

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat terutama di negara tropis dan subtropis. Di dunia terdapat 207 juta kasus malaria dan 627.000 kematian akibat malaria pada tahun 2012 (WHO, 2014). Di Indonesia terdapat 417.819 kasus malaria dengan penyebab terbanyak *Plasmodium falciparum* sepanjang tahun 2012 (Depkes RI, 2013).

Timbulnya resistensi terhadap antimalaria yang sudah ada menjadi masalah serius sehingga memunculkan strategi baru dalam pengobatan malaria. WHO merekomendasikan penggunaan artemisinin dalam *Artemisinin based Combination Therapy* (ACT) sebagai obat antimalaria lini pertama pada kasus malaria tanpa komplikasi di wilayah endemis. Proses pemutusan jembatan endoperoksida artemisinin yang dikatalis oleh heme dapat menghasilkan radikal bebas yang dapat mengubah struktur parasit sehingga parasit mati (Meshnick, 2002). Pada penggunaan ACT sebagai terapi, derivat artemisinin berperan menurunkan derajat parasitemia selama tiga hari pertama dan akan dilanjutkan oleh obat antimalaria lain. Akan tetapi, WHO mencatat pada tahun 2008 telah terjadi kasus resistensi terhadap artemisinin di empat negara yaitu Kamboja, Myanmar, Thailand dan Vietnam (WHO, 2013).

Kulit manggis yang dianggap sebagai limbah memiliki senyawa antioksidan fenolik xanton (Wijaya, 2010). Senyawa antioksidan xanton dapat mengatasi peningkatan radikal bebas yang terjadi akibat perjalanan penyakit malaria dan menghambat polimerisasi heme sehingga dianggap memiliki potensi sebagai antimalaria (Tjahjani dan Widowati, 2013).

Melalui penelitian yang dilakukan sebelumnya mengenai kandungan antioksidan ekstrak tepung kulit manggis menggunakan berbagai macam pelarut (etanol, aseton dan air) diketahui bahwa senyawa antioksidan xanton lebih mudah larut dan terekstrak pada pelarut dengan tingkat kepolaran yang rendah seperti

etanol (Wijaya, 2010). Maka pada penelitian ini digunakan etanol sebagai bahan pelarut dalam pembuatan ekstrak kulit manggis.

Parasit *Plasmodium falciparum* tidak dapat menimbulkan penyakit malaria pada rodentia. Oleh sebab itu, pada penelitian ini digunakan mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei* sebagai model malaria falciparum pada hewan coba (Sun *et al.*, 2003).

Berdasarkan uraian tersebut dilakukan penelitian mengenai efektivitas ekstrak etanol kulit manggis (EEKM) terhadap penurunan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah EEKM menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*
- Apakah EEKM lebih baik dibandingkan terapi tunggal artemisinin dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek kulit manggis sebagai antimalaria.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efektivitas EEKM dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei* dan untuk mengetahui apakah EEKM lebih baik dibandingkan terapi tunggal artemisinin dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

1.4 Manfaat Penelitian

- Manfaat Akademis
Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh EEKM terhadap penurunan parasitemia.
- Manfaat Praktis
Kulit manggis dapat digunakan oleh masyarakat sebagai terapi antimalaria.

1.5 Kerangka Pemikiran

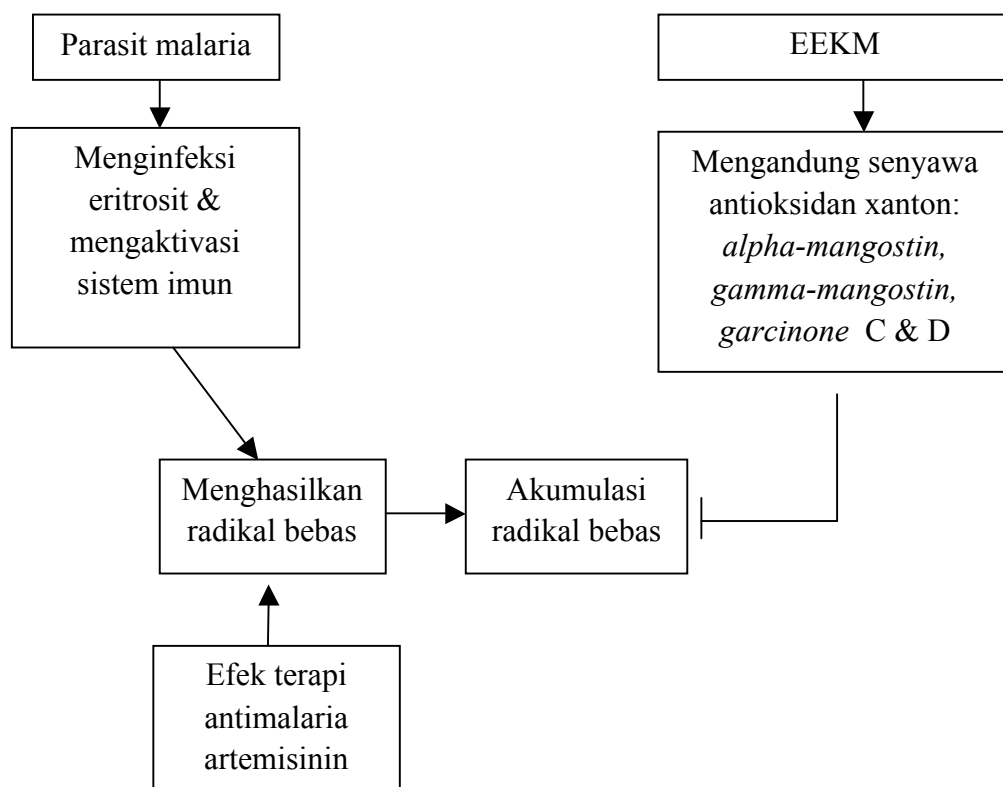
Selama proses infeksi malaria, sel darah merah yang terinfeksi parasit akan ruptur dan menstimulasi respon imun *host* sehingga makrofag teraktivasi akan menghasilkan radikal bebas eksogen yaitu *reactive oxidant species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Radikal bebas dihasilkan secara endogen selama proses digesti hemoglobin di dalam sel eritrosit oleh parasit (Bozdech dan Ginsburg, 2004). Selama proses tersebut, parasit akan mendegradasi hemoglobin sehingga Fe^{2+} heme yang bersifat toksik bagi parasit diubah menjadi Fe^{3+} hematin kemudian membentuk kristal hemozoin yang tidak toksik bagi parasit. Proses ini disebut polimerisasi heme (Aini *et al.*, 2004; Fitri *et al.*, 2013). Akan tetapi, tidak semua heme membentuk hemozoin, sekitar 50% heme bebas dilepaskan dari vakuola makanan parasit ke dalam sitosol parasit sehingga menimbulkan reaksi redoks dan menghasilkan radikal bebas anion superoksida yang bersifat sitotoksik (Mutiah, 2012; Mohanty *et al.*, 2006). Selain itu, radikal bebas juga diproduksi oleh mitokondria parasit selama proses metabolisme parasit di dalam sel (Bozdech dan Ginsburg, 2004).

Antimalaria artemisinin mengandung jembatan peroksida yang diputus oleh ion Fe^{2+} intrasel (Simamora dan Fitri, 2007). Hal tersebut diikuti dengan pembentukan *carbon-centered free radical*. Senyawa radikal bebas tersebut akan merusak membran mitokondria, retikulum endoplasma dan membran parasit sehingga parasit mati (Meshnick, 2002).

Radikal bebas yang terbentuk dapat bereaksi dengan lipid pada membran eritrosit (peroksidasi lipid) yang mengakibatkan terjadinya disfungsi dan kerusakan membran eritrosit sehingga eritrosit ruptur. Hal ini menyebabkan terjadinya penyebaran *Plasmodium* ke eritrosit lain pada perjalanan penyakit malaria (Bozdech dan Ginsburg, 2004).

Senyawa antioksidan digunakan untuk menunda tahap inisiasi pembentukan radikal bebas dengan bertindak sebagai penyumbang radikal hidrogen atau sebagai akseptor radikal bebas (Muller, 2004; Dungir *et al.*, 2012). Selain itu antioksidan berperan dalam menghambat peroksidasi lemak membran sel sehingga dinding sel eritrosit tidak mudah ruptur (Bozdech dan Ginsburg, 2004).

Menurut penelitian yang telah dilakukan, ekstrak kulit manggis mengandung senyawa antioksidan xanton (*alpha-mangostin*, *gamma-mangostin*, *garcinone C* dan *garcinone D*) yang dapat memerangkap radikal bebas. Selain itu, ekstrak kulit manggis dapat menghambat polimerisasi heme secara *in vitro*. Dengan demikian ekstrak kulit manggis dianggap memiliki potensi sebagai antimalaria (Aini, *et al.*, 2004; Wijaya 2010; Tjahjani dan Widowati, 2013).



1.6 Hipotesis Penelitian

- EEKM menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*
- EEKM lebih baik dibandingkan terapi tunggal artemisinin dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*