

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Plasmodium* yang termasuk parasit golongan protozoa yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles spp.* Malaria merupakan masalah kesehatan masyarakat lebih dari 100 negara dan diperkirakan 200 juta infeksi setiap tahun, dan lebih dari 500 ribu kematian setiap tahunnya. Malaria masih merupakan penyakit yang endemis di sebagian besar wilayah di Indonesia. Menurut survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 2001, diperkirakan 35% penduduk Indonesia tinggal di daerah yang berisiko tertular malaria, dimana terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38.000 kematian setiap tahunnya. Mortalitas pada malaria terutama disebabkan oleh komplikasi fatal yang sering terjadi pada malaria falciparum, misalnya terjadi *blackwater fever*, anemia berat, dan serebral malaria.¹

Kematian akibat malaria disebabkan oleh lingkungan dan resistannya obat anti malaria yang sering digunakan terhadap *Plasmodium*. Laporan pertama tentang kasus resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin pada tahun 1960an di Amerika Selatan dan Asia Tenggara serta pada tahun 1973 di Kalimantan Timur. Sejak tahun 1990 resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin sudah menyebar di seluruh provinsi di Indonesia. Di Papua tiga

jenis obat antimalaria, yaitu klorokuin, piremetamin dan sulvadoxin resisten untuk mengobati pasien malaria.^{1,2}

Plasmodium berghei ANKA merupakan *plasmodium* yang menyebabkan malaria serebral pada tikus yang mempunyai persamaan dengan *P. falciparum* pada manusia. Daur hidupnya sangat kompleks dimulai dari masuknya sporozoit dari gigitan nyamuk, kemudian parasit berkembang di dalam hati dan membentuk banyak merozoit dan menginvasi sel darah merah.^{3,4}

Eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* menyebabkan aktivasi sel makrofag untuk mensekresikan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *nitric oxide* (NO), *interleukin 12* (IL-12) untuk mengaktifkan sel NK dan mensekresikan IFN γ . Salah satu reaksi imunologis yang menjadi ciri khusus dari infeksi malaria adalah pembesaran limpa yang mungkin disebabkan oleh naiknya jumlah sel limfosit dan sel makrofag serta sel darah lainnya.⁵

Hasil penelitian membuktikan dasar patogenesis dari komplikasi fatal ini adalah tingginya sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, NO. Progresivitas dari serebral malaria dikaitkan dengan tingginya konsentrasi dari TNF- α di serum. Sitokin proinflamasi seperti TNF α mempunyai efek antiparasitik. Penelitian secara *in vitro* dan TNF α mempunyai peran dalam pathogenesis malaria serebral dengan cara mempengaruhi metabolisme glukosa yang menyebabkan hipoksia.^{6,7}

NO berperan penting dalam setiap stadium infeksi malaria. NO memiliki peran penting pada patobiologi malaria dan merupakan mediator

penting terhadap respon imun dalam melindungi dari infeksi semua *Plasmodium*. Kadar plasma NO yang tinggi membuat toxic bagi parasit. Penurunan produksi NO juga dapat menyebabkan produksi TNF α meningkat.²³

Sejauh ini belum ditemukannya obat malaria yang efektif. Banyak tumbuhan yang dapat dijadikan senyawa antimalaria sebagai pengganti obat malaria yang toksik bagi parasit salah satunya adalah tanaman *Annona muricata* atau yang biasa disebut dengan sirsak, *paw-paw*, *guabana*, *graviola*. *Annona muricata* yang berasal dari *family annonaceae* yang dapat ditemukan di hampir seluruh wilayah di Indonesia. Buah, biji, daun, akar sering digunakan sebagai obat tradisional. Kandungan kimia dari *Annona muricata* yaitu antioksidan seperti vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin D, vitamin E, flavonoid, rotikulin, *acetoginin*. Semua golongan *Anonaine* salah satunya adalah *Annona Muricata* mempunyai sifat sebagai anti kanker, antimikroba, dan antiplasmodia. *Annona muricata* biasa digunakan untuk mengobati malaria dan demam di Cameroon.^{4,11,12}

Senyawa acetoginin dapat menghambat complex I (NADH : *Ubiquinone oxidoreductase*) pada transpor elektron di mitokondria dan menghambat NADH oxidase pada plasma membran, dimana enzim tersebut ditemukan pada *P. falcifarum*. Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti ingin

mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar TNF α dan NO dan sebagai immunomodulator.^{10,13,14}

Penelitian ini menggunakan mencit jantan strain *Swiss* berusia 6 – 8 minggu dengan berat 20 – 25 mg. Strain yang dipilih adalah *Swiss* karena cukup sensitif terhadap infeksi parasit dan lebih tahan lama terhadap infeksi *P. berghei*.^{15,16}

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan Latar Belakang, maka perumusan masalah dalam penelitian ini dapat disusun sebagai berikut :

Apakah pemberian ekstrak daun *Annona muricata* efektif dalam menurunkan kadar TNF α dan meningkatkan kadar NO pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *plasmodium berghei* ANKA ?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* dalam menurunkan kadar TNF α dan meningkatkan kadar NO pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA

1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Membuktikan efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam

menurunkan kadar TNF α pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA

1.3.2.2. Membuktikan efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam meningkatkan kadar NO pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA

1.3.2.3. Membuktikan adanya hubungan kadar TNF α dan NO pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA yang diberikan ekstrak daun *Annona muricata* dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat bagi pendidikan / keilmuan

Pemberian variasi dosis ekstrak *Annona Muricata* diharapkan dapat meningkatkan respon imun protektif pada malaria dan mencegah terjadinya komplikasi berat seperti malaria serebral. Apabila terbukti manfaat dari ekstrak daun *Annona muricata* dalam dosis tertentu, dapat digunakan sebagai dasar bagi penelitian lebih lanjut dan pengembangan fitofarmaka bagi peningkatan kesehatan masyarakat.

1.4.2. Manfaat bagi masyarakat

Masyarakat mendapatkan kejelasan manfaat dengan terbuktinya manfaat dari ekstrak daun *Annona muricata*.

1.5. ORIGINALITAS PENELITIAN

Tabel 1. Penelitian mengenai *Annona muricata*, TNF α dan NO

No	Judul	Subyek	Sampel	Metode	Hasil
1	Ekspresi tumor necrosis alpha (TNF α) dan interleukin 10 (IL-10) pada infeksi malaria falciparum. Lili Irawati, Nusirwan Acang, Nuzulia Irawati. <i>Majalah kedokteran andalas</i> . 2008	Penderita infeksi malaria falciparum yang di rawat di RS DR. M. Djamil, RS Selaguri, RS Yos Sudarso dan RS Asri.	25 orang	<i>Cross sectional</i>	Penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar TNF- α dengan rerata 283,10 \pm 267,72 pg/ml dan peningkatan kadar IL-10 dengan rerata 196,99 \pm 131,94 pg/ml pada penderita malaria falciparum, yang dalam keadaan normal tidak terdeteksi. TNF- α berkorelasi positif dengan IL-10 ($r = 0,491$; $p > 0,05$), tapi berkorelasi negatif dengan kadar hemoglobin ($r = -0,189$; $p > 0,05$). IL-10 berkorelasi positif dengan kadar hemoglobin ($r = 0,134$; $p > 0,05$). Terhadap parasitemia, TNF- α berkorelasi positif ($r = 0,036$; $p > 0,05$), namun IL-10 berkorelasi negatif ($r = -0,043$ dan $p > 0,05$)
2	Antinociceptive and Anti Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of <i>Annona muricata</i> L. Leaves in Animal Models. Orlando VS, Glauciemar DV. Et al. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2010	Tikus wistar jantan dan mencit swiss albino jantan		<i>Cross sectional</i>	Dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg diberikan 4 jam setelah injeksi carrageenan terjadi penurunan volume eksudat (29,25% dan 45,74%) dan migrasi leukosit (18,19% dan 27,95%).
3	Chemopreventive potential of <i>Annona muricata</i> L Leaves on chemically induced skin papillomagenesis in mice. Sulaiman H. AH Roslida et al. <i>Asian pacific journal of cancer prevention.</i> 2012	Tikus ICR jantan	180	<i>Cross sectional</i>	Pemberian ekstrak daun <i>Annona muricata</i> dengan dosis 30 mg/kg mengurangi kejadian tumor sekitar 33,3%. Sedangkan pada dosis 100 mg/kg dan 400 mg/kg dapat menghambat perkembangan tumor papilloma secara menyeluruh pada semua stadium.

4	Blood mononuclear cell nitric oxide production and plasma cytokine levels in healthy gabonese children with prior mild or severe malaria. Infection and immunity. Douglas JP. Peter GK. Daniela S. Et al. infection and immunity. 2009	Anak-anak yang tinggal di daerah endemik malaria <i>P.falciapurum</i>	28 orang	<i>Kohort</i>	IFN- α 2b meningkatkan level aktivitas NOx dan NOS Pada kelompok PMM (P= 0,36 dan P= 0,05,) tapi tidak pada kelompok PSM group (P= 0.67 dan P = 0.56). TNF α dan IFN γ secara signifikan meningkatkan aktivitas NOS pada kelompok PMM (P= 0,03), tapi tiak pada kelompok PSM (P = 0,16). Terapi PBMC dengan TNF α dan IFN γ meningkatkan aktivitas Nox (0,04) dan aktivitas NOS (p=0,04) pada kelompok PMM dari pada kelompok PSM. Hal tersebut menunjukkan bahwa kultur PBMC dari anak yang sehat pada kelompok PMM lebih tinggi produksi NO dan aktivitas enzim NOS dibanding kelompok PSM.
---	--	---	----------	---------------	--
