

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh parasit yang ditularkan ke manusia melalui nyamuk yang terinfeksi protozoa obligat intraseluler dari genus *Plasmodium*. Malaria menjadi penyebab utama kematian di banyak negara berkembang dan kelompok yang paling rentan adalah anak-anak dan wanita hamil. Menurut *World Malaria Report 2013* dan *Global Malaria Action Plan* WHO, sejumlah 3,4 miliar orang (setengah populasi dunia) tinggal di daerah berisiko penularan malaria di 106 negara. Pada tahun 2012, malaria menyebabkan sekitar 207 juta episode klinis serta 627.000 kematian. Diperkirakan 91 % kematian pada tahun 2010 berada di wilayah Afrika (CDC, 2014).

Satu orang anak meninggal setiap menit akibat malaria namun angka kematian malaria di kalangan anak-anak di Afrika telah berkurang diperkirakan 54 % sejak tahun 2000. Wisatawan dari daerah bebas malaria sangat rentan terhadap penyakit ketika mereka terinfeksi malaria. Malaria dapat dicegah dan disembuhkan. Peningkatan langkah-langkah pencegahan dan pengendalian malaria dapat mengurangi beban malaria di banyak daerah endemis malaria (WHO, 2013).

Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2010 – 2014 menyatakan bahwa malaria merupakan salah satu penyakit yang ditargetkan untuk penurunan angka kesakitan dari 2 menjadi 1 per 1.000 penduduk. Program eliminasi malaria di Indonesia tertuang dalam keputusan Menteri Kesehatan RI No. 293/ MENKES/ SK/ IV/ 2009. Pelaksanaan pengendalian malaria menuju eliminasi dilakukan secara bertahap dari satu pulau sampai seluruh pulau di Indonesia sehingga terwujudnya masyarakat Indonesia yang sehat dan terbebas dari penularan malaria sampai tahun 2030 (Laihad, 2011).

Masalah yang berkembang saat ini pada malaria adalah adanya resistensi malaria terhadap beberapa obat antimalaria. Resistensi terhadap obat antimalaria telah banyak ditularkan pada *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium vivax*. Pada *P. falciparum*, resistensi obat terdapat pada kuinin dan sulfadoksin-pirimetamin. Bahkan baru-baru ini juga ditemukan adanya resistensi malaria terhadap derivat artemisinin di beberapa daerah (WHO, 2010). Kegagalan pengobatan karena parasit resisten terhadap obat antimalaria ditandai dengan menetapnya atau timbulnya kembali parasit aseksual di darah perifer (rekrudesensi) yang dapat disertai gejala klinis malaria (Tjitra, 2005).

Patogenesis malaria termasuk malaria berat (malaria serebral) berhubungan dengan radikal bebas yang diproduksi. Pada malaria serebral terjadi peningkatan molekul-molekul seperti TNF- α , iNOS, ICAM-1, serta sitoadheren eritrosit yang terinfeksi dengan endotel kapiler dan venula organ internal. Radikal bebas dapat memicu makrofag untuk menghasilkan TNF- α . Peningkatan kadar TNF- α ini akan meningkatkan kadar ICAM-1 (Pino *et al.*, 2003).

Derivat artemisinin adalah agen antimalaria yang penting yang memiliki mekanisme kerja yang lebih baik daripada obat antimalaria lainnya. Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa pada pengobatan malaria akibat *P. falciparum* dengan artesunat dapat mengurangi kematian dibandingkan dengan kina. Artemisinin dan kina berasal dari tanaman, tetapi secara struktural senyawanya berbeda (Krishna S., 2006). Artemisinin termasuk kelompok senyawa seskuioterpen laktone yang mengandung jembatan peroksida. Jembatan peroksida pada molekul artemisinin diputus oleh ion Fe²⁺ menjadi radikal bebas yang sangat reaktif. Radikal-radikal artemisinin ini kemudian menghambat dan memodifikasi berbagai macam molekul dalam parasit sehingga parasit itu mati (Putrianti, 2014). Oleh karena itu perlu diteliti obat-obat antimalaria lain yang dapat mengobati malaria terutama malaria serebral serta dapat mengurangi radikal bebas yang terbentuk akibat malaria.

Kulit buah manggis sebagai limbah mengandung senyawa *xanthone* yang sangat tinggi dibanding dengan buah lain. Senyawa *xanthone* sangat bermanfaat karena memiliki aktivitas antioksidan dan antimalaria (Susy Tjahjani dan Wahyu

Widowati, 2012). Ekstrak kulit buah manggis memiliki aktivitas antioksidan yang besar (Dungir *et al.*, 2012). Penelitian terhadap buah manggis telah banyak dilakukan. Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) memiliki banyak khasiat yaitu sebagai antioksidan, antimalaria, antialergi, antitumor, antiviral, antibakteri, antiinflamasi (Chen *et al.*, 2008), dan antimikroba (Pothitirat *et al.*, 2010). Menurut Kumar tahun 2012, ekstrak kulit buah manggis mengandung 95 % *xanthone*, isoflavon, tannin, dan flavonoid.

Xanthone merupakan senyawa yang paling banyak terdapat dalam kulit buah manggis yang memiliki efek antioksidan (Jinsart *et al.*, 1992). Turunan *xanthone* α dan β -*mangosteen* yang diisolasi dari kulit buah manggis memiliki aktivitas antimalaria secara *in vitro* terhadap *Plasmodium falciparum*. Hasil isolasi *xanthone* dari kulit buah manggis memiliki efek antioksidan dan antimalaria (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008). Dalam kulit buah manggis terkandung antioksidan yang dapat menekan radikal bebas sehingga akan menurunkan kadar ICAM-1.

Pada penelitian ini digunakan mencit galur DDY sebagai hewan coba karena galur DDY tidak resisten terhadap *Plasmodium berghei* yang merupakan *Plasmodium* yang menginfeksi rodentia. Siklus morfologi, fisiologi, kehidupan serta manipulasi siklus hidup parasit ini telah diketahui. *Plasmodium berghei* telah banyak digunakan dalam penelitian dan pengembangan biologi pada parasit manusia karena sudah tersedia teknologi pembiakan dan pemurnian pada tahapan siklus hidup serta pengetahuan pada susunan genom. *Plasmodium berghei* mempunyai banyak kesamaan dengan *Plasmodium* yang menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum* juga dapat menyebabkan malaria serebral sehingga *Plasmodium berghei* digunakan dalam penelitian ini (Darlina, 2011).

Berdasarkan penjelasan di atas maka dilakukan penelitian mengenai “Pengaruh pemberian fraksi heksan kulit manggis terhadap kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*”.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian fraksi heksan kulit manggis menurunkan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek fraksi heksan kulit manggis dalam mengatasi malaria serebral.

Tujuan penelitian adalah untuk menilai fraksi heksan kulit manggis dalam menurunkan kadar ICAM-1 pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk mengetahui efek fraksi heksan kulit manggis terhadap kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Manfaat praktis adalah untuk memberikan pengetahuan bahwa kulit manggis dapat digunakan sebagai obat antimalaria.

1.5 Kerangka Pemikiran

Pada malaria terjadi peningkatan radikal bebas. Sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium* atau *parasitized red blood cell* (pRBC) menstimulasi respon imun sehingga sel *T helper 1* (Th1) memproduksi *Interferon- γ* (IFN- γ). IFN- γ menstimulasi makrofag untuk menghasilkan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). Produksi TNF- α akan meningkatkan ekspresi reseptor sel endotel otak seperti *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 selanjutnya akan berikatan dengan *Plasmodium falciparum* yang terdapat pada permukaan pRBC dan menyebabkan sitoaderen pRBC dengan sel endotel otak (Susy Tjahjani dan Khie Khiong, 2010). Patogenesis malaria sangat berhubungan dengan radikal

bebas atau oksidan yang beredar dalam tubuh (Pino *et al.*, 2003). Sitoadherens tersebut juga dapat menyebabkan obstruksi pembuluh darah otak, iskemia, dan malaria serebral (Lou *et al.*, 2001). TNF- α juga menstimulasi pembentukan radikal bebas, *nitric oxide* (NO) dengan bantuan enzim *inducible nitric oxide synthase* atau iNOS (Wiser, 2008).

Menurut *Guidelines for The Treatment of Malaria* WHO tahun 2010, pengobatan malaria yang disarankan saat ini adalah ACT (*Artemisinin based Combination Therapy*). Artemisinin atau *qinghaosu* adalah senyawa seskuiterpen lakton yang diekstrak dari daun *Artemisia annua* (*sweet wormwood*). Mekanisme kerja artemisinin yaitu pada jembatan peroksida, bekerja secara spesifik selama tahap eritrositik. Struktur jembatan peroksida artemisinin diputus oleh ion Fe^{2+} menjadi radikal bebas yang reaktif. Radikal-radikal artemisinin ini kemudian menghambat dan memodifikasi berbagai macam molekul dalam parasit yang mengakibatkan parasit mati (Paul *et al.*, 2010). Pemberian artemisinin dapat menekan produksi ICAM-1, akan tetapi mekanisme artemisinin juga menghasilkan radikal bebas yang mengakibatkan peningkatan ICAM-1 (Meshnick, 2002). Oleh sebab itu pada pengobatan dengan artemisinin diperlukan suatu antioksidan untuk menekan produksi radikal bebas.

Xanthone yang terdapat dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) adalah antioksidan kuat sehingga dapat menekan peningkatan kadar ICAM-1 pada serum penderita malaria. Kandungan antioksidan pada kulit manggis lebih banyak daripada wortel dan kulit jeruk. *Xanthone* mempunyai gugus hidroksida yang efektif dalam mengikat radikal bebas yang menjadi penyebab kerusakan sel-sel tubuh. Nilai gugus hidroksida pada *xanthone* sangat besar yaitu 17.000 - 20.000, padahal nilai ORAC (*oxygen radical ansorbance capacity*) dari sumber antioksidan lain yaitu pada buah delima hanya 2.341. ORAC adalah kemampuan antioksidan menetralkan radikal bebas (Kurniawan, 2014).

1.6 Hipotesis Penelitian

Fraaksi heksan kulit manggis menurunkan kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.