

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus *Plasmodium* yang dapat ditularkan melalui cucukan nyamuk *Anopheles* betina. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit infeksi yang menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia. Penduduk yang berisiko terkena malaria berjumlah sekitar 2,3 miliar atau 41% dari jumlah penduduk. Setiap tahun sekitar 300-500 juta penduduk dunia menderita penyakit ini dan menimbulkan 1,5 - 1,7 juta kematian (WHO, 2011).

Di Indonesia angka kejadian malaria masih merupakan masalah kesehatan yang perlu diperhatikan. Dari data WHO tahun 2012 terdapat 42 juta penduduk Indonesia tinggal di daerah yang berisiko tinggi terinfeksi malaria (>1 kasus per 1000 populasi), 109 juta di daerah yang berisiko rendah terinfeksi malaria (0 - 1 kasus per 1000 populasi), dan 93,3 juta di daerah yang bebas dari infeksi malaria (WHO, 2013).

Terdapat 4 *Plasmodium* yang dapat menyebabkan infeksi malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2010 spesies malaria yang paling banyak dilaporkan adalah *Plasmodium falciparum* (86,4%) sedangkan sisanya adalah *Plasmodium vivax* dan campuran antara *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* (Kumar *et al.*, 2009).

Plasmodium falciparum memiliki potensi tinggi bermultiplikasi dan memiliki kemampuan unik untuk melekat pada kapiler dan endotel vena pada 24 jam kedua siklus kehidupan yang berlangsung selama 48 jam, proses ini disebut *cytoadherence*. Pemecahan sel darah merah karena terinfeksi *Plasmodium falciparum* menyebabkan perubahan sirkulasi aliran darah, disfungsi metabolik, dan menimbulkan manifestasi malaria *falciparum* yang parah. *Cytoadherence* memberikan dua keuntungan terhadap kelangsungan hidup *Plasmodium*

falciparum karena lingkungan vena yang bersifat aerob lebih cocok untuk proses maturasi serta adhesi ke endotel kapiler yang memungkinkan parasit ini dapat lolos dari sistem imun.

Pada malaria terjadi peningkatan radikal bebas yang dapat menyebabkan *cytoadherence* bertambah banyak sehingga akan memicu makrofag untuk menghasilkan TNF- α . Peningkatan kadar TNF- α ini akan meningkatkan kadar oksidan yang beredar dalam tubuh dan meningkatkan ekspresi reseptor sel endotel otak seperti *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 atau CD54 adalah contoh reseptor yang berperan dalam patogenesis malaria (Pino *et al.*, 2003). Selain itu, dari isolasi parasit pada pasien penderita malaria menunjukkan kapasitas tertinggi dalam mengikat ekspresi ICAM-1 (Wiser, 2008).

Radikal bebas yang diproduksi dalam proses inflamasi merupakan senyawa yang dapat menimbulkan stres oksidatif yang akhirnya dapat memperparah reaksi inflamasi itu sendiri. Senyawa antioksidan merupakan penangkal radikal bebas yang ada dalam tubuh. Sebenarnya tubuh dapat menghasilkan antioksidan endogen secara alamiah dalam upaya menghadapi senyawa radikal bebas, akan tetapi jumlahnya terbatas. Bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan maka dibutuhkan senyawa antioksidan eksogen (Khiong dkk., 2008; Khiong dkk., 2009).

Upaya penanggulangan malaria pada mulanya memberikan hasil yang cukup baik dengan pemberian obat antimalaria standar. Akan tetapi, menjadi kurang efektif karena terjadi resistensi *Plasmodium* terhadap obat antimalaria. Kasus resistensi terhadap obat antimalaria dilaporkan terjadi di berbagai tempat termasuk di Indonesia (Sungkar dan Pribadi, 1992).

Sebagai konsekuensi peningkatan kasus resistensi obat antimalaria yang sebelumnya efektif dengan satu terapi obat antimalaria seperti klorokuin (CQ) dan sulfadoksin-pirimethamin (SP), WHO menyelenggarakan suatu pertemuan pada tahun 2001 yang menyetujui tentang potensi terapi kombinasi artemisinin (ACT) untuk mengatasi masalah resistensi obat antimalaria.

Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tumbuhan yang berasal dari Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Myanmar. Buah

manggis merupakan tumbuhan fungsional yang sebagian besar dari tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan sebagai obat. Akan tetapi, banyak masyarakat yang belum mengetahui bahwa kulit manggis memiliki khasiat yang baik (Moongkarndi *et al.*, 2004). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kulit manggis mengandung senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi dan antioksidan. Senyawa tersebut diantaranya flavonoid, tanin, dan xanthon (Stevi, 2012).

Berdasarkan uraian masalah di atas maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peranan ekstrak etanol dan fraksi etil asetat kulit manggis terhadap kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol dan fraksi etil asetat kulit buah manggis dapat menurunkan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol atau fraksi etil asetat kulit manggis dapat digunakan untuk menghambat progresivitas infeksi malaria.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol atau fraksi etil asetat kulit manggis terhadap penurunan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat praktis adalah memperluas pengetahuan pembaca mengenai ekstrak etanol dan fraksi etil asetat kulit manggis yang dapat digunakan oleh masyarakat untuk mengobati malaria.

Manfaat akademis adalah memberikan informasi ilmiah mengenai efek ekstrak etanol dan fraksi etil asetat kulit manggis terhadap penurunan kadar ICAM-1 pada infeksi penyakit malaria.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Malaria merupakan suatu masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Patogenesis infeksi malaria berhubungan erat dengan radikal bebas. Para peneliti menyatakan bahwa pembentukan reaktif oksigen dan nitrogen spesies (ROS dan RNS) berkaitan dengan stres oksidatif, yang memiliki peranan penting terhadap perkembangan komplikasi sistemik akibat infeksi malaria. Infeksi malaria menyebabkan generasi dari *hydroxyl radicals* (OH⁻) di hati, yang mungkin menjadi alasan utama terjadinya induksi dari stres oksidatif dan apoptosis (Guha *et al.*, 2006). Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* menghasilkan OH⁻ dan H₂O₂ dua kali lipat lebih banyak dibandingkan dengan sel darah merah normal (Atamna & Ginsburg, 1993).

Menanggapi infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, mekanisme pertahanan sel inang akan teraktivasi oleh keterlibatan makrofag dan neutrofil. Keadaan ini akan menghasilkan sejumlah besar ROS dan RNS yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pembentukan oksidan dan aktivitas antioksidan. Ketidakseimbangan ini merupakan pemicu terjadinya stres oksidatif, yang merupakan mekanisme utama dari sel inang manusia untuk menanggapi terjadinya suatu infeksi (Clark & Hunt, 2012).

Malaria otak merupakan komplikasi terburuk infeksi malaria falciparum yang ditandai dengan kerusakan sistem saraf dan angka kematian yang tinggi. Pemecahan parasit pada sel darah merah yang terinfeksi di pembuluh darah kecil otak menyebabkan timbulnya faktor adhesi yang dihasilkan oleh inang dan parasit. Ini merupakan faktor penting dalam perkembangan malaria otak (Ramos N. *et al.*, 2012). ICAM-1 adalah molekul adhesi alternatif yang berperan di sel endotel akibat pemecahan sel darah merah yang terinfeksi. Malaria otak diperkirakan muncul dari proses inflamasi karena adanya sel darah merah yang terinfeksi, aktivasi leukosit, dan pemecahan platelet pada endotel sehingga terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi (van der Heyde *et al.*, 2006). ICAM-1 merupakan molekul yang berfungsi untuk mengikat dan mempertahankan sel darah merah yang terinfeksi dalam sistem saraf pusat dan pembuluh darah (Yipp *et al.*, 2007). ICAM-1 diekspresikan di sebagian besar sel yang berkontribusi pada malaria otak termasuk limfosit, platelet, sel myeloid, dan sel endotel (Tailor, 2005). Peningkatan ekspresi ICAM-1 yang mana merupakan reseptor molekul adhesi diantara pembuluh darah kecil dapat menimbulkan sumbatan karena proses inflamasi yang diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan selama infeksi malaria (Hunt and Grau, 2003).

Kulit buah manggis mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggungjawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Senyawa xanton yang telah teridentifikasi adalah 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)- 9H-xanten-9-on dan 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)- 9H-xanten-9-on. Keduanya lebih dikenal dengan nama alfa mangostin dan gamma-mangostin (Jinsart, 1992). Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, Weecharangsan *et al.* (2006) menindak-lanjuti hasil penelitian tersebut dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50% dan 95%, serta etil asetat.

Berdasarkan hal-hal di atas maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui ekstrak etanol dan fraksi etil asetat kulit manggis dalam menurunkan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.5.2 Hipotesis

Ekstrak etanol atau fraksi etil asetat kulit buah manggis menurunkan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.