

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria masih menjadi masalah kesehatan di dunia baik di negara maju maupun di negara berkembang. Penyakit malaria telah menjangkiti 103 negara di dunia. Populasi orang yang terjangkit mencapai lebih dari 2,5 milyar orang dan menyebabkan 1 hingga 3 juta kematian setiap tahunnya di seluruh dunia. Malaria terutama ditemukan di negara-negara beriklim tropis dan subtropik. Menurut WHO, saat ini diperkirakan di seluruh dunia sekitar 300 sampai 600 juta kasus klinis malaria dijumpai setiap tahunnya (WHO, 2000), dan penyakit ini mampu membunuh anak setiap 20 detiknya dan menjadi penyakit yang paling mematikan (Mukhtar, 2003).

Di Indonesia, malaria sampai saat ini masih termasuk masalah kesehatan masyarakat. Dari data hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) pada tahun 2001 menunjukkan jumlah penderita malaria klinis di seluruh Indonesia mencapai 15 juta orang dengan jumlah kematian sebanyak 43 ribu jiwa. Jumlah penderita malaria cenderung terus mengalami peningkatan tiap tahun. Pada tahun 2006, wabah malaria dinyatakan sebagai Kejadian Luar Biasa (KLB) di 7 provinsi, dengan jumlah penderita mencapai 1.107 orang, 23 diantaranya meninggal. Sedangkan pada tahun 2007, KLB terjadi di 8 provinsi, dengan jumlah penderita mencapai 1.256 orang dan 74 penderitanya meninggal dunia (Zubersafawi, 2009).

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium*. Ada 4 tipe *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. Dari hasil studi terbaru didapatkan adanya spesies *Plasmodium* baru yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium knowlesi* (Marano & Freedman, 2009). Penularan penyakit malaria ini diperantarai oleh nyamuk *Anopheles sp.* betina melalui cucukannya. *Plasmodium falciparum* adalah penyebab malaria yang paling mematikan (WHO, 2007) dan dapat menyebabkan malaria otak atau *cerebral malaria* (Vandewalle, 2001).

Pada malaria terjadi peningkatan radikal bebas karena parasit yang hidup dalam lingkungan prooksidan. ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) atau CD54 merupakan salah satu contoh reseptor yang berperan dalam patogenesis malaria. Peningkatan konsentrasinya yang signifikan disebabkan oleh adanya stimulasi sitokin, misalnya interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α) yang diekspresikan oleh endotel vaskular, makrofag, dan limfosit (Shrikant et al., 1994). Selain itu, ICAM-1 merupakan pengikat untuk LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) yaitu reseptor yang ditemukan pada leukosit (Janeway et al., 2001; Yang, L. et al., 2005). Pada sebuah penelitian juga didapatkan bahwa pada anak-anak yang terinfeksi malaria pada fase akut terjadi penurunan kadar antioksidan dalam plasmanya (Metzger et al., 2000). Sel darah merah yang terinfeksi parasit akan menstimulasi respon imun dalam tubuh sehingga sel Th1 akan memproduksi IFN- γ yang selanjutnya menstimulasi makrofag menghasilkan TNF- α . Kemudian ekspresi reseptor sel-sel endotel otak pun meningkat yang salah satunya ditandai dengan meningkatnya kadar ICAM-1 pada penderita.

Dalam pengupayaan untuk menekan angka kesakitan dan kematian, maka dilaksanakan program pemberantasan malaria yang ditargetkan untuk memutus mata rantai penularan malaria. Obat malaria yang ideal adalah obat yang efektif untuk semua jenis dan stadium malaria, baik infeksi akut maupun laten, memiliki efek samping ringan dan toksisitas rendah (Syamsudin, 2005). Obat lini pertama yang dipakai awalnya adalah golongan Klorokuin, akan tetapi, sejak tahun 1973 ditemukan adanya kasus resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin. Kasus resistensi ini makin meluas yang kemudian juga dilaporkan adanya kasus resistensi *Plasmodium* terhadap Sulfadoksin-Pirimethamin (SP). Mekanisme resistensi parasit *Plasmodium* ini terhadap antimalaria bergantung pada mutasi genetik dari parasit malaria tersebut. Resistensi terhadap satu obat menyebabkan adanya respon yang tertunda pada obat antimalaria tersebut sehingga terjadi rekurensi infeksi. Akibatnya terjadi peningkatan gametosit parasit yang ikut meningkatkan transmisinya sehingga kasus klinis penyakit malaria ikut meningkat. Makin tinggi insidensi kasus klinis yang ada, makin banyak obat yang digunakan dalam pengobatan malaria sehingga kasus resistensi obat pun ikut

makin tinggi pula. Oleh sebab itu, saat ini pemerintah merekomendasikan obat pilihan pengganti klorokuin dan SP terhadap *Plasmodium*, yaitu kombinasi artemisinin yang disebut ACT (*Artemisinin Combination Therapy*) (DepKes RI, 2008).

Artemisinin merupakan suatu senyawa yang terkandung dalam tanaman *Artemisia annua* yang telah berabad-abad digunakan dalam pengobatan tradisional China sebagai pengobatan demam dan malaria dengan nama qinghaosu (arteannuin). ACT sampai saat ini dipercaya sebagai pengobatan malaria lini pertama. Akan tetapi, ACT memiliki efek samping prooksidan dengan adanya unsur radikal bebas di dalamnya. Oleh sebab itu, dicari obat lain yang dapat mengurangi efek samping tersebut.

Dari hasil studi yang lain, didapatkan bahwa kulit manggis memiliki kandungan antioksidan yang sekaligus punya efek antimalaria, yaitu xanton, mangostin, garsinon, flavonoid dan tanin (Heyne, 1997; Soediby, 1998).

Berdasarkan uraian latar belakang peneliti melakukan penelitian mengenai “pengaruh fraksi air kulit manggis dan kombinasinya dengan artemisinin terhadap kadar ICAM-1 serum pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*”.

1.2 Identifikasi Masalah

- 1) Apakah pemberian fraksi air kulit buah manggis dapat menurunkan kadar ICAM-1 pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.
- 2) Apakah efektivitas kombinasi fraksi air kulit manggis dan artemisinin lebih baik dibanding pemberian artemisinin saja.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek fraksi air kulit manggis dan kombinasinya dengan artemisinin sebagai antimalaria.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengukur atau menilai fraksi air kulit manggis dan kombinasinya dalam menurunkan kadar ekspresi ICAM-1 pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

a. Manfaat praktis

Fraksi air kulit manggis dapat digunakan oleh masyarakat sebagai obat antimalaria

b. Manfaat akademis

Memberikan informasi ilmiah mengenai efek fraksi air kulit manggis terhadap penurunan kadar ekspresi ICAM-1 pada infeksi penyakit malaria.

1.5 Kerangka Pemikiran

Dalam patogenesisnya, infeksi malaria berhubungan erat dengan peningkatan kadar radikal bebas yang beredar dalam tubuh. Peningkatan ini ditandai dengan peningkatan salah satu reseptor sel endotel, yaitu ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*). Pengobatan malaria yang lazim digunakan adalah klorokuin dan SP (Sulfadoksin-Pirimetamin). Akan tetapi, telah banyak dilaporkan adanya resistensi parasit *Plasmodium* terhadap obat-obatan tersebut. Oleh sebab itu, pemerintah menyarankan penggunaan *Artemisinin Combination Therapy (ACT)*. Artemisinin yang merupakan senyawa sesquiterpen lakton yang mengandung jembatan endoperoksida ini memiliki efek antimalaria yang baik. Hasil radikal bebas yang timbul dari pengkatalisisan oleh heme dapat membunuh parasit *Plasmodium*. Pada pemberian artemisinin ini dapat menekan produksi kadar ICAM-1 akibat dari kematian parasit *Plasmodium*. Akan tetapi, pada mekanisme kerja yang disebut di atas tadi, artemisinin ini juga menghasilkan unsur radikal bebas yang juga menimbulkan peningkatan ICAM-1 penderita. Oleh sebab itu, perlu pemberian antioksidan pada pengobatan menggunakan artemisinin ini untuk memperlambat dan mencegah terjadinya proses oksidasi lipid efek radikal bebas.

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) memiliki aktivitas antimalaria yang juga sebagai antioksidan sehingga dapat menekan peningkatan kadar ICAM-1 pada serum penderita malaria. Efek antioksidan kulit manggis yang dinilai lebih kuat dibandingkan vitamin C dan E dapat menghambat peroksidasi lipid efek radikal bebas hasil kerja artemisinin. Oleh karena sifat antioksidan ini, maka dibuat kombinasi antara artemisinin dan fraksi air kulit manggis. Dan dalam penelitian ini akan diteliti mengenai efek kombinasi dari kedua obat tersebut.

Pada penelitian ini parasit yang digunakan adalah *Plasmodium berghei* yang diinokulasikan pada mencit. Digunakannya *Plasmodium* ini karena terbukti adanya analog dengan *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia dan juga karena isolasi serta distribusinya yang lebih mudah dibandingkan dengan *Plasmodium* malaria lain pada hewan pengerat.

1.6 Hipotesis

- 1) Fraksi air kulit buah manggis menurunkan kadar ekspresi ICAM-1 pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.
- 2) Efektivitas pemberian kombinasi fraksi air kulit manggis dan artemisinin lebih baik dibanding pemberian artemisinin saja.

1.7 Metodologi Penelitian

Penelitian bersifat prospektif eksperimental sungguhan, komparatif dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL).

Data yang diperoleh dalam presentase, dianalisis dengan menggunakan uji *One Way Analysis Of Variance (ANOVA)* dilanjutkan dengan uji beda rata-rata *Tukey HSD* dengan $\alpha=0,05$ di mana suatu perbedaan dikatakan bermakna jika $p \leq 0,05$.

1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi : Laboratorium Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Kristen Maranatha, Bandung

Waktu : Februari 2012 – November 2012