

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan makhluk bersel satu yang termasuk dalam kelompok protozoa yang biasa disebut *Plasmodium*. Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung *Plasmodium* di dalamnya (Kemenkes, 2016). Macam-macam spesies dari *Plasmodium* yang memiliki siklus hidup di dalam sel darah merah manusia antara lain *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae*. Jenis *Plasmodium* yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium malariae* juga ditemukan di Indonesia, namun hanya dapat ditemukan di beberapa provinsi seperti Lampung, Nusa Tenggara Timur dan Papua (Kemenkes, 2013).

Secara global, sekitar 3,4 miliar orang di 92 negara berisiko terinfeksi malaria. Menurut World Malaria Report 2018, terdapat 219 juta kasus malaria yang terjadi secara global pada tahun 2017 dan 435.000 kasus kematian di dunia akibat malaria dan sebanyak 266.000 dari total kasus kematian akibat malaria terjadi pada anak berusia di bawah 5 tahun, dimana sebanyak 403.000 kasus kematian terjadi di Afrika dan sebanyak 197.000 kasus kematian terjadi di Asia Tenggara. Morbiditas malaria pada suatu wilayah ditentukan dengan *Annual Parasite Incidence*(API) yang merupakan jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam satu tahun. Menurut Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018, dari 34 provinsi di Indonesia, Papua dan Papua barat merupakan daerah endemis malaria tingkat tinggi dengan API > 5 dimana Papua barat memiliki nilai API sebesar 7,95 dan Papua memiliki nilai API sebesar 41,31.

Pemerintah memandang malaria masih sebagai ancaman terhadap status kesehatan masyarakat terutama pada masyarakat yang hidup di daerah endemik. Hal ini tercermin dengan dikeluarkannya Peraturan Presiden Nomor: 2 tahun 2015 tentang Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional tahun 2015 - 2019 dimana malaria termasuk penyakit prioritas yang perlu ditanggulangi (Kemenkes, 2017). Upaya untuk mewujudkan eliminasi malaria sudah dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia dengan cara menyusun Strategi Spesifik Program Malaria untuk mempercepat eliminasi malaria (Kemenkes RI, 2016). Namun upaya tersebut dirasa belum maksimal.

Menurut Cui *et al* (2015) telah ditemukan resistensi terhadap obat antimalaria seperti pada *malarone*, *quinine*, *antifolate* dan golongan obat artemisin yang sering digunakan sebagai kombinasi obat antimalaria. Resistensi ini terjadi karena adanya mutasi transporter pada *Plasmodium*. Menurut WHO (2015) resistensi artemisin meningkat terhadap *Plasmodium falciparum*. Resistensi obat malaria yang terjadi dapat menjadi sebuah ancaman dalam upaya pemberantasan malaria sehingga diperlukan penelitian dan pengembangan obat baru antimalaria baik dari bahan sintesis maupun bahan alam yang secara empiris memiliki aktivitas antimalaria. Eksplorasi obat antimalaria baru yang memiliki efektivitas tinggi serta keamanan yang terjamin dan memiliki mekanisme kerja baru merupakan kebutuhan yang mendesak untuk mengatasi kasus resistensi serta bermanfaat untuk menurunkan prevalensi malaria yang masih tinggi.

Indonesia adalah negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah. Sumber daya alam tersebut mempunyai potensi yang besar untuk dieksplorasi sebagai sumber bahan obat antimalaria yang baru. Dua tumbuhan obat yang berasal dari Indonesia yakni *Artocarpus champeden* dan *Andrographis paniculata* telah diuji aktivitas antimalariannya (Widyawaruyanti *et al.*, 2011).

Beberapa tanaman yang berasal dari Famili Rutaceae sudah dipercaya memiliki khasiat sebagai obat malaria. Secara empiris, air perasan buah atau air rebusan daun jeruk nipis *Citrus aurantifolia* (jeruk nipis) digunakan oleh masyarakat untuk mengobati malaria (Sukrasa, 2013 ; Hikmat *et al.*, 2011). Di penelitian lain, disebutkan juga bahwa ekstrak batang *Araliopsis tabuensis* dari Famili Rutaceae secara uji invitro terhadap *Plasmodium falciparum* menunjukkan aktivitas sebagai antimalaria dengan IC_{50} 0,90 μ g/mL untuk strain W-2 yang resisten terhadap klorokuin (Titanji *et al.*, 2008). Pada hasil fraksinasi bioassay dari tanaman *Araliopsis tabuensis* didapatkan 13 senyawa alkaloid, dimana araliopdimerine-A adalah senyawa yang paling aktif dengan nilai IC_{50} sebesar 0,03 μ g/mL pada strain D-6 dan sebesar 0,02 μ g/mL pada strain W-2 (Titanji *et al.*, 2008). Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa tanaman *Zanthoxylum flavum* yang berasal dari Famili Rutaceae memiliki kandungan alkaloid dan terpenoid yang aktif sebagai antimalaria (Bero *et al.*, 2009). Dari penjelasan tersebut, dapat dikatakan bahwa Famili Rutaceae memiliki senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid dan terpenoid yang aktif sebagai antimalaria.

Melicope merupakan salah satu genus yang berasal dari Famili Rutaceae yang terdiri dari 320 spesies. *Melicope hortensis* adalah salah satu tumbuhan obat di Papua Nugini dimana daun dan akar tumbuhan tersebut dimakan untuk pengobatan malaria (WHO, 2009). Ekstrak metanol dari daun *Melicope moluccana* menghasilkan senyawa alkaloid yaitu senyawa 4-metoksi-3-(30metilbut-2-en-1-il)7-[(3-metilbut-2-en-1-il)okso]kuinolin-2(IH)-one menunjukkan aktivitas antiplasmodial dengan nilai IC_{50} 4,28 μ g/mL (Tanjung *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil penelitian tersebut tumbuhan genus *Melicope* mempunyai potensi untuk dieksplorasi sebagai bahan obat baru untuk antimalaria melalui pendekatan kemotaksonomi.

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini berasal dari Familia Rutacea yaitu *Melicope triphylla*. Hal yang mendasari pemilihan tanaman ini yaitu adanya pendekatan kemotaksonomi dengan genus *Melicope* lainnya. Adanya hubungan yang erat dari pendekatan tersebut memungkinkan adanya persamaan senyawa yang terkandung. Selain melalui pendekatan kemotaksonomi, pada penelitian Mulya (2019), berhasil dilakukan ekstraksi bertingkat dan didapatkan ekstrak n-heksana, ekstrak diklorometana dan ekstrak metanol dari daun *Melicope triphylla*. Pada ketiga ekstrak tersebut telah dilakukan skrining fitokimia dan uji aktivitas antimalaria. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun *Melicope triphylla* mengandung senyawa metabolit sekunder berupa senyawa flavonoid, terpenoid, dan fenol. Selain itu, telah dilaporkan juga hasil uji aktivitas antimalaria secara mikroskopik dan secara enzimatik menggunakan enzim PfMQO didapatkan hasil bahwa ekstrak daun *Melicope triphylla* memiliki aktivitas sebagai antimalaria dimana ekstrak n-heksana yang paling aktif sebagai antimalaria dengan nilai IC₅₀ sebesar 7,49 µg/mL secara enzimatik MQO dan nilai IC₅₀ sebesar 0,02 µg/mL secara mikroskopik.

Perkembangan ilmu pengetahuan biologi molekuler khususnya pada genome *P. falciparum* memberi peluang penemuan obat antimalaria baru dengan mekanisme aksi pada target site yang baru. Mitokondria sebagai tempat respirasi sel merupakan salah satu site target obat. Adanya interaksi yang terjadi antara obat dengan sel pada mitokondria menyebabkan terjadinya perbedaan komposisi pada kompleks rantai sel *P.falciparum* dengan obat. Pada umumnya senyawa aktif akan menghambat rantai respirasi agar tidak terjadi proses produksi energi. Salah satu enzim yang terdapat dalam mitokondria yang dapat digunakan sebagai site target baru yaitu enzim MQO. Enzim MQO merupakan enzim yang berfungsi untuk respirasi dan produksi energi sel pada mitokondria *Plasmodium falciparum*

dimana enzim MQO terlibat dalam jalur elektron rantai transpor, siklus asam trikarboksilat dan siklus fumarat. Sehingga, enzim MQO ini penting untuk kelangsungan hidup *P. falciparum* pada tahap aseksual (Isma, 2017; Wang *et al.*, 2019). Pengujian secara *enzimatik base* dilakukan untuk melihat aktivitas fraksi dalam menghambat enzim *PfMQO*. Pada pengujian secara *enzimatik base* tidak digunakan kultur parasit dan hanya menggunakan enzim *PfMQO* sehingga, memungkinkan terjadi *misinterpretasi* akibat adanya faktor lain yang tidak teramati ketika dilakukan pengujian secara *enzimatik base*. Oleh karena itu selain dilakukan pengujian terhadap enzim *PfMQO*, perlu juga dilakukan pengujian aktivitas antimalaria secara invitro seperti menggunakan metode LDH *assay*. Metode LDH *assay* dilakukan untuk melihat aktivitas fraksi dalam menghambat *P. falciparum*. Metode PLDH dikembangkan oleh Mackler *et al.*, (1998) dengan mengukur kadar laktat dehidrogenase *Plasmodium*.

Berdasarkan kajian di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui aktivitas antimalaria yang paling poten dari hasil fraksinasi ekstrak n-heksana daun *Melicope triphylla*. Dimana tanaman tersebut dapat dijadikan sebagai bahan obat baru yang efektif dan aman dengan site target baru yaitu penghambatan *PfMQO* sehingga, mampu mengatasi masalah resistensi yang sedang terjadi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang permasalahan di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

Apakah hasil fraksinasi dari ekstrak n-heksana daun *Melicope triphylla* memiliki aktivitas sebagai antimalaria dengan target penghambatan enzim *Plasmodium falciparum mallate quinone oxidoreductase (PfMQO)*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui aktivitas antimalaria pada hasil fraksinasi dari ekstrak n-heksana daun *Melicope triphylla* terhadap enzim *Plasmodium falciparum* *Mallate Quinone Oxidoreductase* (PfMQO).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melakukan fraksinasi ekstrak n-heksana daun *M.triphylla* untuk mendapatkan fraksi aktif sebagai antimalaria.
2. Melakukan uji aktivitas antimalaria dari hasil fraksinasi ekstrak n-heksana daun *M.triphylla* dengan metode LDH *assay*
3. Melakukan uji aktivitas antimalaria dari fraksi aktif ekstrak n-heksana daun *M.triphylla* dengan target enzim *Plasmodium falciparum* *Mallate Quinone Oxidoreductase* (PfMQO).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai potensi antimalaria dari hasil fraksinasi ekstrak n-heksana daun *Melicope triphylla* yang memiliki mekanisme kerja baru yaitu menghambat enzim *Plasmodium falciparum* *mallate quinone oxidoreductase* (PfMQO).