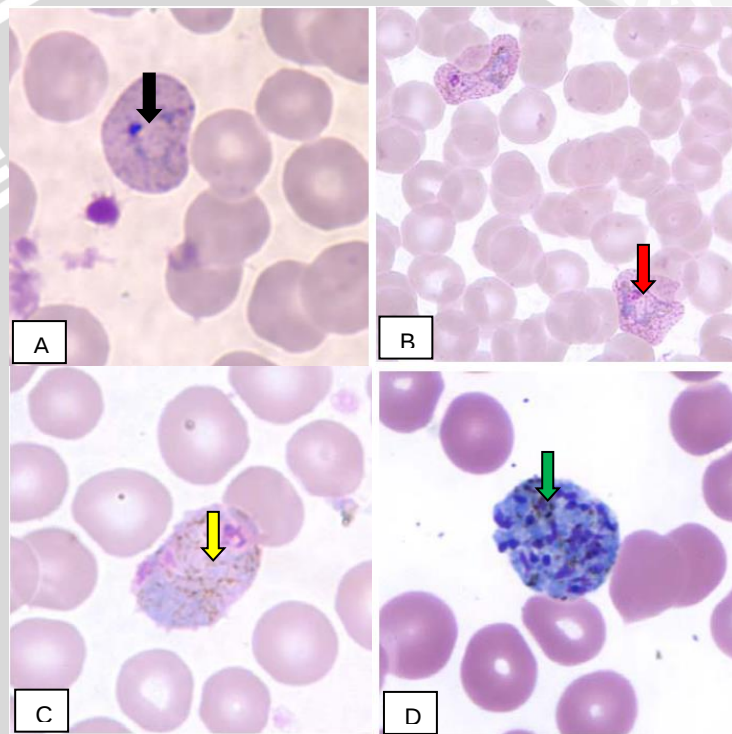
Gambar 2.8 Skizon *P. falciparum*. Bagian yang ditunjuk oleh panah merupakan gambar skizon *Plasmodium falciparum* pada apusan darah tipis. (Pewarnaan Giemsa. Perbesaran 100x dengan minyak emersi) (CDC, 2013)

2.1.2.2 Morfologi *Plasmodium vivax*

Pada infeksi *Plasmodium vivax*, sel darah merah ukurannya dapat normal atau membesar sampai 2 kali ukuran normal. Selain itu, bentuk sel darah merah yang terinfeksi *P. vivax* terkadang tidak beraturan. Pada kondisi optimal, titik *schuffner* mungkin dapat terlihat pada pewarnaan Giemsa (CDC, 2013).

Bentuk cincin dari *Plasmodium vivax* memiliki titik kromatin yang besar dan sitoplasma dapat menjadi *amoeboid* ketika mereka berkembang. Bentuk trofozoit dari *P. vivax* menampilkan sitoplasma yang amoeboid, titik kromatin yang besar, dan memiliki pigmen malaria yang berwarna coklat kekuningan. Selain itu, pada bentuk trofozoit *P. vivax*, titik *schuffner* terlihat lebih jelas dibandingkan di *P. ovale*. Gametosit *P. vivax* berbentuk bulat atau

oval dengan pigmen coklat yang tersebar dan hampir menempati seluruh sel darah merah. Titik *schuffner* lebih jelas terlihat pada gametosit *P. vivax* dibandingkan pada gametosit *P. ovale*. Skizon pada *P. vivax* berukuran besar dan memiliki 12 sampai 24 merozoit, terdapat pigmen coklat kekuningan, dan memenuhi hampir seluruh sel darah merah (CDC, 2013).

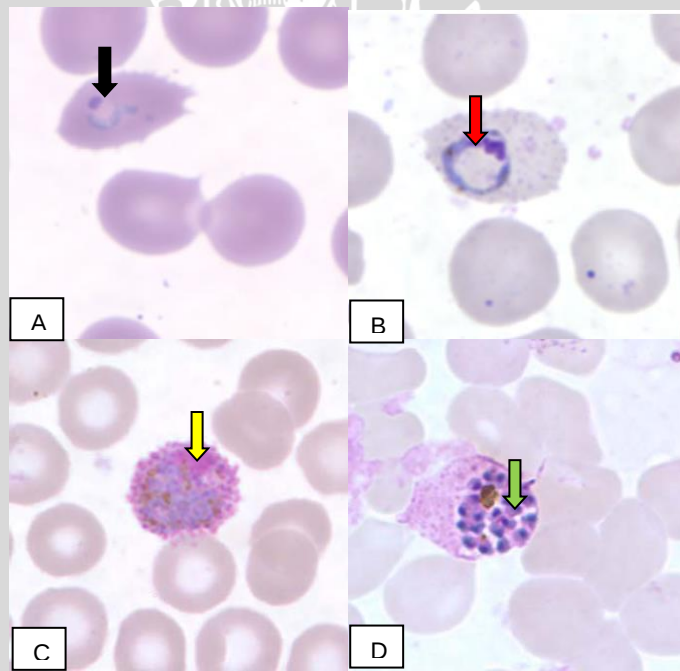


Gambar 2.9 Morfologi *Plasmodium vivax*. Gambar A. Bentuk cincin *P. vivax* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hitam adalah bentuk cincin *P. vivax*. Gambar B. Amoeboid Trofozoit *P. vivax* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna merah adalah trofozoit *P. vivax*. Gambar C. Gametosit *P. vivax* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna kuning adalah gametosit *P. vivax*. Gambar D. Skizon dari *P. vivax* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hijau adalah pigmen coklat malaria yang ada di dalam skizon. Pewarnaan giemsa, perbesaran 1000x dengan minyak emersi. (CDC, 2013)

2.1.2.3 Morfologi *Plasmodium ovale*

Pada infeksi *Plasmodium ovale*, sel darah merah yang terinfeksi ukurannya dapat normal atau sedikit membesar, bentuknya bulat atau oval, dan terkadang disertai *fimbriae*. Pada

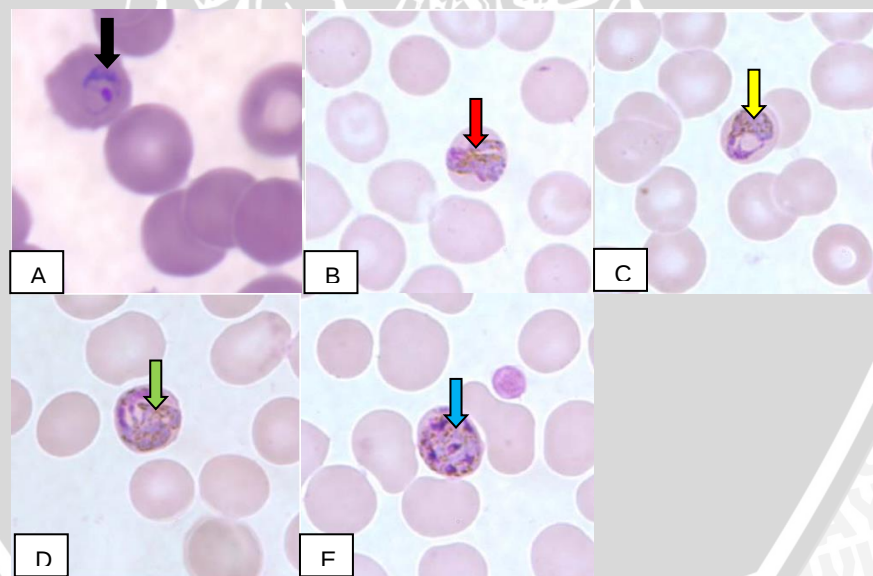
kondisi optimal, terlihat adanya titik *schuffner* dengan pengecatan *Giemsa*. Bentuk cincin dari *Plasmodium ovale* memiliki *sturdy cytoplasm* dan titik kromatin yang besar. Bentuk trofozoit dari *P. ovale* memiliki *sturdy cytoplasm*, titik kromatin yang besar, dan menjadi lebih padat sampai sedikit ireguler. Titik *schuffner* dapat terlihat pada trofozoit *P. ovale*. Gametosit dari *P. ovale* berbentuk bulat sampai oval dan hampir memenuhi seluruh sel darah merah. Pigmen malaria terlihat lebih coklat dan lebih kasar pada gametosit *P. ovale* dibandingkan *P. vivax*. Skizon dari *P. ovale* memiliki 6 sampai 14 merozoit dengan nukleus yang besar dan terkumpul di sekitar pigmen coklat gelap (CDC, 2013).



Gambar 2.10 Morfologi *Plasmodium ovale*. Gambar A. Bentuk cincin *P. ovale* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hitam adalah bentuk cincin *P. ovale* pada *fimbriated erythrocyte*. Gambar B. Trofozoit *P. ovale* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna merah adalah trofozoit *P. vivax*. Gambar C. Gametosit *P. ovale* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna kuning nukleus dari gametosit *P. ovale*. Gambar D. Skizon dari *P. vivax* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hijau adalah merozoit yang ada di sekitar pigmen malaria dalam skizon. Pewarnaan *giemsa*, perbesaran 1000x dengan minyak emersi. (CDC, 2013)

2.1.2.4 Morfologi *Plasmodium malariae*

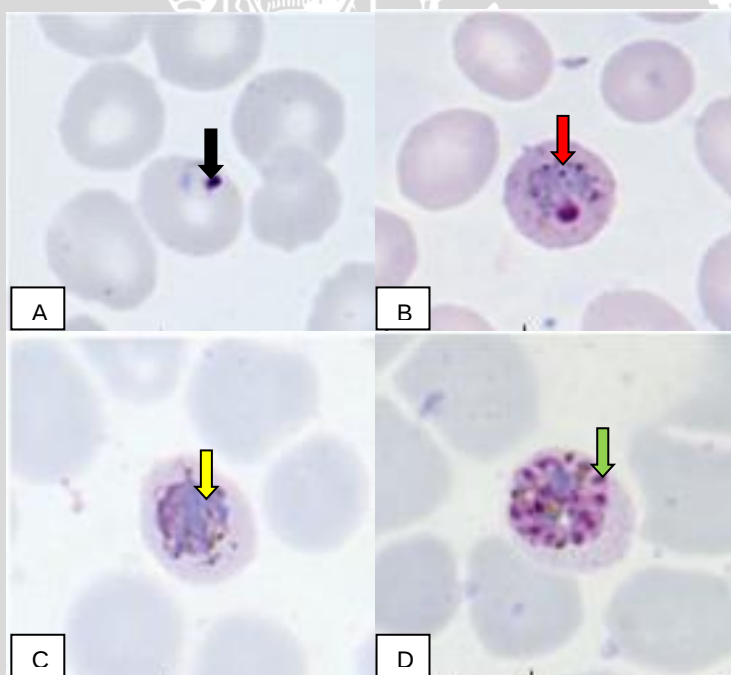
Pada infeksi *Plasmodium malariae*, sel darah merah yang terinfeksi berukuran normal atau lebih kecil. Bentuk cincin dari *P. malariae* memiliki *sturdy cytoplasm* dan titik kromatin yang besar. Trofozoit *P. malariae* memiliki sitoplasma yang padat dan titik kromatin yang besar. Terkadang terlihat *band form* dan atau *basket form* dengan pigmen coklat yang gelap dan kasar. Skizon dari *P. malariae* memiliki 6 sampai 12 merozoit dengan nukleus yang besar yang terkumpul di sekitar pigmen coklat gelap. Merozoit dalam skizon terkadang membentuk *rosette pattern*. Gametosit *P. malariae* berbentuk bulat sampai oval dengan pigmen coklat yang tersebar. Gametosit *P. malariae* hampir memenuhi sel darah merah (CDC, 2013).



Gambar 2.11 Morfologi *Plasmodium malariae*. Gambar A. Bentuk cincin *P. malariae* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hitam adalah bentuk cincin *P. malariae*. Gambar B. Trofozoit *P. malariae* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna merah adalah *band form* trofozoit *P. malariae*. Gambar C. Trofozoit *P. malariae* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna kuning adalah *basket form* trofozoit *P. malariae*. Gambar D. Gametosit *P. malariae* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hijau adalah gametosit *P. malariae*. Gambar E. Skizon *P. malariae* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna biru adalah merozoit yang membentuk *rosette form* dalam skizon *P. malariae*. Pewarnaan *giemsa*, perbesaran 1000x dengan minyak emersi. (CDC, 2013)

2.1.2.5 Morfologi *Plasmodium knowlesi*

Trofozoit muda *Plasmodium knowlesi* memiliki karakteristik sitoplasma yang berbentuk cincin yang melingkupi vakuola dan terdapat titik kromatin yang bulat. Trofozoit matur *P. knowlesi* sitoplasmanya terlihat lebih padat dibandingkan trofozoit muda dan berbentuk *amoeboid*. Trofozoit matur *P. knowlesi* terkadang membentuk *band form*. Gametosit *P. knowlesi* berbentuk bulat, padat, mengisi hampir seluruh eritosit, dan pigmen malaria tersebar atau terkumpul. Merozoit yang ada dalam skizon *P. knowlesi* berjumlah sampai 16, berbentuk seperti buah anggur dan pigmen coklat terkumpul menjadi satu massa (Lee dkk, 2009).

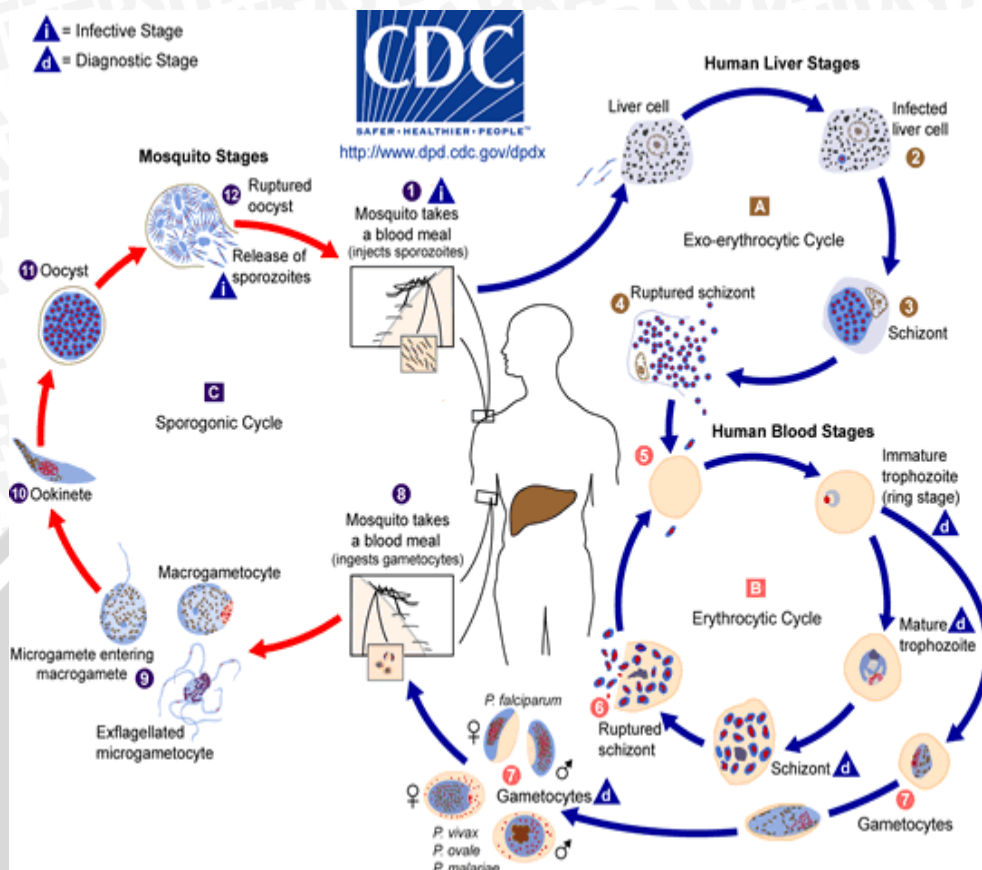


Gambar 2.12 Morfologi *Plasmodium knowlesi*. Gambar A. Trofozoit muda *P. knowlesi* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hitam adalah bentuk cincin *P. knowlesi*. Gambar B. Trofozoit matur *P. knowlesi* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna merah adalah trofozoit matur *P. knowlesi*. Gambar C. Gametosit *P. knowlesi* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna kuning adalah gametosit *P. knowlesi*. Gambar D. Skizon dari *P. knowlesi* pada hapusan darah tipis. Bagian yang ditunjuk oleh panah berwarna hijau adalah merozoit yang ada dalam skizon. Pewarnaan *giemsa*, perbesaran 1000x dengan minyak emersi. (Lee dkk, 2009)

2.1.3 Siklus Hidup Plasmodium

Dalam siklus hidup Plasmodium, ada dua hospes, yaitu manusia dan nyamuk Anopheles betina. Pada manusia, Plasmodium tumbuh dan berkembang biak pertama dalam sel-sel hati dan kemudian di sel darah merah. Plasmodium tumbuh di dalam sel darah merah dan menghancurkan sel darah merah, kemudian melepaskan anak parasit (merozoit) yang melanjutkan siklus dengan menginvasi sel darah merah lainnya. Ketika bentuk-bentuk tertentu dari Plasmodium tahap darah ("gametosit") diisap oleh nyamuk Anopheles betina selama makan darah, mereka mulai lagi, siklus yang berbeda dari pertumbuhan dan multiplikasi dalam nyamuk. Setelah 10-18 hari, Plasmodium ditemukan (sebagai "sporozoit") dalam kelenjar ludah nyamuk. Dengan demikian nyamuk membawa penyakit dari satu orang ke orang lain (bertindak sebagai "vektor"). Berbeda dari *host* manusia, vektor nyamuk tidak menderita dari kehadiran parasit (CDC, 2012).





Gambar 2.13 Siklus Hidup Malaria Falsiparum. Siklus hidup dari parasit malaria melibatkan dua *host*. Selama penghisapan darah, nyamuk Anopheles betina yang terinfeksi malaria menginokulasi sporozoit ke dalam tubuh manusia ¹. Sporozoit menginfeksi sel liver ² dan tumbuh menjadi dewasa dalam bentuk schizont ³, yang pecah dan melepaskan merozoit ⁴. (pada *P. vivax* dan *P. ovale*, fase dormant (hypnozoit) dan tetap ada di liver dan menyebabkan kekambuhan dengan memasuki aliran darah). Setelah terjadi replikasi awal di liver, (exo-erythrocytic schizogony ^A), Parasit mengalami multiplikasi aseksual dalam eritrosit (erythrocytic schizogony ^B). Merozoit menginfeksi sel darah merah ⁵. Bentuk cincin trophozoit menjadi dewasa dalam bentuk schizont, yang pecah melepaskan merozoit ⁶. Beberapa parasit berdiferensiasi menjadi gametosit ⁷. Fase parasit di darah bertanggung jawab terhadap manifestasi klinis penyakit ini. Gametosit, jantan (mikrogametosit) dan betina (makrogametosit), masuk ke dalam tubuh nyamuk Anopheles betina selama penghisapan darah ⁸. Multiplikasi parasit di dalam tubuh nyamuk dikenal dengan siklus sporogoni ^C. Ketika parasit berada di lambung nyamuk, mikrogamet melakukan penetrasi ke makrogamet membentuk zygot ⁹. Zygot berubah menjadi motil dan panjang (ookinet) ¹⁰ ookinet masuk ke dinding usus nyamuk dan berkembang menjadi ookista ¹¹. Ookista tumbuh, pecah, dan melepaskan sporozoit ¹², sporozoit masuk ke kelenjar saliva nyamuk. Inokulasi sporozoit ¹ masuk ke dalam manusia dan melanjutkan siklus hidup parasit malaria. (CDC, 2012).

2.1.4 Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria yang cepat dan tepat merupakan bagian dari manajemen penyakit efektif. Diagnosis malaria ditegakkan berdasarkan kecurigaan klinis dan deteksi adanya parasit dalam darah (parasitologi

atau konfirmasi diagnosis). Sensitivitas diagnosis yang tinggi penting pada area endemik malaria terutama pada individu yang rentan seperti anak-anak dan individu non-imun karena penyakit bisa berkembang dengan cepat dan fatal (WHO, 2011).

Gelaja klinis malaria tidak spesifik. Secara klinis, dugaan malaria lebih berdasarkan riwayat panas. Diagnosis berdasarkan gejala klinis saja sering menyebabkan terapi yang berlebihan. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan untuk diagnosis klinis atau dugaan malaria tanpa komplikasi sebagai berikut :

- Jika pada suatu daerah dengan resiko malaria yang rendah, diagnosis klinis malaria tanpa komplikasi harus berdasarkan kemungkinan terpapar malaria dan riwayat panas pada 3 hari sebelumnya tanpa disertai gejala penyakit parah yang lainnya.\
- Jika pada suatu daerah dengan resiko malaria yang tinggi, diagnosis klinis harus berdasarkan riwayat panas pada 24 jam sebelumnya dan/atau adanya anemia, telapak tangan tampak pucat sering pada anak-anak.

Pada semua daerah, kecurigaan klinis malaria harus dikonfirmasi dengan diagnosis parasitologi. Namun dalam kondisi dimana diagnosis parasitologi tidak mungkin dilakukan, keputusan pemberian terapi antimalaria harus berdasarkan probabilitas utama penyakit adalah malaria, sedangkan penyebab panas lainnya dan kemungkinan terapi lain yang dibutuhkan harus tetap dipikirkan (WHO, 2011).

Ada 2 metode yang rutin dilakukan untuk diagnosis parasitologi yaitu mikroskop cahaya dan test diagnosis cepat (*Rapid Diagnosis Test/RTD*). *Rapid Diagnosis Test* merupakan deteksi antigen spesifik

parasit atau enzim dengan menggunakan *stick*, kaset atau kartu tes untuk malaria, dimana munculnya garis berwarna mengindikasikan adanya antigen plasmodial. Resiko *false* negatif lebih tinggi pada pasien yang telah mendapatkan terapi turunan artemesinin. Diagnosis parasitologi harus tersedia dalam waktu yang singkat (kurang dari 2 jam) dari datangnya pasien. Jika diagnosis parasitologi tidak ada atau terlambat, pasien dengan kecurigaan malaria berat dan kelompok resiko tinggi harus diberikan terapi secepat mungkin sesuai dengan kondisi klinisnya (Robert, 2002).

Diagnosis pasti malaria ditegakkan dengan ditemukannya bentuk aseksual parasit pada pewarnaan hapusan darah tepi. Jika pada pemeriksaan hapusan darah didapatkan hasil negatif, pemeriksaan hapusan ulangan harus dilakukan pada kasus dimana masih terdapat kecurigaan yang tinggi terhadap adanya penyakit malaria tersebut. Teknik pewarnaan yang digunakan untuk pemeriksaan hapusan yang bisa dilakukan antara lain pewarnaan *Romanowsky*, pewarnaan *Giemsa* pada pH 7,2, pewarnaan *Wright*, pewarnaan *Field*, dan pewarnaan *Leishman* (White dan Breman, 2008). Pewarnaan *Giemsa* lebih disukai karena dapat melihat karakteristik morfologi Plasmodium seperti titik *schuffner* dan *maurer's cleft* (CDC, 2013).

Dalam penegakan diagnosis malaria, dapat dilakukan pemeriksaan hapusan darah tipis maupun hapusan darah tebal. Sediaan hapusan darah tipis untuk melihat derajat parasitemia. Derajat parasitemia ditentukan sebagai jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit per 1000 sel darah merah. Pada hapusan darah tebal memiliki keuntungan mengkonsentrasikan parasit (40-100 kali lipat dibandingkan dengan sediaan hapusan darah

tipis), sehingga meningkatkan sensitivitas diagnostik (White dan Breman 2008).

2.2 Malaria Berat

2.2.1 Definisi Malaria Berat

Infeksi malaria dapat menyebabkan disfungsi dari organ vital dan kematian. Malaria berat didefinisikan dari bukti adanya disfungsi organ vital baik secara klinis ataupun laboratorium. Hampir semua kematian dari malaria berat merupakan hasil dari infeksi *P. falciparum*. Manifestasi dapat timbul sendirian atau lebih dari satu pada pasien yang sama (WHO, 2012).

Tabel 2.1 Karakteristik Klinis Malaria Berat (WHO, 2012).

Clinical features of severe malaria

- Impaired consciousness (including unrousable coma);
- Prostration, i.e. generalized weakness so that the patient is unable to sit, stand or walk without assistance;
- Multiple convulsions: more than two episodes within 24h;
- Deep breathing and respiratory distress (acidotic breathing);
- Acute pulmonary oedema and acute respiratory distress syndrome;
- Circulatory collapse or shock, systolic blood pressure < 80mm Hg in adults and < 50mm Hg in children;
- Acute kidney injury;
- clinical jaundice plus evidence of other vital organ dysfunction; and
- Abnormal bleeding.

Parasitemia yang tinggi merupakan faktor resiko kematian akibat malaria falsiparum. Namun, hubungan antara parasitemia dan prognosis bervariasi terhadap tingkat transmisi malaria. Pada daerah dengan tingkat transmisi rendah, mortalitas dari malaria falciparum akut mulai meningkat dengan densitas parasit lebih dari 100.000/μl (~2.5% parasitemia). Pada daerah dengan tingkat transmisi tinggi, densitas parasit yang dapat

ditoleransi lebih tinggi. Parasitemia >20% dihubungkan dengan resiko tinggi dalam konteks epidemiologi (WHO, 2012).

Tabel 2.2 Kriteria Laboratorium Malaria Berat (WHO, 2012)

Laboratory and other findings

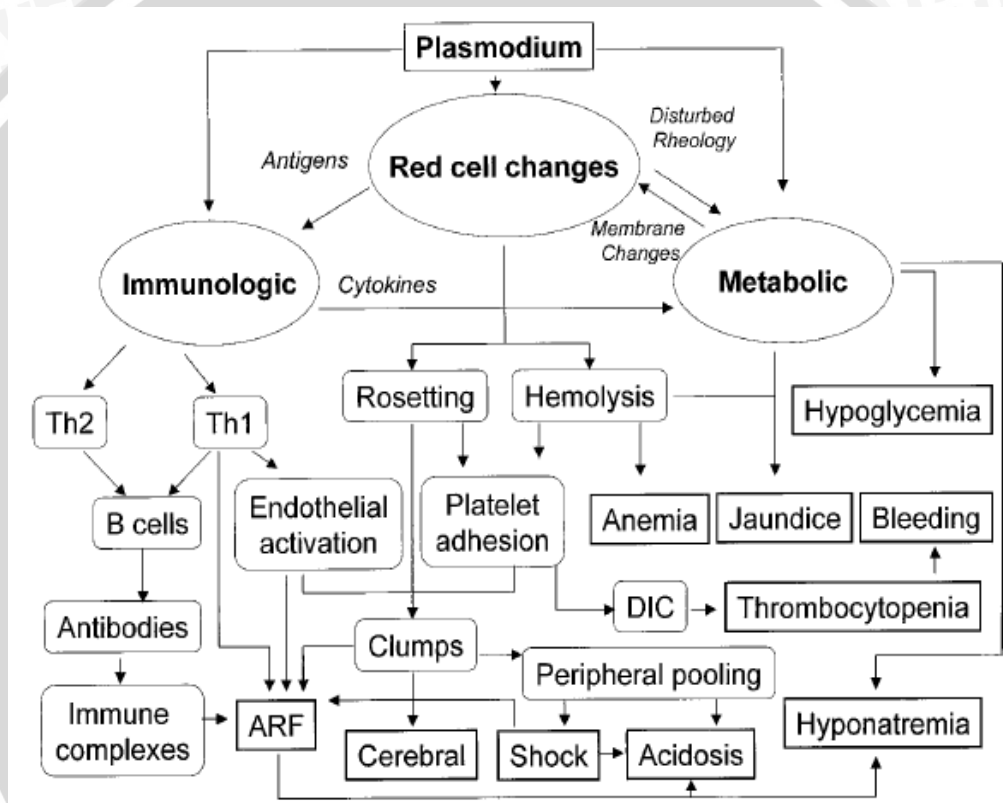
- Hypoglycaemia (< 2.2mmol/l or < 40mg/dl);
- Metabolic acidosis (plasma bicarbonate < 15mmol/l);
- Severe normocytic anaemia (haemoglobin < 5g/dl, packed cell volume < 15% in children; <7g/dl, packed cell volume < 20% in adults);
- Haemoglobinuria;
- Hyperlactataemia (lactate > 5mmol/l);
- Renal impairment (serum creatinine > 265µmol/l); and
- Pulmonary oedema (radiological).

2.2.2 Patogenesis Malaria Berat

Setelah sporozoit dilepas sewaktu nyamuk *Anopheles* betina menggigit manusia, akan masuk ke dalam sel hati dan terjadi skizogoni ekstra eritrosit. Skizon hati yang matang akan pecah dan selanjutnya merozoit akan menginvasi sel eritrosit dan terjadi skizogoni intra eritrosit, menyebabkan eritrosit mengalami perubahan seperti pembentukan *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 (PfEMP1), *cytoadherence*, sekuestrasi dan *rossetting*. *Sitoadherence* adalah melekatnya *parasitised Red Blood Cell* (pRBC) matang di permukaan endotel vaskuler. *Cytoadherence* merupakan proses spesifik yang hanya terjadi di kapiler dan venula post kapiler. Penumpukan pRBC di mikrovaskuler menyebabkan gangguan aliran mikrovaskuler sehingga terjadi anoksia/hipoksia jaringan. *Cytoadherence* menyebabkan pRBC bersekuestrasi dalam mikrovaskular organ vital. *Parasitised Red Blood Cell* yang bersekuestrasi menumpuk di otak, paru, usus, jantung, limpa, hepar, otot dan ginjal. Sekuestrasi menyebabkan ketidaksesuaian antara

parasitemia di perifer dan jumlah total parasit dalam tubuh (Alimudiarnis, 2009).

Rosetting adalah perlekatan antara satu buah pRBC matang yang diselubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit sehingga berbentuk seperti bunga. *Rosetting* berperan dalam terjadinya obstruksi mikrovaskuler. Meskipun demikian peranan *rosetting* dalam patogenesis malaria berat masih belum jelas (Alimudiarnis, 2009).



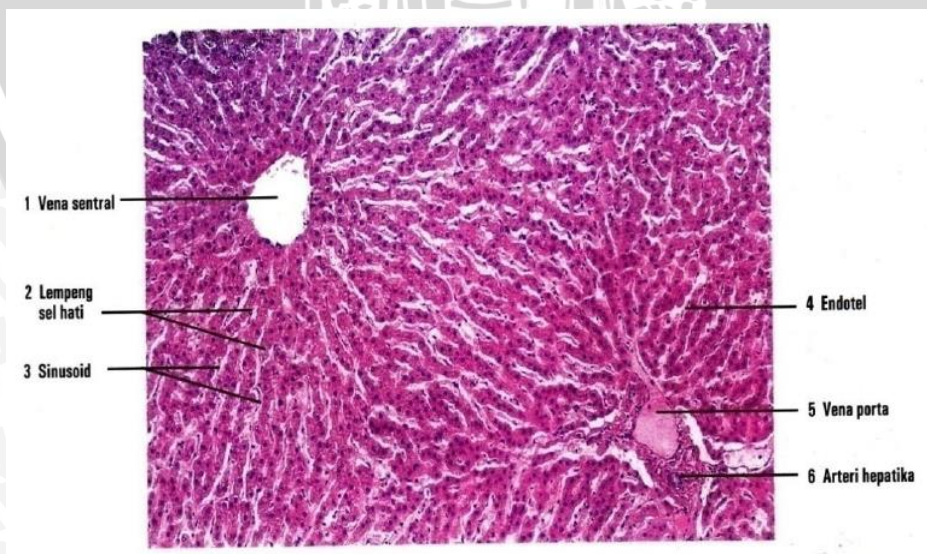
Gambar 2.14 Prinsip Patogenesis Malaria Falsiparum yang Berat (Rashad, 2000)

Penelitian di Vietnam melaporkan bahwa sekuestrasi di otak terjadi baik pada kasus malaria serebral maupun non serebral dengan jumlah kuantitatif lebih tinggi pada malaria serebral. Dilaporkan juga tidak ada kasus malaria serebral yang tidak mengalami sekuestrasi. Dengan demikian sekuestrasi diperlukan dalam patogenesis malaria serebral (Alimudiarnis, 2009).

2.3 Perubahan Patologis pada Organ Hepar dengan Infeksi Malaria

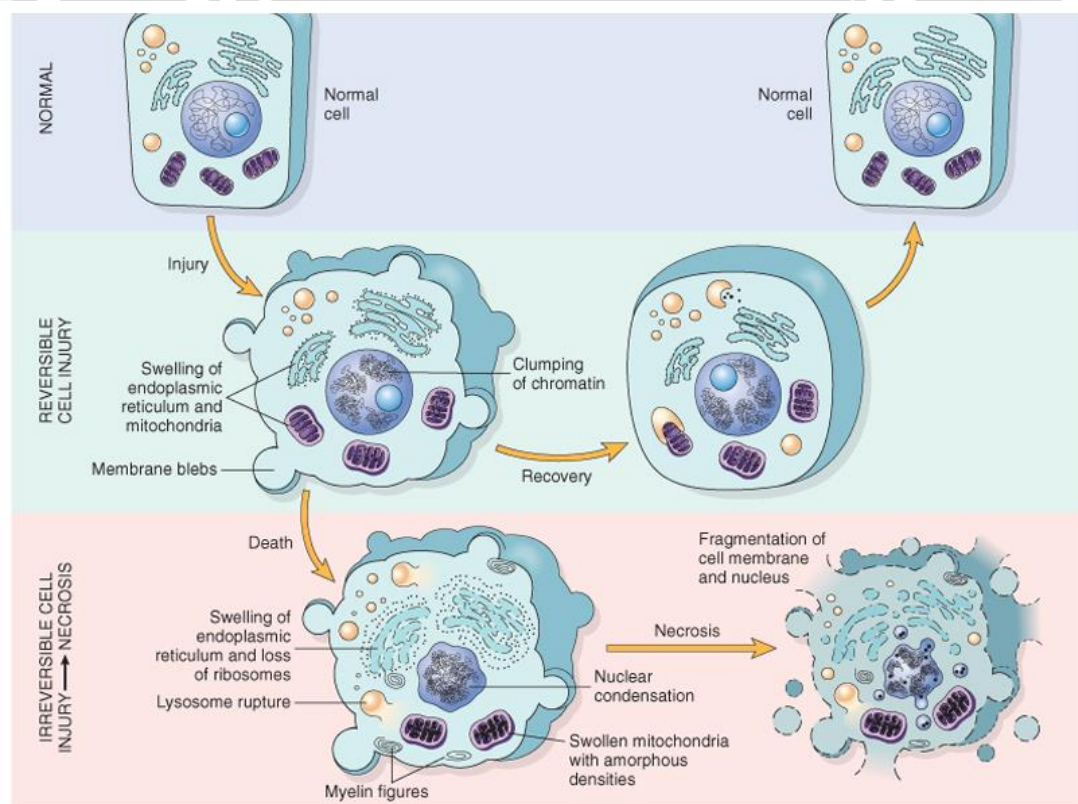
Hati yang terletak di persimpangan antara saluran cerna dan bagian tubuh lainnya, memiliki tugas yang sangat berat untuk mempertahankan homeostasis metabolik tubuh. Hati rentan terhadap berbagai gangguan metabolik, toksik, mikroba, dan sirkulasi. Pada sebagian kasus, proses penyakit terutama berlangsung di hati. Cadangan fungsional hati sampai tahap tertentu dapat menutupi dampak klinis kerusakan hati dini. Namun, jika penyakit meluas atau terjadi gangguan sirkulasi darah atau aliran ampedu, gangguan fungsi hati dapat mengancam nyawa (Guyton dan Hall, 2007).

Hepar terdiri atas satuan heksagonal yang disebut lobulus hati. Di pusat setiap lobulus, terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi lempeng-lempeng sel hati, yaitu sel hepatosit dan sinusoid secara radial. Jaringan ikat disini membentuk triad porta, tempat cabang arteri hepatis, cabang vena porta dan cabang duktus biliaris. Darah dari arteri dan vena bercampur di sinusoid hepar saat mengalir ke arah vena sentral. Dari sini, darah memasuki sirkulasi umum melalui vena hepatis (Eroschenko, 2003).



Gambar 2.15 Gambar Lobulus Hepar. Pengecatan HE. Perbesaran 1000x dengan minyak emersi (Eroschenko, 2003).

Sel kupffer merupakan sel monosit yang berada di jaringan hepar. Sel kupffer memiliki peranan penting dalam pertahanan tubuh dan perkembangan penyakit hepar. Salah satu peran penting dari sel kupffer adalah degradasi hemoglobin. Sel darah merah yang malformasi akan dibersihkan oleh sel kupffer. Selain itu, aktivasi sel kupffer oleh pajanan endotoksin bakteri gram negatif dan juga faktor komplemen C3a dan C5a, menyebabkan reaksi inflamasi dan juga mengaktifkan enzim NADPH oksidase yang membantu menghancurkan organisme yang difagositosis dengan cara menghasilkan *oxide anions* (Bilzer dkk, 2006).



Gambar 2.16 Sel normal dan Perubahan Reversibel dan Ireversibel pada sel yang cedera (Robbins dan Cotran, 2010).

Sel akan terus-menerus menyesuaikan struktur dan fungsinya untuk menyesuaikan perubahan kebutuhan dan stres ekstraseluler. Terdapat 2 perubahan morfologi yang utama pada cedera sel yang reversibel, yaitu

pembengkakan sel (*cellular swelling*) dan perubahan lemak (*fatty change*). Vakuola pada sel *vacuolated* terbentuk dari fragmentasi retikulum endoplasma halus yang mengalami dilatasi (Nikolaus dan Werner, 2004). Secara mikroskopik, bisa tampak vakuola kecil itu menggambarkan segmen retikulum endoplasma yang berdistensi dan menekuk (Robbins dan Cotran, 2010).

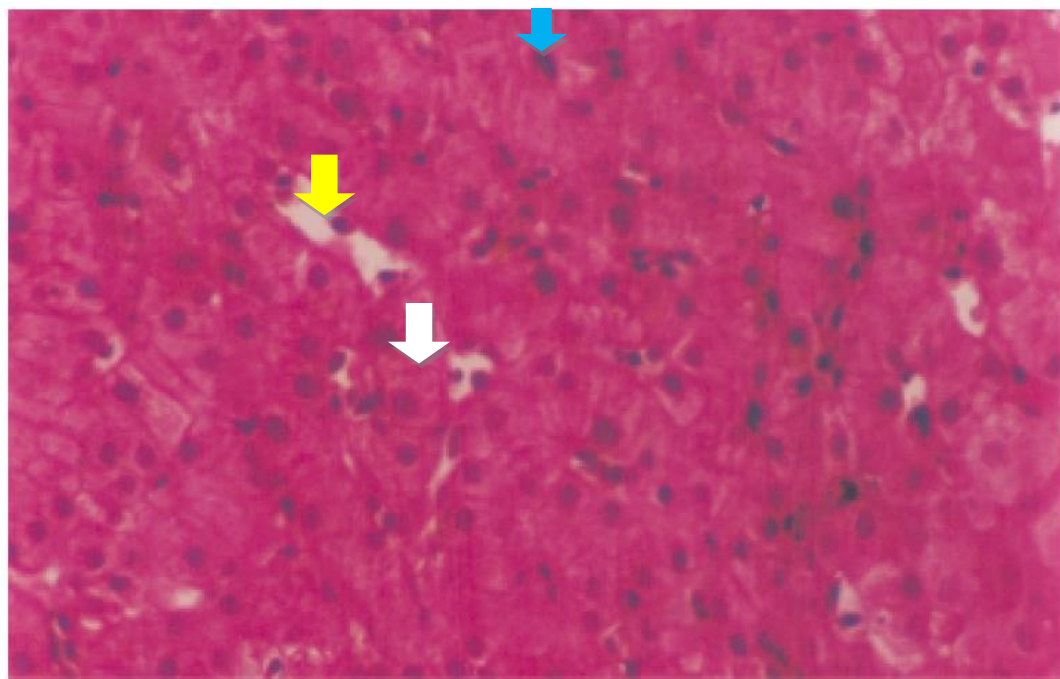
Cedera yang terus menerus akan mengakibatkan sel mengalami nekrosis. Sel nekrosis ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organela. Morfologi dari sel nekrosis merupakan hasil dari denaturasi protein intraseluler dan pencernaan enzimatik dari sel yang terluka. Sel nekrosis tidak dapat menjaga integritas membran sehingga seringkali isinya keluar. Sel nekrosis memberikan gambaran sel yang lebih eosinofilik pada pewarnaan hematoksin dan eosin. Sel nekrosis terlihat membesar dan plasma membrannya tidak utuh. Perubahan nukleus pada sel nekrosis mulai dari *pyknosis*, *karyorrhexis*, sampai *karyolysis*. *Karyolysis* memiliki gambaran warna basofil kromatin hilang. *Pyknosis* memiliki gambaran nukleus yang mengecil dan peningkatan warna basofil pada nukleus. *Karyorrhexis* merupakan hasil dari fragmentasi nukleus yang *pyknosis* (Robbins dan Cotran, 2010).

Tabel 2.3 Karakteristik Histopatologi Hepar pada Malaria *P. falciparum* (Baheti dkk, 2003)

N = 60

Karakteristik histopatologi hepar pada malaria <i>P. Falciparum</i>	Jumlah pasien	Persentase
Reticulo endothelial cell Proliferation, i.e., Kupffer cell hyperplasia	54	90 %
Malarial pigmentation, i.e., haemazoin pigmentation	54	90 %
Congestion	48	80 %
Portal infiltration	45	75 %
Sinusoidal infiltration and sinusoidal dilatation	43	71.6 %
Cholestasis	24	40 %
Nuclear vacoulation	14	23.3 %
Liver cell necrosis	11	18.3 %
Fatty change	9	15 %
Balloning of hepatocytes	8	13.3 %
Vacuolated cytoplasm	6	10 %

Hati yang membesar, akibat degenerasi swelling, sering mencapai 2000 gr. Pada malaria *Falciparum*, hati kongestif, membesar, tegang dan tepi tumpul, berwarna coklat sampai hitam, namun pigmentasi tidak sehebat pada limpa. Di hepar terdapat kongesti, sel hepatosit bengkak keruh, dan kadang – kadang nekrosis fokal pada sentral lobuli. Fungsi hati terganggu pada fase akut. Ikterus jenis hepatoseluler sering dijumpai pada malaria falsiparum, tetapi biasanya ringan namun kadang – kadang berat, pada waktu sekarang adalah sangat sering dan jauh lebih banyak dari waktu – waktu yang lalu. Pada kasus berat perubahan degeneratif ditemukan pada sel parenkimal. Transaminase meningkat merentang dari minimal sampai sedang dan jarang melampaui 200 IU (Jerry, 2006).



Gambar 2.17 Photomicrograph Showing Swollen Hepatocytes, RE cell Prominence, Sinusoidal Dilatation (X 80). Swollen hepatocytes ditunjukkan oleh panah berwarna putih. RE cell prominence ditunjukkan oleh panah berwarna biru. Sinusoidal dilatation ditunjukkan oleh panah berwarna kuning (Baheti dkk, 2003)

Ikterus berat sering pada malaria falciparum tetapi gagal hati belum diamati. Secara fungsional perlemakan hati dan nekrosis fokal dianggap berasal dari rintangan aliran empedu, tetapi anoksia akibat syok dan aliran darah berkurang dapat menjadi dasar penyebab. Vasokonstriksi oleh refleks simpatis paling sering menyerang cabang – cabang kecil vena porta, degenerasi dan nekrosis sel parenkimal pada zona sentrolobuler lobuli. Aliran darah yang berkurang ditambah inhibisi fosforilasi oksidatif memperberat fungsi hati (Jerry, 2006).

2.4 Terapi Malaria

Saat ini sudah tersedia beberapa obat antimalaria untuk pemberian oral. Pilihan penggunaan obat tersebut tergantung pada kecenderungan sensitivitas parasit yang menginfeksi. Meskipun bukti terakhir menunjukkan adanya resistensi klorokuin pada *Plasmodium vivax* di berbagai wilayah, klorokuin masih merupakan pilihan pengobatan untuk malaria pada manusia yang sifatnya “benign” (*P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*), kecuali di Indonesia dan Papua yang memiliki tingkat resistensi yang tinggi terhadap obat tersebut (White dan Breman, 2008).

Pada penelitian berskala besar di Asia, artesunat parenteral (derivat artemisinin larut air) mampu menurunkan angka mortalitas malaria falsiparum berat hingga 35% dari angka yang didapatkan dengan pemberian kuinin. Sehingga saat ini artesunat menjadi obat pilihan utama untuk pengobatan malaria falsiparum. Artesunat umumnya diberikan melalui rute intravena, meskipun sebenarnya juga bisa diberikan melalui injeksi intramuskuler. Artemeter yang merupakan obat dengan formulasi berbahan dasar minyak (*oil-based formulation*) diberikan melalui injeksi intramuskuler. Obat tersebut tidak tentu (*erratic*) dan tidak memberikan peningkatan survival sebaik artesunat.

Artesunat intravena saat ini telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan pada kasus kegawatan, yaitu untuk malaria berat menurut *the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Drug Service*. Obat kuinidin glukonat dilaporkan sama efektifnya dengan kuinin dan lebih mudah didapatkan dibandingkan kuinin, sehingga keberadaan kuinidin saat ini telah menggantikan kuinin untuk pengobatan malaria di Amerika Serikat. Pemberian kuinidin harus dimonitor ketat untuk menghindari efek samping berupa disritmia dan hipotensi pada penderita malaria yang memiliki penyakit jantung (White dan Breman, 2008).

Pada kebanyakan negara tropis, resistensi *P. falciparum* terhadap obat malaria mengalami peningkatan sehingga saat ini disepakati bahwa untuk mencegah terjadinya resistensi, malaria falsiparum untuk area endemik harus diterapi dengan menggunakan obat kombinasi (bukan obat tunggal) secara simultan dengan cara kerja yang berbeda, dimana salah satunya adalah derivat artemisinin (artesonat, artemeter, atau dihidroartemisinin) yang diberikan selama 3 hari, dan obat yang lain umumnya merupakan obat antimalaria yang bekerja lambat namun tetap sensitif untuk *Plasmodium falciparum* (White dan Breman, 2008).

Plasmodium falciparum resisten terhadap semua obat antimalaria yang sekarang ini digunakan (amodiaquin, kloroquin, mefloquin, quinin, dan sulfadoxine- pyrimethamine) dan akhir-akhir ini resisten terhadap derivat artemisinin. *Plasmodium vivax* resisten terhadap sulfadoxine-pyrimethamie di banyak wilayah. *Plasmodium vivax* yang resisten terhadap klorokuin terjadi di Indonesia, Papua New Guinea, Timor-Leste, Brazil, Peru (WHO, 2011).

Regimen kombinasi artemisinin (*artemisinin combination regimen*) saat ini merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk pengobatan malaria falsiparum. Secara umum meflokuin masih efektif untuk membunuh galur *falciparum* yang multiresisten di berbagai negara (meskipun di beberapa negara,

seperti Thailand, Myanmar, Vietnam, Laos, dan Kamboja, obat tersebut mengalami resistensi). Kombinasi meflokuin dengan artesunat akan meningkatkan angka kesembuhan hingga mencapai 90% (White dan Breman, 2008).

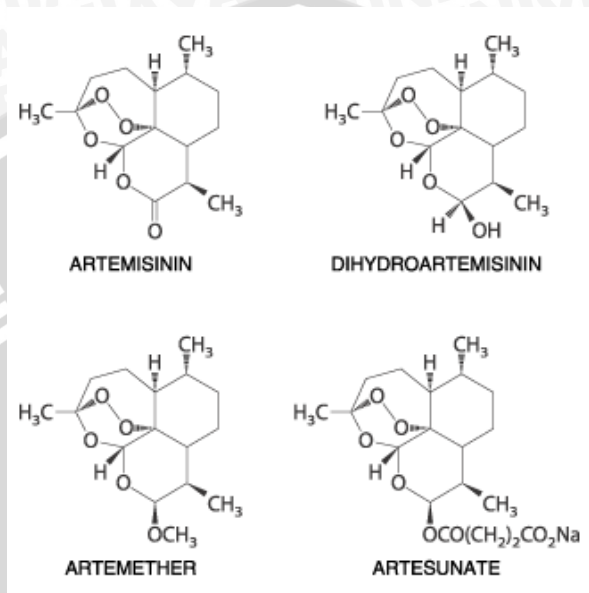
Sebagai pengobatan lini kedua untuk mengatasi rekrudesensi pasca pengobatan lini pertama, pengobatan selama 7 hari dengan menggunakan baik artesunat maupun kuinin yang dikombinasikan dengan tetrasiklin, doksisisiklin, atau klindamisin dilaporkan efektif. Tetrasiklin dan doksisisiklin tidak bisa diberikan pada wanita hamil atau pada anak usia < 8 tahun. Kuinin oral sangat pahit dan secara reguler menyebabkan *cinchonism*, yang meliputi gejala tinitus, tuli nada tinggi, *nausea*, *vomiting*, dan *disforia*. Kepatuhan pasien akan sangat rendah jika diberikan regimen kuinin selama 7 hari (White dan Breman, 2008).

2.5 Artemisinin

Artemisinin merupakan suatu endoperoksida (*sesquiterpene lactone endoperoxide*) yang diekstrak dari tanaman *qing hao* (*Artemisia annua*). Tanaman ini juga dikenal dengan nama *sweet wormwood* atau *annual wormwood*. Masyarakat Cina mendeskripsikan manfaat medis tanaman ini sudah sejak lebih dari 2000 tahun yang lalu (Saphiro dan Goldberg, 2006; Katzung BG, 2006). Pada tahun 1972, ilmuwan Cina berhasil mengekstrak dan mengkristalisasikan kandungan antimalaria utama dari tanaman tersebut, *qinghaosu*, yang sekarang dikenal dengan nama artemisinin. Tiga derivat semisintetik dengan potensi dan bioavailabilitas yang baik saat ini banyak digunakan untuk menggantikan penggunaan artemisinin. Derivat tersebut meliputi dihidroartemisinin, artemeter (*oil-soluble methyl ether*), dan artesunat (*water-soluble hemisuccinate ester*) (Saphiro dan Goldberg, 2006).

Sebagai upaya untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap obat antimalaria, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan agar

pemberian artemisinin harus dikombinasikan dengan obat antimalaria lain, sehingga disebut sebagai *Artemisin Combination Therapy* (ACT) (Brown, 2010). Artemisinin terutama sesuai untuk pengobatan malaria berat yang disebabkan oleh *falciparum*.



Gambar 2.18 Struktur Kimiawi Artemisinin dan 3 Derivat Semisintetiknya (Saphiro dan Goldberg, 2006).

Dari hasil penelitian mengenai struktur dan aktivitas antimalaria dari artemisinin, diketahui artemisinin memiliki senyawa endoperoksida yang berperan penting dalam aktivitas antimalariannya. Senyawa tersebut bekerja secara cepat dalam eradikasi stadium aseksual eritrositik dari *P. vivax* dan *P. falciparum*. Potensi obat tersebut dalam eradikasi parasit malaria 10-100 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan obat antimalaria yang lain. Sewaktu digunakan sebagai obat tunggal, artemisinin menyebabkan terjadinya rekrudesensi parasit. Hal ini mungkin berkaitan dengan metabolismenya yang cepat atau mungkin hal tersebut terjadi karena adanya suatu *post-antibiotic-like effect* pada parasit. Obat tersebut memiliki aktivitas gametositosidal, namun tidak mempengaruhi stadium liver primer atau laten (Saphiro dan Goldberg, 2006). Selain itu, obat tersebut juga

mampu membunuh parasit malaria pada stadium skizon tanpa menimbulkan efek samping yang signifikan (Brown, 2010).

Aktivitas artemisinin sebagai antimalaria yang diketahui melalui model penelitian, dapat disimpulkan melibatkan 2 tahap. Tahap pertama, iron heme dalam parasit mengkatalisis pemotongan rantai endoperoksida (Saphiro, 2006; Brown, 2010). Pemotongan rantai endoperoksida tersebut diikuti dengan perubahan posisi yang menghasilkan *carbon-centered radical* yang mengalkilasi dan merusak makromolekul dalam parasit, kemungkinan termasuk *ortholog* dari retikulum sarko/endoplasmik Ca^{2+} -ATPase. Artemisinin dan derivatnya, secara *invitro* menunjukkan aktivitas antiparasit terhadap protozoa lain, seperti *Leishmania major*, *Toxoplasma gondii*, dan *Schistosoma sp* (Saphiro dan Goldberg, 2006).

Artemisinin semisintetik diformulasikan untuk beberapa rute pemberian, termasuk oral (dihidroartemisinin, artesunat, dan artemeter), intramuskuler (artesunat dan artemeter), intravena (artesunat), dan rektal (artesunat) (Saphiro, 2006; Katzung, 2006). Secara umum, disposisi artemisinin masih belum dipahami dengan baik. Absorpsi artemisinin setelah pemberian oral sekitar 30% atau kurang. Kadar puncak dalam plasma terjadi dalam hitungan menit setelah pemberian artesunat dan 2-6 jam setelah pemberian artemeter. Endoperoksida tidak terikat secara kuat pada plasma protein, meskipun ikatan tersebut merupakan ikatan kovalen (Saphiro, 2006). Baik artesunat maupun artemeter dikonversi hampir seluruhnya menjadi dihidroartemisinin, yang memiliki aktivitas antimalaria lebih kuat dan memiliki waktu paruh dalam plasma hanya 1-2 jam (Saphiro dan Goldberg, 2006).

2.6 *Plasmodium berghei*

Plasmodium berghei merupakan parasit malaria murin Afrika yang pertama kali diisolasi oleh Vincke dan Bafort di Katanga (PbNK) dan di Kasapa (PbANKA). Selama infeksi alamiah, stadium eritrosit dari parasit mengalami perkembangan yang tidak sinkron dengan lama siklus haploid 22 jam. Parasit ini lebih cenderung menginfeksi eritrosit yang masih belum matur. Hal ini menunjukkan bahwa parasit ini masuk dalam grup vivax (Jambou dkk, 2011).

Taksonomi *Plasmodium berghei* adalah sebagai berikut:

Regnum	: Animalia
Subregnum	: Protozoa
Phylum	: Sporozoa
Kelas	: Sporozoea
Subkelas	: Coccidea
Ordo	: Haemosporida
Famili	: Haemosporidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium berghei</i>

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).

Alasan penggunaan *Plasmodium berghei* sebagai model penelitian dikarenakan *Plasmodium berghei* belum pernah ditemukan dapat menyebabkan malaria pada manusia dan dalam penelitian laboratorium umumnya ditularkan melalui suntikan darah hewan pengerat terinfeksi ke hewan pengerat lainnya.

Selain itu, ketersediaan teknologi penanaman / kultivasi *in vitro* dan produksi dalam skala besar terhadap berbagai fase siklus hidup. *Plasmodium berghei* memiliki kesamaan morfologi dengan parasit malaria pada manusia dan juga memiliki kesamaan protein permukaannya yang berperan dalam invasi sel darah merah (Jerry, 2006).

2.7 Mencit galur C57BL/6J sebagai Model Malaria

Mencit C57BL/6J adalah yang paling banyak digunakan dalam penelitian.. Mencit C57BL/6J digunakan dalam berbagai bidang penelitian biologi termasuk kardiovaskular, biologi perkembangan, diabetes dan obesitas, genetika, imunologi, neurobiologi, dan penelitian sensorineural. Mencit C57BL/6J juga sering digunakan dalam produksi tikus transgenik. Mencit C57BL/6J berkembang biak dengan baik, berumur panjang, dan memiliki kerentanan rendah terhadap tumor (*The Jackson Laboratory*, 2014).

Sel induk hematopoietik primitif dari mencit galur C57BL / 6J mengalami proses penuaan yang tertunda dibandingkan BALB / c dan DBA / 2J. Ini adalah sifat dominan jika diturunkan. Karakteristik lainnya meliputi kerentanan tinggi terhadap diet yang menginduksi obesitas, diabetes tipe 2, dan aterosklerosis. Selain itu, pada mencit galur C57BL / 6J, insiden microphthalmia dan kelainan mata lain yang terkait tinggi dan juga resisten terhadap kejang audiogenic. Mencit galur C57BL / 6J memiliki kepadatan tulang yang rendah dan mewariskan hidrocefalus (laporan awal mengindikasikan 1-4%). Mencit ini mengalami kerontokan rambut terkait dengan *overgrooming*, akhir-onset gangguan pendengaran. Adanya peningkatan insiden hidrocefalus dan maloklusi pada mencit galur ini. Gen Ahr^{b-1} yang ada pada mencit ini menjadikan mencit ini mengalami peningkatan respon inflamasi sehingga jika mencit diinfeksi oleh *P.*

berghei, proses inflamasi akan lebih besar dan lebih rentan mengalami malaria berat (The Jackson Laboratory, 2014).

Tabel 2.4 . Informasi Mencit Galur C57BL/6J (The Jackson Laboratory, 2014)

Jenis	Mutasi spontan
Jenis	Inbred Strain
Mating System	Sibling x Sibling (betina x jantan)
Perkembang biakan	Galur ini berkembang biak dengan baik
Spesies	Mencit laboratorium
H2 Haplotype	B
Generasi	F226pF230

2.8 Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers)

Brotowali atau dengan nama daerah: Bratawali, Putrawali atau daun Gadel (Jawa); Andawali (Sunda), Antawali (Bali); Shen jin teng (China). Brotowali dapat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi dengan ketinggian 1.700 mdpl. Tanaman ini biasanya tumbuh liar di hutan, ladang, atau halaman rumah. Brotowali menyukai tempat terbuka dan membutuhkan banyak sinar matahari, sehingga banyak ditemukan menyebar merata hampir diseluruh wilayah Indonesia dan beberapa negara lain di Asia Tenggara dan India. Cara perbanyak tanaman ini sangat mudah yaitu dengan stek batang (Wijayakusuma, 1992).

2.8.1 Taksonomi Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers)

Dalam dunia taksonomi tumbuhan, brotowali diklasifikasikan sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 2007) :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Subclass	: Monochlamydeae
Ordo	: Ranales atau Ranunculales

Famili : Menispermaceae
Genus : *Tinospora*
Spesies : *Tinospora crispa* (L.) Miers

2.8.2 Morfologi Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers).

Brotowali merupakan tumbuhan merambat dengan panjang mencapai 2,5 m atau lebih. Batang sebesar jari kelingking, berbintil-bintil rapat. Daun brotowali merupakan daun tunggal, berbentuk jantung dengan ujung meruncing, tepi daun rata, tulang daun menjari, berwarna hijau muda, panjang daun 7–16 cm dan lebar 5–13 cm. Panjang tangkai daun 3–11 cm. Bunga brotowali berwarna hijau keputihan dan perbungaan berbentuk tandan semu dengan 1 sampai 3 bunga bersama-sama, menggantung, panjang 7–25 cm. bunga (jantan) berganggang pendek 3–4 mm, kelopak 6, panjang 3,5 cm, daun mahkota 3, panjang + 8 mm (Basri, 2009).



Gambar 2.19 Tanaman Brotowali (Basri, 2009)

2.8.3 Kandungan Kimia Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers)

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*), memar, demam, merangsang nafsu makan, demam kuning, kencing manis dan malaria (Suryawati dan Suprpti, 2007).

Bahan kimia yang diduga tidak disukai oleh nyamuk adalah fersenel, sirat, sitonella, flafonoid, saponin, risin, polivenol, dan alkaloid. Batang brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) memiliki kandungan biokimia antara lain; alkaloid, damar lunak, pati, glikosida, zat pahit, pikoretin, berberin dan palmatin. Senyawa pikoretin, berberin, dan palmatin termasuk senyawa golongan alkaloid, pikoretosid dan tinokrisposid merupakan suatu senyawa glikosida, serta senyawa triterpenoid (Krenady, 2005; Sukadana dkk, 2007).

Pikoretin merangsang kerja urat saraf sehingga alat pernafasan dapat bekerja dengan baik. Selain itu brotowali juga bermanfaat untuk menambah nafsu makan dan menurunkan kadar gula. Kandungan alkaloid, berberin berguna untuk membunuh bakteri pada luka. Ekstrak kasar tumbuhan ini berkhasiat sebagai antimalaria, antipiretika, antidiabetes, antiinflamasi dan analgetik (Adnan dkk, 2001). Brotowali mempunyai efek hepatoprotektor dan senyawa aktif yang berfungsi sebagai hepatoprotektor adalah terpen, steroid, flavonoid, glikosida dan alkaloid (Prastiwi, 2010).

Berberine merupakan senyawa alkaloid kuartener yakni struktur senyawa yang mengandung nitrogen kuartener yang diketahui dapat menghambat pertumbuhan Plasmodium dengan cara mengeblok

transport intraseluler kolin. Pengeblokan transport kolin ini telah digunakan sebagai salah satu strategi pengobatan malaria. Selain itu *berberine* juga digolongkan ke dalam senyawa quinolin. Senyawa quinolin diketahui mampu membunuh parasit malaria dengan mekanisme kerja pada vakuola makanan parasit yaitu dengan mencegah polimerisasi heme sehingga hemozoin tidak terbentuk. Sebagaimana halnya *berberine*, *palmatine* juga merupakan senyawa alkaloid kuartener dan quinolin yang struktur kimianya hanya berbeda pada gugus metoksil dan hidroksilnya (Simanjuntak, 1995) sehingga kedua bahan aktif tersebut memiliki aktifitas, mekanisme dan target penghambatan sebagai antimalaria yang sama (Muti'ah dkk, 2010).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) 400 mg/kg BB mempunyai khasiat antiplasmodial sedangkan ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB tidak menunjukkan adanya efek antiplasmodial. Dari hasil penelitian ini juga dapat terlihat bahwa konsentrasi ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) terendah (konsentrasi minimal) yang dapat menurunkan derajat parasitemia mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* adalah 400 mg/kg BB. Hal ini karena dalam ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) konsentrasi 400 mg/kg BB mengandung senyawa aktif yang masih cukup untuk menurunkan jumlah plasmodium darah mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* (Suryawati dan Suprpti, 2007).

Pemberian ekstrak batang *T.crispa* mampu menurunkan anemia dengan mencegah hemolisis eritrosit melalui mekanisme penurunan pRBC. Ekstrak batang *T. crispa* pada dosis 60mg/hari dapat menekan perkembangan *P. berghei* dalam darah mencit sehingga tidak terjadi sporulasi (Marthianti, 2006).

