

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Malaria merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi penyakit endemis di beberapa daerah tropis dan subtropis dunia. Pada tahun 2006, terjadi 247 juta kasus malaria, 880.000 kasus meninggal dunia, terutama pada anak-anak di Afrika (WHO, 2009). Indonesia termasuk negara berisiko malaria, pada tahun 2007 didapatkan 1,75 juta kasus klinis malaria dan jumlah penderita positif malaria pada hasil pemeriksaan mikroskopis adalah 311.000 kasus. Kejadian luar biasa ini terjadi di 8 Propinsi, 13 kabupaten, 15 kecamatan, dan 30 desa di Indonesia (Depkes, 2008).

Malaria disebabkan oleh parasit intraseluler, protozoa *Plasmodium* dan disebarkan melalui cucukan nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat 4 tipe *Plasmodium* sebagai penyebab malaria pada manusia, yakni *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*. *P. falciparum* dan *P. vivax* merupakan tipe yang paling umum dan *P. falciparum* merupakan penyebab malaria yang paling mematikan (Nugroho dan Tumewu Wagey, 2000).

*Plasmodium* penyebab malaria yang menginfeksi manusia, akan menimbulkan reaksi inflamasi. Hal ini akan memicu produksi radikal bebas dalam kadar tinggi yang akan memperberat penyakit dan juga memicu sitokin-sitokin. Salah satu sitokin yang berperan sebagai antimalaria adalah Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ). Reaksi inflamasi pada malaria yang tidak ditangani dengan cepat dan tepat, akan menyebabkan prognosis yang buruk, yaitu terjadinya malaria serebral. Dalam hal ini, IFN- $\gamma$  berperan sebagai antiinflamasi yang apabila kadarnya meningkat dalam waktu singkat akan mencegah terjadinya malaria serebral (Mitchell *et al.*, 2005).

Dewasa ini, banyak terjadi resistensi dalam pengobatan malaria, khususnya malaria *falciparum*. Oleh karena itu, banyak dilakukan penelitian mengenai pengobatan dengan menggunakan bahan herbal, salah satunya adalah buah merah

(*Pandanus conoideus* Lam.) yang berasal dari Papua. Berdasarkan hasil beberapa penelitian, buah merah memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dan memiliki efek antiinflamasi, maupun antivirus sehingga dapat digunakan dalam pencegahan beragam penyakit, antara lain penyakit infeksi. Buah merah mengandung antioksidan seperti betakaroten dan tokoferol, protein, mineral, asam amino, dan asam lemak (Budi, 2005). Kadar tokoferol yang tinggi dalam buah merah akan meningkatkan sistem imun tubuh dengan meningkatkan produksi IFN- $\gamma$  (Pappas, 1999). Berdasarkan hal tersebut, diharapkan buah merah dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh pada infeksi malaria.

Mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* merupakan model malaria serebral pada manusia yang terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum*, karena *Plasmodium falciparum* tidak menginfeksi *ordo rodentia* (Guang *et al.*, 2003; Sinden, 1996).

Berdasarkan data-data tersebut, pada penelitian ini ingin diketahui efek sari buah merah dalam meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  untuk mengurangi gejala malaria.

## 1.2. Identifikasi Masalah

Apakah sari buah merah meningkatkan kadar Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

## 1.3. Maksud dan Tujuan

Maksud :

- Mengetahui manfaat sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai alternatif pengobatan malaria.

Tujuan :

- Mengetahui efek sari buah merah terhadap kadar IFN- $\gamma$  pada mencit dengan malaria *berghei*.

## 1.4. Manfaat Karya Tulis Ilmiah

### Manfaat Akademis

- Memberikan informasi ilmiah, khususnya mengenai pengaruh sari buah merah terhadap peningkatan kadar IFN- $\gamma$  yang merupakan salah satu sistem pertahanan non-spesifik tubuh untuk infeksi malaria.

### Manfaat Praktis

- Sari buah merah dapat digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan alternatif untuk malaria.

## 1.5. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

### 1.5.1 Kerangka pemikiran

Berbagai sitokin terlibat dalam patogenesis malaria *berghei*. Salah satu dari sitokin yang dihasilkan adalah IFN- $\gamma$  yang memiliki aktivitas sebagai antimalaria (Tambajong, 2000).

Sporozoit yang masuk ke dalam tubuh inang melalui cucukan nyamuk akan melanjutkan siklus hidupnya dalam hepar dan melakukan replikasi aseksual. Proses replikasi ini akan berlanjut menjadi merozoit yang dilepaskan ke sirkulasi dan akan menginvasi eritrosit, selanjutnya menjadi pRBC (*parasitized Red Blood Cell*). Parasit ini akan terus melakukan replikasi intraseluler yang pada akhirnya akan menyebabkan membran pRBC ruptur dan parasit yang bereplikasi di dalamnya akan dilepaskan sebagai *exo-antigen*. *Exo-antigen* ini akan menyebabkan reaksi inflamasi sehingga akan menstimulasi limfosit T, limfosit B, dan *NK-cells*, selanjutnya limfosit T dan *NK-cells* melepaskan IFN- $\gamma$  yang akan meningkatkan pembunuhan parasit. Selain itu, reaksi inflamasi ini akan menyebabkan produksi radikal bebas yang sangat tinggi. Radikal bebas dalam kadar yang tinggi akan menyebabkan keadaan stres oksidatif dan akan mensupresi

beberapa mediator pertahanan tubuh sehingga penyakit bertambah berat (Tambajong, 2000; Wiser, 2008).

IFN-  $\gamma$  yang termasuk IFN tipe 2 merupakan sitokin yang berperan penting dalam *cell mediated immune responses* terhadap infeksi. IFN-  $\gamma$  dihasilkan oleh *T helper cell* (Th1), sel limfosit sitotoksik, *NK cell*, sel B dan *NKT cell*. Peran IFN- $\gamma$  sebagai anti malaria adalah menghambat perkembangan parasit pada stadium eksoeritrositer dan eritrositer sehingga dapat menurunkan parasitemia dan mengurangi inflamasi (Davidson, 2006; Mellouk *et al.*, 1991).

Buah merah mengandung antioksidan yang sangat tinggi seperti tokoferol dan betakaroten. Betakaroten akan menyebabkan tubuh memiliki sel-sel pembunuh alami yang lebih aktif (I Made Budi, 2005). Antioksidan bekerja menekan pembentukan sekaligus menangkap radikal bebas yang timbul pada keadaan stres oksidatif, misalnya pada infeksi parasit. Radikal bebas diproduksi, sebagai bagian dari mekanisme pertahanan terhadap antigen, yaitu dalam aktivitas fagositosis. Kandungan antioksidan yang sangat tinggi pada buah merah dapat melawan stres oksidatif yang terjadi akibat reaksi inflamasi pada malaria, sehingga dapat menurunkan supresi IL-2. Produksi IL-2 yang meningkat juga akan meningkatkan produksi IFN- $\gamma$  melalui perangsangan terhadap *NK cells* (Pappas, 1999). Lonjakan IFN-  $\gamma$  pada fase akut akan menghambat perkembangan parasit *Plasmodium* sehingga mencegah terjadinya malaria serebral (Mitchell *et al.*, 2005).

Untuk membuktikan khasiat buah merah tersebut, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh sari buah merah terhadap sistem imun, yaitu terhadap peningkatan kadar Interferon Gamma sebagai parameter imunitas tubuh terhadap adanya infeksi.

### **1.5.2 Hipotesis penelitian**

Sari buah merah meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

## **1.6. Metodologi Penelitian**

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental sungguhan bersifat komparatif, dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Sampel yang digunakan adalah serum mencit. Teknik analisis kadar IFN- $\gamma$  menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis menggunakan uji *One Way Analysis of Variance* (ANOVA) dilanjutkan dengan uji beda rata-rata *Tukey HSD* dengan tingkat kepercayaan 95% dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ .

## **1.7. Lokasi dan Waktu**

Lokasi Penelitian : Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran FK-UKM

Waktu Penelitian : November 2008 – Desember 2009