

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit infeksi parasit yang disebabkan oleh protozoa *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina (White, 2009). Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan estimasi kasus secara global sebesar 219 juta kasus dan sebanyak 80% berasal dari negara Afrika dan India. Kematian akibat malaria sebesar 266.000 jiwa pada tahun 2017, terutama terjadi pada anak usia kurang dari 5 tahun yaitu sekitar 61% dari keseluruhan kasus di dunia (WHO, 2018). Jumlah kasus malaria di Indonesia pada tahun 2017 lebih dari 300.000 kasus. Daerah di Indonesia dengan endemisitas tinggi meliputi lebih dari 5 juta populasi dan tersebar pada 39 kabupaten/kota terutama di daerah timur Indonesia yaitu di Papua, Papua Barat, Nusa Tenggara Timur, dan Maluku (Kemenkes RI, 2018).

Spesies penyebab malaria pada manusia terutama *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, sedangkan *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* juga ditemukan secara global namun insidennya rendah. *Plasmodium knowlesi* merupakan malaria zoonosis yang dapat ditemukan di Asia Tenggara (Ashley *et al.*, 2018). *Plasmodium berghei* merupakan spesies yang menyerang binatang pengerat dengan karakteristik morfologi dan siklus hidup yang menyerupai parasit malaria pada manusia, sehingga banyak digunakan sebagai model malaria dalam mempelajari patogenesis serta dalam menemukan pengobatan anti malaria baru (Huang *et al.*, 2015).

Infeksi *P. falciparum* dapat menyebabkan malaria berat dan seringkali menyebabkan kematian (Berthi *et al.*, 2018). Mekanisme patogenesis utama pada infeksi tersebut adalah hemolisis eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* yang melepaskan merozoit dan endotoksin malaria (terdiri dari kompleks hemozoin dan DNA parasit) sehingga merangsang respon imun hospes (Phillips *et al.*, 2017). Patogenesis malaria berat lain yaitu sekuestrasi (*cytoadherens* dan *rosetting*) yang menyebabkan obstruksi mikrovaskular pada organ vital (seperti hepar, ginjal, dan otak) dan *rosetting*. Fenomena tersebut mengakibatkan gangguan regulasi sitokin dan oksida nitrit yang dapat menyebabkan atau memperberat inflamasi lokal dan sistemik (Harijanto *et al.*, 2016).

Hepar adalah salah satu target organ yang berperan penting dalam siklus malaria sebagai tempat perkembangan sporozoit menjadi merozoit. Setelah merozoit keluar dari hepar menuju ke sirkulasi, berlangsung fase eritrositik yang dapat menyebabkan parasitemia. Parasitemia yang terjadi berhubungan dengan gejala klinis demam, sakit kepala, pucat, dan nyeri otot (Mau & Sopi, 2014). Saat terjadi parasitemia, aktivitas fagositosis meningkat yang berakibat meningkatnya pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida dan hidrogen peroksida, kemudian terjadi reaksi oksidatif dan menstimulasi produksi radikal bebas. Stress oksidatif meningkat pada infeksi malaria akibat metabolisme parasit dan respon imun hospes, sehingga terjadi pembentukan radikal bebas yang berakibat pada kerusakan hepar (Aidoo *et al.*, 2012). Gangguan fungsi hepar ditandai dengan peningkatan enzim *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) dalam darah (Kalia *et al.*, 2015; Somsak *et al.*, 2015). Pada pemeriksaan histopatologi hepar, seringkali ditemukan deposisi pigmen hemozoin,

hiperplasia sel Kupffer, peroksidasi lemak, serta sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi (Viriyavejakul *et al.*, 2014). Pada hepar mencit terinfeksi *P. berghei* juga terjadi dilatasi sinusoid, peningkatan deposisi hemozoin, peningkatan jumlah sel Kupffer, infiltrasi portal, serta lobus menjadi ireguler dengan bentukan sel-sel yang tidak teratur atau terdistorsi (Intan *et al.*, 2017; Kalia *et al.*, 2015).

Ginjal merupakan organ lain yang dapat mengalami gangguan pada malaria berat (WHO, 2015). Sebesar 40% pasien terinfeksi *P. falciparum* dapat mengalami komplikasi ginjal berupa *acute kidney injury* (AKI) (Plewes *et al.*, 2014). Penyebab komplikasi tersebut adalah abnormalitas pada eritrosit yaitu terjadinya sekuestrasi eritrosit terinfeksi parasit dengan eritrosit normal, trombosit, dan endotel kapiler sehingga menyebabkan obstruksi mikrosirkulasi. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya AKI adalah hipovolemia, vasokonstriksi, hemolisis, parasitemia, dan disfungsi mikrosirkulasi (Silva Junior *et al.*, 2017). Gangguan fungsi ginjal ditandai dengan peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin (Isa *et al.*, 2013; Kalia *et al.*, 2015). Penelitian histologi ginjal pada malaria menunjukkan tubular nekrosis akut, glomerulonefritis, dan nefritis interstisial (Koopmans *et al.*, 2015). Perubahan morfologi sel tubular ginjal meliputi deposisi hemosiderin dan granular, pembengkakan sel tubulus, penebalan epitel tubulus, perubahan bentuk sel tubulus menjadi lebih datar akibat dilatasi tubulus, edema interstisial, serta nekrosis (Wichapoon *et al.*, 2017). Penelitian menggunakan mencit BALB/c terinfeksi *P. berghei* juga didapatkan perubahan nekrotik pada epitel kapsula renalis dan tubulus (Kalia *et al.*, 2015).

Pengobatan malaria menggunakan *artemisinin-based combination therapies* (ACT) (WHO, 2015). Namun, beberapa tahun terakhir ditemukan resistensi

terhadap artemisinin pada beberapa daerah di Myanmar, perbatasan Thailand, dan India (Raman *et al.*, 2019). Banyak penelitian pengembangan obat herbal untuk terapi malaria antara lain menggunakan modifikasi patofisiologi stress oksidatif yaitu dengan menggunakan antioksidan. Enzim antioksidan (katalase, dismutase superoksida, peroksidase glutathion, dan reduktase glutathion) dapat mencegah peroksidasi lipid. Salah satu produk yang mengandung banyak antioksidan adalah *virgin coconut oil* (VCO). Produk minyak tersebut berasal dari buah kelapa segar atau *Cocos nucifera* yang dihasilkan tanpa proses pemanasan atau penambahan bahan kimia (Durasevic *et al.*, 2019). Kandungan antioksidan (flavonoid dan asam fenol) VCO sangat tinggi dibandingkan minyak kelapa yang diproses menggunakan pemanasan (Lima *et al.*, 2015). Kandungan antioksidan yang tinggi dapat mengurangi peroksidasi lemak dan mengurangi stress oksidatif dengan meningkatkan aktivitas enzim katalase di ginjal dan meningkatkan glutathion di hepar dan ginjal (Arunima & Rajamohan, 2013; Zakaria *et al.*, 2011)

Uji toksisitas akut dan subkronis VCO pada mencit menunjukkan bahwa VCO tidak bersifat toksik. Penelitian toksisitas akut VCO pada mencit dengan dosis 10 ml/kg tidak menunjukkan perubahan sikap dan kematian (Zakaria *et al.*, 2011). Dosis 2 g/kg yang diberikan selama 28 hari tidak memberikan perubahan yang signifikan pada berat badan, histologi organ, parameter hematologi, dan nilai kimia klinis, sedangkan pemberian 5 g/kg berat badan dapat menyebabkan kematian pada mencit (Ibrahim *et al.*, 2011).

Berdasarkan penjabaran di atas, produk VCO yang kaya antioksidan diduga dapat mengurangi stress oksidatif yang terjadi pada fase eritrositik malaria sehingga kerusakan pada hepar dan ginjal dapat dicegah. Penelitian mengenai pengaruh VCO

pada malaria belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meneliti potensi VCO sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dan ginjal mencit BALB/c terinfeksi *P. berghei* ditinjau dari parameter kimia klinik AST, ALT, BUN, dan kreatinin. Penelitian ini juga mengamati hubungan antara indeks parasitemia dan gangguan fungsi hepar dan ginjal berdasarkan parameter kimia klinik dan perubahan histopatologis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian VCO terhadap parasitemia, hepar, dan ginjal pada mencit terinfeksi *P. berghei*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menjelaskan pengaruh VCO terhadap parasitemia, hepar, dan ginjal pada mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu:

1. Menganalisis pengaruh VCO terhadap parasitemia pada mencit terinfeksi *P. berghei*.
2. Menganalisis pengaruh VCO terhadap hepar ditinjau dari perubahan makroskopis, histopatologi, dan parameter kimia klinik hepar yaitu kadar AST dan ALT pada mencit terinfeksi *P. berghei*.

3. Menganalisis pengaruh VCO terhadap ginjal ditinjau dari perubahan makroskopis, histopatologi, dan parameter kimia klinik ginjal yaitu kadar BUN dan kreatinin pada mencit terinfeksi *P. berghei*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat VCO sebagai antioksidan (hepatoprotektif dan nefroprotektif) dan anti infeksi khususnya terhadap infeksi *P. berghei* pada mencit BALB/c.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan VCO terhadap infeksi malaria pada level hewan coba.