

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*, penularan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina.¹ WHO melaporkan bahwa di dunia tahun 2012 terdapat 3,3 milyar kasus malaria dan 660.000 orang meninggal dunia karena malaria.² Malaria masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia, karena sebagian besar merupakan daerah endemis malaria terutama di Indonesia bagian timur dan Sumatera. Jawa dan Bali endemisitasnya sudah sangat rendah namun sering terjadi letupan kasus yang disebabkan karena mobilisasi penduduk antar provinsi.³

Plasmodium penyebab malaria pada manusia dikenal ada 4 jenis yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*. Malaria merupakan penyakit yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, terutama yang disebabkan oleh *P. falciparum*. Komplikasi yang terjadi dapat menyebabkan malaria berat seperti malaria serebral yang dapat berakhir dengan koma dan kematian.⁴

Malaria serebral terjadi karena adanya peranan berlebihan dari mediator – mediator respon imun tubuh yang merupakan akibat dari aktivasi reseptor pada sel endothelial pembuluh darah kapiler di otak. Hal ini berkontribusi pada adhesi eritrosit yang telah terinfeksi pada pembuluh darah kapiler dan

terjadinya *rosetting* serta menyebabkan sumbatan pada pembuluh darah tersebut.⁵

Imunitas terhadap malaria melibatkan respon imun non spesifik dan spesifik yang terjadi pada stadium pre eritrosit dan eritrosit. Interferon gamma (IFN- γ) merupakan salah satu sitokin yang memiliki peran penting dalam imunitas terhadap malaria karena IFN- γ berfungsi sebagai penginduksi sel – sel efektor respon imun non spesifik dan spesifik di dalam tubuh *host*.⁶

IFN- γ dalam imunitas pada malaria memiliki peranan proteksi maupun patologis. IFN- γ merupakan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel NK, sel Th1 dan sel CD8. IFN- γ pada tahap awal infeksi malaria berperan dalam mengontrol parasitemia dengan menurunkan indeks parasitemia. Peranan IFN- γ yang paling penting adalah mengaktivasi makrofag dan meningkatkan fungsi mikrobisidalnya untuk membunuh parasit yang telah difagosit melalui stimulasi sintesis ROI dan NO.⁶ Penurunan parasitemia lebih lanjut akan menekan stimulasi Th1 yang berakibat pada turunnya kadar IFN- γ . Kadar IFN- γ yang tetap tinggi pada fase lanjut infeksi menyebabkan peningkatan resiko terjadinya malaria berat terutama malaria serebral.

Pengobatan malaria saat ini masih belum efektif antara lain disebabkan karena adanya *strain Plasmodium* yang resisten terhadap obat antimalaria. Ketidakefektifan tersebut juga disebabkan karena keterbatasan jangkauan pelayanan pengobatan malaria dan ketersediaan obat serta tenaga kesehatan di daerah resiko tinggi malaria.⁷ Pengobatan penyakit malaria yang diharapkan dapat berdampak pada perbaikan secara klinis, imunologis, parasitologis dan

pemutusan rantai penularan. Bahan yang menjadi eksplorasi secara luas saat ini adalah imunomodulator dengan mengembangkan bahan – bahan yang dapat memperbaiki respon imun.⁸

Bahan alam telah banyak dikembangkan untuk dapat digunakan sebagai imunomodulator. Obat – obatan herbal telah menjadi dasar dari berbagai pengobatan modern yang telah digunakan saat ini dan telah menyebar secara luas sampai ke negara maju dan disebut sebagai sistem pengobatan komplementer atau alternatif.⁵⁹ Indonesia mempunyai beragam tanaman obat yang memiliki efek teraupetik namun belum dimanfaatkan secara maksimal. Salah satu tanaman obat yang banyak dilakukan penelitian untuk mengeksplorasi manfaatnya untuk kesehatan adalah sirsak (*Annona muricata* L).

Sirsak atau graviola merupakan tumbuhan yang dapat ditemukan di negara tropis termasuk Indonesia. Hampir semua bagian dari pohon sirsak telah luas digunakan sebagai pengobatan tradisional. Daun sirsak diketahui memiliki kandungan kimia seperti acetoginin, flavonoid, saponin, tannin, minyak esensial yang mempunyai efek antikanker, antiparasit, antibacterial, analgetik dan antivirus.⁴⁶ Penelitian mengenai penggunaan ekstrak daun sirsak dengan dosis 200 mg/kgBB secara oral selama 8 minggu berpotensi menghambat karsinogenesis pada tikus yang diinduksi karsinogen DMBA dengan menurunkan kejadian displasia epitel kelenjar payudara.⁵² Ekstrak metanol dan ekstrak air daun sirsak dosis 30 – 300 mg/kgBB telah diuji toksistasnya dan terbukti memiliki efek antiinflamasi, antitumor, antibakteri,

antinosiseptif serta berfungsi sebagai imunostimulan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dengan menurunkan TNF- α , IL-1 dan edema pada telinga . Efek antiplasmodial ekstrak daun sirsak sampai saat ini masih diuji secara *in vitro* pada *P. falciparum*.^{51,53}

Kandungan flavonoid dan acetoginin yang terdapat pada daun sirsak diduga memiliki peran sebagai antiplasmodial didasarkan pada penelitian mengenai peranan flavonoid dan acetoginin pada berbagai macam tumbuhan yang memiliki efek antiplasmodium, diantaranya adalah *Erythrina sp* dan *Morus mezozygia*.⁵⁷⁻⁵⁸

P. berghei ANKA merupakan parasit penyebab malaria pada hewan pengerat seperti tikus dan mencit. Analisa molekuler memperlihatkan terdapat persamaan antara *P. falciparum* dengan *P. berghei* ANKA sehingga *P. berghei* ANKA sering digunakan sebagai model pada penelitian malaria terutama pada malaria serebral. Parasit ini juga merupakan analog dengan parasit malaria pada manusia dalam beberapa aspek penting seperti struktur, fisiologi dan siklus hidupnya.³⁹⁻⁴¹

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar IFN dan indeks parasitemia pada mencit Swiss yang diinokulasi *P. berghei* ANKA. Dosis yang diberikan adalah 100 mg/kgBB/hari, dan 200 mg/kgBB/hari.⁵¹⁻⁵²

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka dapat diambil suatu perumusan masalah, yaitu :

- 1.2.1 Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dengan 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam meningkatkan kadar IFN- pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA?
- 1.2.2 Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam menurunkan indeks parasitemia pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA ?
- 1.2.3 Apakah ada korelasi antara kadar IFN- dengan indeks parasitemia dengan pemberian ekstrak daun sirsak ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas ekstrak daun sirsak terhadap peningkatan kadar IFN- γ dan menurunkan indeks parasitemia pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan efektivitas ekstrak daun sirsak dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam meningkatkan kadar IFN- pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA.
2. Membuktikan efektivitas ekstrak daun sirsak dengan dosis 100 mg/kgBB/ hari dan 200 mg/kgBB/hari dalam menurunkan indeks

parasitemia pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA.

3. Menganalisis adanya korelasi antara kadar IFN- dengan indeks parasitemia pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA dan diberi ekstrak daun sirsak.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi peranan sirsak sebagai tanaman obat tradisional yang dapat meningkatkan respon imun dan dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada malaria sehingga dapat mempercepat penyembuhan dan mencegah terjadinya komplikasi berat. Penelitian ini dilakukan pada hewan coba maka hasil penelitian ini diharapkan juga dapat memberikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

1.5 ORISINALITAS PENELITIAN

Penelitian yang sudah melaporkan tentang ekstrak daun sirsak dan inokulasi *P. berghei* ANKA, sebagai berikut :

Tabel 1.1 Penelitian sebelumnya tentang ekstrak daun sirsak, *P. berghei* ANKA, indeks parasitemia dan kadar IFN- γ pada mencit *Swiss*

No	Peneliti (tahun)	Judul	Variabel	Subyek	Hasil
1.	Linda K Dewi, dkk ⁴⁸	Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap peningkatan jumlah sel CD4 dan CD8 pada timus mencit	Ekstrak daun sirsak, sel CD4 dan CD8	Mencit <i>Swiss</i>	Ekstrak daun sirsak meningkatkan jumlah sel T CD4 dan CD8 pada timus secara signifikan ($p < 0,05$) pada dosis 25

					mg/kgBB.
2.	Chan Pit Kong (2012)	Evaluation of antiinflammatory activities of ethanolic extract of <i>Annon Muricata</i> leaves	Ekstrak etanol <i>Annona muricata</i> , IL-1 dan TNF .	Tikus <i>Sprague dawley</i>	Ekstrak daun sirsak pada dosis 30 – 100 mg/kgBB selama 15 hari secara signifikan ($p < 0,05$) menurunkan IL-1 dan TNF
3.	Chan Pit Kong (2011) ⁵¹	Potential Pharmacological Effects of Ethanolic Extract of <i>Annona muricata</i> L Leaves in Animal Models	Ekstrak etanol <i>Annona muricata</i> , Pembengkakan telinga		Ekstrak etanol <i>Annona muricata</i> secara signifikan menghambat pembengkakan telinga pada dosis 100 – 300 mg/kgBB
4.	Lauve Rachel Yamthe T et al (2011) ⁵³	Antiplasmodial activity and toxicity profile of acetoginin – enriched fraction from <i>Annona muricata</i> (Annonaceae) growing in Cameroon	<i>Annona muricata</i> , aktivitas antiplasmodial,	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Annona muricata</i> memiliki potensi sebagai antiplasmodial secara <i>in vitro</i> pada <i>P. falciparum</i> terutama ekstrak metanol dengan LD50 berkisar antara 0,85 g/kgBB – 4,14 g/kgBB
5.	Retnani V (2011) ⁵²	Pengaruh Suplementasi Ekstrak Daun <i>Annona muricata</i> Terhadap Kejadian Displasia Epitel Kelenjar Payudara Tikus <i>Sprague Dawley</i> yang Diinduksi DMBA	Ekstrak Daun <i>Annona muricata</i> , displasia epitel kelenjar payudara.	Tikus <i>Sprague dawley</i>	Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada displasia duktus dan lobulus kelenjar payudara pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar IFN- γ dan indeks parasitemia secara *in*

vivo diamati pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA sementara penelitian sebelumnya pengamatan antiplasmodial dilakukan secara *in vitro* pada *P. falciparum*