

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang disebabkan *Plasmodium*, yaitu makhluk hidup bersel satu yang termasuk ke dalam kelompok protozoa. Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung *Plasmodium* di dalamnya. *Plasmodium* yang terbawa melalui gigitan nyamuk akan hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Penyakit ini menyerang semua kelompok umur baik laki-laki maupun perempuan. Pada umumnya malaria ditandai dengan demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, mual atau muntah. (Kementrian Kesehatan RI, 2017).

Pada tahun 2016, diperkirakan 216 juta kasus malaria terjadi di seluruh dunia dibandingkan dengan 237 juta kasus pada 2010 dan 211 juta kasus pada 2015. Terjadi peningkatan kasus malaria pada tahun 2016 jika dibandingkan pada tahun 2015. Diperkirakan 445.000 kematian akibat malaria secara global. Sebagian besar kasus malaria pada tahun 2016 berada di wilayah Afrika WHO (90%), diikuti oleh wilayah Asia Tenggara WHO (7%) dan wilayah Mediterania Timur WHO (2%) (WHO, 2018).

Indonesia merupakan salah satu wilayah endemis malaria. Indonesia memiliki 514 kabupaten/kota, 172 kabupaten/kota (33%) merupakan endemis rendah, 37 kabupaten/kota (7%) endemis menengah, dan 39 kabupaten/kota (8%) endemis tinggi (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Upaya untuk menghentikan penyebaran dan mengurangi kejadian insiden akibat malaria dilakukan melalui indikator menurunnya angka kesakitan dan angka kematian akibat malaria (Kementrian Kesehatan RI, 2018). Angka kejadian malaria di Indonesia dipantau dengan indikator API

(*Annual Parasite Incidence*). API merupakan jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam satu tahun.

Papua merupakan provinsi dengan API tertinggi, yaitu 52,99 per 1.000 penduduk. Angka ini sangat tinggi jika dibandingkan dengan provinsi lainnya. Tiga provinsi dengan API per 1.000 penduduk tertinggi lainnya, yaitu Papua Barat (8,49), Nusa Tenggara Timur (3,42), dan Maluku (1,16). Sebanyak 66% kasus berasal dari Papua, Papua Barat, Nusa Tenggara Timur, dan Maluku (Kementrian Kesehatan RI, 2018)

Kasus yang telah dinyatakan positif malaria berdasarkan hasil laboratorium harus mendapatkan pengobatan *Artemisinin-Based Combination Therapy* (ACT). Penderita malaria yang dinyatakan positif dan tanpa komplikasi juga harus menjalani pengobatan dengan ACT dan ditambah dengan primakuin sesuai dengan jenis *Plasmodium*nya. ACT merupakan obat yang efektif untuk pengobatan malaria dibandingkan dengan klorokuin, karena *Plasmodium* terbukti telah memiliki resistensi terhadap klorokuin (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

Sejak tahun 1957, parasit resisten terhadap obat mulai muncul yaitu pada wilayah perbatasan Thailand-Kamboja di Asia Tenggara, Venezuela, lembah Magdalena di Kolombia, dan Port Moresby di Papua Nugini (PNG), yang lambat laun menyebar ke seluruh dunia. Karena munculnya parasit resisten klorokuin, beberapa negara menggantikan penyebarannya sebagai terapi lini pertama malaria. Thailand memulai langkah ini pada tahun 1973, diikuti oleh beberapa negara lain. Setelah era penyebaran klorokuin, kombinasi dua obat anti-folat, sulphadoxine-pyrimethamine, yang dikenal sebagai Fansidar menjadi obat pilihan untuk pengobatan malaria di beberapa daerah. Selain itu, proguanil, obat anti-folat lain, menjadi profilaksis yang paling manjur. Berbeda dengan perkembangan resistensi terhadap klorokuin yang membutuhkan waktu lebih dari 20 tahun, resistensi terhadap proguanil dan pirimetamin berkembang cepat

setelah penyebarannya di beberapa daerah. Resistensi pirimetamin pertama kali dilaporkan pada tahun 1967 di Thailand. Di sisi lain, beberapa daerah di Thailand mulai menggunakan meflokuin menggantikan klorokuin pada tahun 1973, dan pemerintah secara resmi merekomendasikannya sebagai obat pilihan pada tahun 1984. Namun, pada tahun 1990, resistensi terhadap obat ini mulai muncul.

Di Indonesia kasus resistensi ditemukan pertama kali pada tahun 1973 di Kalimantan Timur, yaitu resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin. Sejak saat itu kasus resistensi terhadap klorokuin yang dilaporkan semakin meluas. Pada tahun 1990, dilaporkan telah terjadi resistensi parasit *P. falciparum* terhadap klorokuin dari seluruh provinsi di Indonesia. Selain itu dilaporkan juga adanya kasus resistensi *Plasmodium sp.* terhadap Sulfadoksin-Pirimethamin (SP) di beberapa tempat di Indonesia (Departemen Kesehatan RI, 2008).

Penyakit malaria telah mendapat perhatian secara internasional. Upaya pemberantasan malaria merupakan salah satu program *World Health Organization* (WHO) yaitu *Sustainable Development Goals* (SDGs) tujuan ketiga yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mengupayakan kesejahteraan bagi semua orang, dengan tujuan spesifik yaitu mengakhiri endemis *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS), tuberkulosis, malaria, penyakit *neglected-tropical* sampai dengan tahun 2030 (WHO, 2017).

Dalam penanggulangan malaria perlu dilakukan upaya pengembangan obat baru antimalaria dengan menggunakan bahan-bahan alam yang secara empiris bersifat sebagai antimalaria. Telah banyak dilakukan oleh beberapa peneliti dengan menggunakan berbagai macam tanaman yang memiliki aktivitas antimalaria seperti beberapa tanaman dari famili Annonaceae, Anacardiaceae, Crassulaceae, Cucurbitaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae,

Malvaceae, Menispermaceae, Zingiberaceae (Willcox *et al.*, 2004), Hypericaceae (Pan *et al.*, 2018).

Beberapa tanaman dari famili Hypericaceae mempunyai aktivitas antimalaria yaitu *Psorospermum glaberrimum*, *Hypericum aethiopicum* Thunb, *Cratoxylum maingayi* dan *Cratoxylum cochinchinense* Blume. Ekstrak heksana kulit batang tanaman Afrika *Psorospermum glaberrimum* mempunyai aktivitas antimalaria terhadap strain plamodium W2 (resisten klorokuin) dengan *Inhibitory Concentration* (IC_{50}) = 0,87 $\mu\text{g/mL}$ (Lenta *et al.*, 2008). Ekstrak diklorometana (DCM)/metanol (MeOH) (1:1) daun dan bunga *Hypericum aethiopicum* Thunb mempunyai aktivitas antiplasmodial terhadap strain *Plasmodium* D10 (sensitif klorokuin) dengan nilai IC_{50} 1,4 $\mu\text{g/mL}$ (Clarkson *et al.*, 2004).

Genus *Cratoxylum* merupakan salah satu genus dari famili Hypericaceae yang juga memiliki aktivitas antimalaria. Aktivitas antimalaria dari genus *Cratoxylum* diduga karena adanya senyawa santon. Berdasarkan hasil isolasi akar tanaman *Cratoxylum cochinchinense* mengandung senyawa 5-O-methylcelebixanthone (1), celebixanthone (2), 1,3,7-trihydroxy-2,4-di (3-methylbut-2-enyl) xanthone (3), cochinchinone A (4), a-mangostin (5), b -mangostin (6) dan cochinchinone C (7). Senyawa 2 dan 4-7 menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker (NCI-H187) dengan nilai IC_{50} mulai dari 0,65 hingga 5,2 mg/mL . Senyawa 1, 2, 6 dan 7 menunjukkan aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* dengan nilai IC_{50} masing-masing 3,2; 4,9; 7,2; dan 2,6 $\mu\text{g/mL}$ (Laphookhieo *et al.*, 2006). Senyawa fenolik yang diisolasi dari *Cratoxylum maingayi* dan *Cratoxylum cochinchinense* menunjukkan aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* dan menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker NCI-H187. Formoxanthone C ditemukan paling aktif melawan kanker NCI-H187 dengan IC_{50} 0,22 $\mu\text{g/mL}$, sementara vismione B memiliki aktivitas tertinggi terhadap

Plasmodium falciparum, dengan IC_{50} 0,66 $\mu\text{g/mL}$ (Laphookhieo *et al.*, 2009).

Cratoxylum sumatranum (Jack) Blume merupakan salah satu spesies dari genus *Cratoxylum* dan suku Hypericaceae. *Cratoxylum sumatranum* (Jack) Blume adalah tanaman endemik yang banyak tumbuh di daerah Kalimantan dan Sumatera. *C. sumatranum* telah dilaporkan banyak mengandung senyawa santon yang memiliki aktivitas sebagai antimalaria.

Beberapa spesies *Cratoxylum* telah diaplikasikan dalam pengobatan tradisional sebagai tonikum dan efek diuretik, untuk pengobatan demam, diare, gatal-gatal, maag, batuk, sakit perut, keracunan makanan dan pendarahan. *Cratoxylum sumatranum* ditemukan di Sumatera Barat Indonesia digunakan untuk mengobati sakit gigi, disentri dan masuk angin (Juanda *et al.*, 2019).

Kulit Batang *Cratoxylum sumatranum* mengandung senyawa utama santon (Kinghorn *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2002). Dengan pendekatan kemotaksonomi, tanaman dalam takson yang sama dapat memiliki kekerabatan yang dekat dan mempunyai aktivitas yang sama. Sehingga, dengan pendekatan kemotaksonomi antara *Cratoxylum sumatranum* (Jack) Bl. dan *Cratoxylum cochinchinense* Blume diharapkan *Cratoxylum sumatranum* (Jack) Bl. mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas yang sama sebagai antimalaria.

Penelitian terdahulu telah melakukan ekstraksi bertingkat dengan pelarut n-heksana, diklorometana dan metanol dari kulit batang dan daun tanaman *C. sumatranum* (Jack) Bl. Hasil uji mikroskopis dan uji aktivitas penghambatannya terhadap *P. falciparum* dengan (*Lactate Dehidrogenase*) LDH diketahui bahwa ekstrak diklorometana kulit batang tanaman *C. sumatranum* (Jack) Bl. paling kuat menghambat pertumbuhan parasit. Identifikasi dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menunjukkan bahwa ekstrak diklorometana kulit batang tanaman *C. sumatranum* (Jack)

Bl. mengandung flavonoid, santon, terpenoid, dan antrakinin. Fraksinasi lebih lanjut dengan kromatografi kolom terbuka menggunakan silika gel dan gradien heksana-etil asetat diperoleh 12 fraksi. Berdasarkan uji aktivitas penghambatan terhadap *P. falciparum* dengan (*Lactate Dehidrogenase*) LDH 12 fraksi dari ekstrak diklorometana kulit batang tanaman *C. sumatranum* (Jack) Bl. menunjukkan bahwa fraksi 6 terkuat menghambat pertumbuhan parasit, dibandingkan dengan fraksi lain dengan nilai $IC_{50} = 0,12 \mu\text{g/mL}$. Sedangkan dengan uji mikroskopik menunjukkan $IC_{50} = 0,01 \mu\text{g/mL}$ (Widyawaruyanti *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian Sholichah, 2019 pengujian aktivitas antimalaria fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl. secara morfologi dengan metode mikroskopik menunjukkan bahwa fraksi 6 memiliki aktivitas antimalaria dengan $IC_{50} = 0,014 \mu\text{g/mL}$ dan hasil identifikasi dengan KLT (Kromatografi Lapis Tipis) menunjukkan bahwa fraksi 6 mengandung golongan senyawa fenolik (santon, antrakinin, dan flavonoid).

Sehingga dari hasil penelitian terdahulu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terkait aktivitas antimalaria hasil subfraksi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang tanaman *Cratoxylum sumatranum* (Jack) Bl. terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*. Uji *in vitro* pada penelitian ini dilakukan dengan uji aktivitas penghambatannya terhadap *P. falciparum* dengan (*Lactate Dehidrogenase*) LDH. Uji *in vitro* dilakukan untuk menilai sensitifitas obat antimalaria, hal ini sangat diperlukan untuk pengawasan terkait resistensi obat dan perencanaan terapi obat. Metode ini hanya melibatkan prosedur *in vitro* yang sederhana.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah hasil subfraksi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl. memiliki aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui aktivitas antimalaria hasil subfraksi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl. terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melakukan subfraksinasi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl.
2. Melakukan skrining aktivitas antimalaria hasil subfraksi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl. dengan metode *Lactate Dehydrogenase* (LDH) assay.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Mendapatkan informasi mengenai potensi antimalaria hasil subfraksi dari fraksi 6 ekstrak diklorometana kulit batang *C. sumatranum* (Jack) Bl.
2. Menemukan dan mengembangkan obat antimalaria alternatif dari bahan alam sebagai pemanfaatan flora Indonesia di bidang kesehatan.