

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Malaria masih menjadi masalah kesehatan dunia. Tahun 2013 terdapat 198 juta kasus malaria diseluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 584.000 orang dan sebagian besar adalah anak-anak di Afrika. Malaria menyebabkan kematian terutama pada kelompok berisiko tinggi yaitu bayi, balita dan ibu hamil. Selain itu malaria secara langsung menyebabkan anemia dan dapat menurunkan produktifitas kerja. Tahun 2013 angka kesakitan malaria di Indonesia tercatat 1,38 per 1000 penduduk berisiko.<sup>1,2</sup>

Malaria serebral merupakan komplikasi mayor yang paling sering menyebabkan kematian. Malaria serebral adalah suatu komplikasi berat dari infeksi *Plasmodium falciparum* yang ditandai demam yang sangat tinggi, gangguan kesadaran, kejang yang terutama terjadi pada anak, hemiplegi dan berakhir pada kematian jika tidak segera ditangani. Sekitar 1 % dari infeksi *P. Falciparum* berkembang menjadi serebral malaria pada anak-anak di sub-Sahara Afrika. Serebral malaria merupakan penyebab 50% kematian orang dewasa akibat malaria di Asia Tenggara.<sup>3</sup>

Pengobatan malaria saat ini masih belum efektif antara lain disebabkan karena adanya strain *Plasmodium* yang resisten terhadap obat antimalaria. Resistensi yang terjadi dapat disebabkan oleh adanya mutasi parasit yang dapat mengurangi sensitifitas terhadap pemberian antimalaria. Tidak efektifnya

pengobatan malaria tersebut juga disebabkan karena keterbatasan jangkauan pelayanan pengobatan malaria dan ketersediaan obat serta tenaga kesehatan di daerah berisiko tinggi malaria. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, proporsi pengobatan efektif malaria di Indonesia baru mencapai 45,5%. Pengobatan malaria diharapkan dapat berdampak pada perbaikan secara klinis, imunologis, parasitologis dan pemutusan rantai penularan. Bahan alam yang menjadi eksplorasi secara luas saat ini adalah imunomodulator yang mengembangkan bahan-bahan yang dapat memperbaiki respon imun terhadap malaria.<sup>2,4</sup>

Berbagai 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-negara maju dan disebut sebagai sistem pengobatan komplementer atau alternatif. Indonesia memiliki beragam tanaman obat yang memiliki efek terapeutik, namun belum dimanfaatkan secara maksimal. Salah satu tanaman obat yang banyak dilakukan penelitian untuk mengeksplorasi manfaatnya untuk kesehatan adalah sirsak (*Annona muricata* L).<sup>4</sup>

Uji *invitro* pada senyawa *flavonoid* yang terdapat pada daun sirsak menunjukkan adanya aktifitas antiplasmodial dengan menghambat *cyclin dependen protein kinase*. Senyawa *acetoginin* pada daun sirsak diketahui dapat menghambat *complex-1* (NADH : *ubiquinone oxidoreductase*) pada *transport elektron* di mitokondria dan menghambat NADH oksidase pada membran plasma, dimana enzim tersebut ditemukan pada *P.falcifarum*. Pemberian ekstrak etanol

daun sirsak dengan dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB secara bermakna dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , indeks parasitemia dan meningkatkan kadar NO pada mencit *Swiss* yang diinfeksi dengan *P. berghei* ANKA. Peningkatan produksi TNF- $\alpha$  berhubungan dengan peningkatan derajat infeksi malaria, seperti anemia berat dimana terjadi penghancuran dari eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi parasit malaria, ditambah terjadinya diseritropoesis. Rasio yang rendah dari kadar IL-10 terhadap TNF- $\alpha$  berhubungan dengan beratnya anemia.<sup>4,5,6,7</sup>

Interleukin 10 (IL-10) merupakan salah satu sitokin antiinflamasi yang mempunyai peranan penting dalam imunitas terhadap malaria. IL-10 diperlukan untuk menekan proses inflamasi, yang bila berlanjut dapat berakibat kerusakan pada hati dan otak. Peningkatan kadar sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 mempunyai efek protektif terhadap anemia berat malaria dengan jalan mencegah produksi yang berlebihan dari sitokin proinflamasi. IL-10 mempunyai peran mencegah efek yang merugikan dari TNF- $\alpha$  terhadap hemopoiesis. Meningkatnya rasio IL-10 terhadap TNF- $\alpha$  ditemukan pada anak-anak dengan malaria tanpa komplikasi.<sup>8,9,10</sup>

Anemia adalah berkurangnya kadar hemoglobin berkaitan dengan umur, jenis kelamin, status fisiologis dari individu dalam sebuah konteks geografis.<sup>7</sup> Salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mendiagnosis terjadinya anemia adalah pemeriksaan hemoglobin. *World Health Organization* (WHO) menentukan anemia malaria berat adalah bila kadar hemoglobin < 5,0 g/dl (atau hematokrit <15,0%), dengan adanya kepadatan parasitemia.<sup>7</sup>

Mencit rentan yang diinokulasi *P.berghei* ANKA dikenal sebagai model binatang malaria serebral ternyata juga menunjukkan anemia berat. Pada saat terjadi anemia berat, terjadi penghancuran eritrosit berlebih yang memicu dilepaskannya lebih banyak hormon eritropoetin. Eritropoetin dapat menurunkan respon inflamasi dan secara langsung, menghambat diferensiasi dan fungsi sel-sel dendritik di limpa selama serebral malaria. Eritropoetin memberikan proteksi terjadinya serebral malaria pada mencit rentan yang diinfeksi *P.berghei* ANKA dengan menghambat proses iskemi-hipoksia, trauma, dan inflamasi.<sup>11,12</sup>

Respon imun dalam organ limpa ternyata mempunyai peran penting pada anemia berat. Limpa adalah organ utama tempat terjadinya pembersihan eritrosit yang terinfeksi malaria. Sel T CD8<sup>+</sup> dalam limpa menginduksi respon imun non spesifik oleh makrofag untuk memicu pembersihan eritrosit terinfeksi dalam limpa.<sup>13</sup>

Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang efektifitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap peningkatan kadar IL-10 produk sel limpa dan kadar hemoglobin. Dosis ekstrak daun sirsak yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah 100 dan 150 mg/kgBB, sebab pada penelitian sebelumnya menemukan 2 mencit mati dari 5 mencit *swiss* yang mendapat ekstrak daun sirsak dosis 200 mg/kgBB dan diinokulasi *P. berghei* ANKA.<sup>4,5</sup>

## **I.2 Rumusan Masalah**

### **I.2.1 Rumusan Masalah Umum**

Apakah pemberian ekstrak daun sirsak dapat efektif meningkatkan kadar IL-10 dan hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA ?.

### **I.2.2 Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah pemberian ekstrak daun sirsak efektif meningkatkan kadar IL-10 produk limpa pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA ?.
2. Apakah pemberian ekstrak daun sirsak efektif meningkatkan kadar hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA ?.
3. Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-10 dengan hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA dan diberi ekstrak daun sirsak ?.

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan membuktikan efektifitas ekstrak daun sirsak dalam meningkatkan kadar IL-10 dan hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membuktikan kadar IL-10 produk limpa pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA dan diberi ekstrak daun sirsak lebih tinggi dibandingkan yang tidak diberi ekstrak daun tersebut.
2. Membuktikan kadar hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA dan diberi ekstrak daun sirsak lebih tinggi dibandingkan yang tidak diberi ekstrak daun tersebut.
3. Membuktikan adanya korelasi antara kadar IL-10 dengan hemoglobin pada mencit *Swiss* yang diinokulasi *P. berghei* ANKA dan diberi ekstrak daun sirsak.

### **I.4 Manfaat Penelitian**

#### **I.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Memberikan informasi dalam rangka pengembangan ilmu kedokteran tentang manfaat daun sirsak dalam dosis tertentu terhadap penyakit malaria, sehingga diharapkan bermanfaat bagi pengembangan fitofarmaka untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

#### **I.4.2 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi yang jelas tentang manfaat daun sirsak untuk pengobatan malaria berdasarkan hasil penelitian ilmiah.

#### **I.4.3 Bagi Peneliti Lain**

Memberikan tambahan kajian ilmiah sebagai dasar penelitian lebih lanjut terhadap penyakit malaria.

## I.5 Orisinalitas

Penelitian sebelumnya sudah melaporkan efektifitas ekstrak daun sirsak pada mencit *Swiss* yang inokulasi *P. berghei* ANKA dengan mengamati tingkat parasitemia dan respon imun yang terjadi. Efek antiplasmodial ekstrak daun sirsak terhadap *P. falciparum* juga telah diamati secara *in vitro*. IL-10 dan TNF- $\alpha$  telah diamati pada penderita malaria falsiparum. Keseluruhan penelitian yang telah ada (Tabel 1.1) belum meneliti efektifitas daun sirsak dalam meningkatkan kadar IL-10 produk sel limpa dan hemoglobin pada fase malaria serebral pada mencit *Swiss*.

Tabel 1.1 Penelitian sebelumnya tentang ekstrak daun sirsak, *P. berghei* ANKA, kadar IL-10 dan hemoglobin pada mencit *Swiss*.

No	Peneliti (Tahun)	Judul	Variabel	Subyek	Hasil
1	Fransisca PH. 2014	Efektifitas ekstrak daun sirsak ( <i>Annona muricata</i> ) dalam meningkatkan kadar IFN- $\gamma$ dan menurunkan indeks parasitemia	Ekstrak daun sirsak, IFN- $\gamma$ dan Indeks parasitemia	Mencit <i>Swiss</i>	Pemberian ekstrak daun sirsak tidak bermakna dalam meningkatkan kadar IFN- $\gamma$ ( $p=0,241$ ), namun secara bermakna dapat menurunkan indeks parasitemia dan tidak didapatkannya korelasi antara kadar IFN- $\gamma$ dan indeks parasitemia

No	Peneliti (Tahun)	Judul	Variabel	Subyek	Hasil
2	Maria Estela C. 2014	Efektifitas ekstrak daun sirsak ( <i>Annona muricata</i> ) dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$ dan meningkatkan kadar NO ( Uji coba pada mencit <i>Swiss</i> yang diinokulasi <i>Plasmodium berghei</i> ANKA).	Ekstrak daun sirsak, TNF- $\alpha$ dan NO	Mencit <i>Swiss</i>	Ekstrak daun sirsak menurunkan kadar TNF- $\alpha$ (p=0,04) dan meningkatkan kadar NO (p=0,006) dan terdapat korelasi antara kadar TNF- $\alpha$ dan NO (p<0,05).
3	Lauve Rachel Yamthe T et al 2011	Aktifitas antiplasmodial dan toksisitas acetoginin dari <i>Annona muricata</i> ( <i>Annonaceae</i> ) di Kamerun	Ekstrak daun <i>Annona muricata</i> , aktifitas antiplasmodial	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Annona muricata</i> memiliki potensi sebagai antiplasmodial secara in vitro pada <i>P. falciparum</i> terutama ekstrak metanol dengan LD <sub>50</sub> berkisar antara 0,85g/kgBB-4,14 g/kgBB.
4	Retnani V 2011	Pengaruh suplemensasi 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 pada displasia duktus dan lobulus kelenjar payudara pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.



No	Peneliti (Tahun)	Judul	Variabel	Subyek	Hasil
5	Lili Irawati Nusirwan Acang, Nuzulia Irawati 2008	Ekspresi tumor nekrosis faktor alpha (TNF $\alpha$ ) dan Interleukin 10 (IL-10) pada infeksi malaria falsifarum	TNF- $\alpha$ dan IL-10	Penderita infeksi malaria falsifarum yang dirawat di RS.DR. M. Djamil, RS Selaguri dan RS Yos Sudarso	Kadar TNF- $\alpha$ meningkat dengan rerata 283,10 $\pm$ 267,72 pg/ml dan IL-10 meningkat dengan rerata 196,99 $\pm$ 131,94 pg/ml pada penderita malaria falsifarum. TNF- $\alpha$ berkorelasi positif dengan kadar IL-10 dan indeks parasitemia. IL-10 berkorelasi positif dengan kadar hemoglobin.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya adalah pada variabel tergantung dan dosis ekstrak daun sirsak yang digunakan. Pada penelitian ini variabel tergantung yang digunakan adalah Interleukin 10 (IL-10) dan hemoglobin. Dosis daun sirsak yang digunakan adalah 100 dan 150 mg/kgBB.

