

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit menular utama di sebagian wilayah Indonesia seperti di Maluku Utara, Papua Barat, dan Sumatera Utara. *World Malaria Report - 2008*, melaporkan pada tahun 2006 diperkirakan terdapat 247 juta kasus malaria di seluruh dunia dan 881.000 orang diantaranya meninggal dunia. Keadaan ini mendorong WHO untuk mengembangkan rencana penanggulangan malaria, bersama dengan meningkatnya pendanaan yang baru-baru ini disetujui melalui *Global Fund* untuk AIDS, TBC, dan Malaria di Indonesia (WHO, 2008).

Semua jenis malaria di dunia yang menyerang manusia dapat ditemukan di Indonesia, dan hampir setengah dari populasi orang Indonesia tinggal di daerah endemik malaria (Karyana *et al.*, 2008).

Malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium*. Empat spesies *Plasmodium* yang menyerang manusia adalah *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae*. *Plasmodium* yang menyerang manusia ditransmisikan oleh nyamuk *Anopheles* betina. *Plasmodium* akan menginfeksi sel darah merah dan menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang memicu terjadinya *cytoadherence* (Wiser, 2008). *Cytoadherence* adalah perlekatan sel-sel, terutama sel darah merah yang terinfeksi pada endotel. *Cytoadherence* sel darah merah yang terinfeksi pada endotel akan meningkatkan produksi TNF- $\alpha$  (Pino *et al.*, 2003).

TNF- $\alpha$  merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam sistem imun non-spesifik dan berperan dalam reaksi inflamasi akut (Robbins *et al.*, 2005). TNF- $\alpha$  memegang peranan penting dalam patogenesis malaria dan malaria otak. Sekresi TNF- $\alpha$  pada mencit dengan malaria *berghei* akan meningkatkan angka mortalitas malaria otak (Piguet *et al.*, 2001).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) yang berasal dari Papua, Indonesia, mengandung selain senyawa antioksidan seperti  $\alpha$ -tokoferol dan antivirus seperti omega-3 dan omega-9 dalam dosis tinggi, juga vitamin dan mineral esensial yang cukup lengkap. Jika antioksidan tersedia setiap saat dalam darah maka sel-sel tubuh terlindung dari kerusakan akibat radikal bebas (I Made Budi, 2005; Inggrid *et al.*, 2008).

Hana Ratnawati *et al.* (2008) telah melakukan penelitian bahwa pemberian sari buah merah sebanyak 0,1 mL/hari selama 15 hari menyebabkan peningkatan proliferasi limfosit pada mencit yang diinokulasi dengan *Listeria monocytogenes*. Pemberian 0,1 mL sari buah merah setiap hari selama 3 minggu ternyata selain dapat menurunkan derajat keparahan penyakit kolitis yang ditandai dengan menurunnya nilai *clinical score* juga dapat meningkatkan proliferasi limfosit pada mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS. Sari buah merah 0,1 mL pada mencit setara dengan 30 mL atau 2 sendok makan pada orang dewasa dengan berat badan 70 kg (Khiong *et al.*, 2008).

Penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi malaria otak dengan *Plasmodium berghei*. *Plasmodium berghei* adalah analog *Plasmodium falciparum* yang menginfeksi ordo rodentia (Guang *et al.*, 2003).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah merah terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah adalah:  
Apakah buah merah menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

### 1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian:

Mengetahui khasiat sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai alternatif dalam terapi malaria berat atau malaria otak.

Tujuan penelitian:

Mengetahui efek sari buah merah terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

### 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Kegunaan akademis:

Memberikan informasi ilmiah khususnya mengenai efek sari buah merah dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$ .

Kegunaan praktis:

Informasi ilmiah mengenai sari buah merah dapat mendasari penggunaannya sebagai alternatif dalam terapi malaria sehingga menurunkan insidensi malaria berat atau malaria otak.

### 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

#### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

Malaria ditularkan melalui air liur nyamuk *Anopheles* betina. Air liur nyamuk yang mengandung *Plasmodium* akan menginfeksi sel darah merah manusia.

Sel darah merah yang terinfeksi atau *parasitized red blood cell* (pRBC) akan menstimulasi respon imun tubuh manusia sehingga sel T helper 1 (Th1) memproduksi IFN- $\gamma$  dalam jumlah tinggi. Selain meningkatkan jumlah reseptor potensial seperti CD36, IFN- $\gamma$  menstimulasi monosit untuk menghasilkan TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  akan meningkatkan jumlah reseptor endotel seperti *intercellular adhesion*

*molecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 menyebabkan adhesi trombosit pada sel endotel otak, meningkatkan perlekatan pRBC pada reseptor CD36 serta leukosit pada reseptor LFA-1, P-Selectin, dan reseptor-reseptor lainnya. Perlekatan-perlekatan tersebut dapat menyebabkan obstruksi pembuluh darah otak sehingga terjadi iskemia, dan akhirnya terjadi malaria otak (Lou *et al.*, 2001). *Cytoadherence* eritrosit yang terinfeksi pada endotel akan meningkatkan produksi TNF- $\alpha$  (Pino *et al.*, 2003).

*P. falciparum erythrocyte membrane protein 1* (PfEMP1) merupakan protein parasit yang terdapat pada permukaan pRBC. PfEMP1 akan bertindak sebagai ligan dan berikatan dengan reseptor pada permukaan sel endotel. *Cytoadherence* pRBC pada sel endotel otak (*brain endothelial cell*) dan keluarnya *Plasmodium* dari pRBC yang telah apoptosis akan memicu makrofag untuk menghasilkan TNF- $\alpha$  yang menyebabkan meningkatnya jumlah ICAM-1 dan pRBC yang melekat pada endotel. TNF- $\alpha$  juga menstimulasi pembentukan radikal bebas seperti *nitric oxide* (NO) sehingga terjadi stres oksidatif (Wiser, 2008).

Selama infeksi malaria berlangsung, tubuh manusia dan parasit berada dalam keadaan stres oksidatif. Radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida ( $O_2^-$ ) yang menyebabkan stres oksidatif diproduksi oleh neutrofil yang teraktivasi dan degradasi hemoglobin di dalam parasit. Efek ROS dapat menguntungkan atau merugikan. ROS selain dapat membunuh pRBC dan menghambat infeksi *in vitro* dan *in vivo*, bisa mengakibatkan jejas pada endotel (Postma *et al.*, 2004). Jejas endotel akan mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan TNF- $\alpha$  lebih banyak lagi.

Buah merah mengandung antioksidan seperti  $\alpha$ -tokoferol dan  $\beta$ -karoten dalam dosis tinggi. Dengan pemberian sari buah merah, diharapkan jumlah radikal bebas yang dihasilkan selama infeksi malaria dapat ditekan.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian sari buah merah menyebabkan peningkatan proliferasi limfosit pada mencit yang diinokulasi dengan *Listeria monocytogenes* (Hana Ratnawati *et al.*, 2008) dan pada mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS (Khiong *et al.*, 2008). Peningkatan proliferasi

limfosit ini diduga akan merangsang produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10 atau IL-22 yang dapat mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ .

### **1.5.2 Hipotesis**

Pemberian sari buah merah menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*.

### **1.6 Metode Penelitian**

Metode penelitian yang digunakan adalah prospektif eksperimental laboratorik sungguhan bersifat komparatif dengan rancangan acak lengkap (RAL). Data dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS 13.0, yaitu uji Analisis Varian (ANOVA) satu arah dengan  $\alpha = 0,05$  dan dilanjutkan uji beda rata-rata Tukey HSD. Tingkat kemaknaan berdasarkan nilai  $p \leq 0,05$ .

### **1.7 Lokasi dan Waktu**

Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2009 sampai November 2009, bertempat di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK) Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.