

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Malaria adalah penyakit yang ditularkan melalui nyamuk *Anopheles* betina yang menggigit antara senja dan fajar. WHO memperkirakan bahwa 219 juta kasus malaria terjadi di seluruh dunia pada tahun 2010 (kisaran ketidakpastian: 154,000,000-289,000,000) dan sekitar 660.000 orang meninggal karena penyakit (rentang ketidakpastian: 490 000-836 000) (WHO, 2013). Malaria juga merupakan penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia, karena menimbulkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi serta menurunkan produktivitas sumber daya manusia dan pengembangan nasional (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Dilaporkan bahwa morbiditas dan mortalitas akibat penyakit malaria sebagian besar meningkat akibat adanya resistensi obat (Lanset, 2004). Salah satu alternatif untuk mendapatkan terapi yang efektif adalah dengan menggunakan kombinasi antimalaria. WHO telah menyarankan untuk pengobatan malaria digunakan ACT (*Artemisinin Based Combination*) (WHO, 2013). Semua turunan artemisinin aktif terhadap *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap spektrum yang luas. Artemisinin dan derivatnya seringkali dikombinasikan dengan antimalaria lainnya untuk menghindari resistensi serta efek sinergis yang dapat ditimbulkan dari hasil

kombinasi tersebut. Namun kombinasi tersebut juga dapat menghasilkan efek yang antagonis maupun aditif contohnya saja pada kombinasi artemisinin dengan halofantrine atau kina memiliki efek aditif sehubungan dengan aktivitas parasitocidal. Mefloquine memiliki efek yang potensial sedangkan klorokuin dan pirimetamin menunjukkan antagonisme dengan artemisinin (Agtmael *et al* 1999).

Artemisinin adalah senyawa seskuiterpen lakton hasil isolasi dari tanaman *Artemisia annua*. Selain itu kombinasi antimalaria dengan artemisinin dan turunannya memberikan efektivitas terapi hingga 100% selama 3 hari pengobatan (WHO, 2013). Obat derivat Artemisinin memiliki *onset of action* yang cepat, dan dapat membunuh parasit penyebab malaria yang resisten terhadap obat lain. Pembunuhan parasit yang cepat dan efektivitas intrinsik yang tinggi mengurangi kemungkinan perkembangan resistensi terhadap parasit. Tujuan pengobatan berbasis artemisinin selama 3 hari adalah untuk mengatasi lebih dari 2 siklus aseksual yang secara substansial dapat mengurangi jumlah total parasit, serta memastikan respon klinis yang cepat. Pengobatan dengan metode kombinasi ini menyisakan residu maksimum tidak kurang dari 1×10^5 parasit dalam tubuh yang perlahan dapat tereliminasi oleh kombinasi obat dan dapat mencegah siklus ketiga dan selanjutnya dari siklus aseksual. Kedua obat masing-masing dapat menghindarkan jika terjadi resistensi (Lanset, 2004).

Kombinasi antimalaria standard dengan bahan alam jarang digunakan, padahal bahan alam mempunyai banyak

khasiat yang berfungsi sebagai antimalaria. Terapi kombinasi ini memiliki kelebihan selain mampu meningkatkan efektivitas dari bahan alam sebagai antimalaria juga mempunyai potensi memperlambat terjadinya resistensi parasit terhadap antimalaria standard (Hafid *et al*, 2011). Sebuah penelitian dilakukan dan telah berhasil mengisolasi 2 alkaloid jenis baru yaitu Casiarin A dan B dari daun tanaman *Cassia siamea* (Leguminosae), yang telah banyak digunakan untuk pengobatan tradisional untuk mengobati demam akibat penyakit malaria. Casiarin A merupakan obat antimalaria yang cukup menjanjikan dan diketahui efek Casiarin A pada *P. falciparum* dari penelitian *in vitro* menunjukkan adanya aktivitas yang kuat, (Morita *et al*, 2009). Hal ini juga ditunjang dari sebuah penelitian yang membuktikan bahwa Casiarin A dalam *Cassia siamea* memberikan nilai ED₅₀ yang lebih baik dibandingkan obat sintesis seperti Kloroquin (Ekasari *et al*, 2009). Berdasarkan penelitian terdahulu Fraksi Etil Asetat daun *Cassia siamea* Lamk memiliki khasiat sebagai antimalaria secara *in vivo* pada dosis 5 mg/Kg BB yang diberikan sebanyak 3 kali sehari selama 3 hari memberikan efek penghambatan yang optimum yaitu sebesar 83,3608 % (Hamsidi, 2013). Oleh karena itu penelitian uji kombinasi dari fraksi bahan alam dari daun tanaman *Cassia siamea* Lamk dengan obat sintesis lainnya sangat disarankan. Hal ini terkait dengan anjuran WHO yang menyarankan untuk penggunaan kombinasi dengan Artemisinin maupun derivatnya. Berdasarkan suatu percobaan kombinasi salah satu derivate artemisinin yaitu artesunat

dengan bahan alam yaitu ekstrak etanol 80 % batang Cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng.) lebih efektif sebagai antimalaria dari pada penggunaan secara tunggal masing-masing bahan (Hafid *et al*, 2011). Hal ini membuktikan jika potensi dari derivat artemisinin memiliki potensi yang tinggi ketika dikombinasikan dengan bahan alam seperti dengan tanaman *Artocarpus champeden* Spreng.

Pada kasus malaria, saat terjadi infeksi akibat gigitan nyamuk *Anopheles* betina maka parasit akan langsung masuk ke dalam darah serta menginfeksi saliva saat dalam fase sporozoit. Setelah berada dalam darah sporozoit tersebut juga dapat menginfeksi sel hepar (NIAID, 2007). Pada penderita gangguan hepar akibat malaria juga menyebabkan ukuran sel hepar yang membesar akibat adanya pelebaran sinusoid serta berat hepar bertambah bahkan bisa mencapai 2.5 kg dan bentuk hepar memadat dan warnanya berubah menjadi coklat hal ini juga diakibatkan karena adanya sel Kupfer yang terikat haemozoin dan eritrosit yang terinfeksi di vena sentralis menunjukkan terjadinya hepatomegali akibat adanya infeksi *Plasmodium sp.* Hal inilah yang menyebabkan pada saat terjadi malaria terdapat gejala-gejala kelainan pada sel hepar termasuk pada SGOT maupun SGPT-nya. Sehingga pengamatan pada sel hepar yang terinfeksi parasit menunjukkan terjadinya nekrosis sel hepar yang bisa diamati pada penampang histology dan adanya peningkatan kadar SGOT, SGPT dan kadar LDH (Kocher *et al*, 2003). Pada uji kombinasi artesunat dan fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea*) perlu dilakukan uji *in*

vivo lebih lanjut apakah kombinasi obat antimalaria tersebut dapat mengurangi efek yang ditimbulkan pada hepar akibat adanya infeksi dari *Plasmodium sp.*

1.2 Rumusan masalah

Apakah kombinasi bahan alam fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) dapat mengurangi perubahan patologis yang terjadi pada hepar mencit *Mus Musculus* yang diinfeksi dengan parasit *Plasmodium berghei*.

1.3 Tujuan penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi kombinasi antimalaria fraksi etil asetat daun Johar (*Cassia siamea* L.) dan Artesunat terhadap efek *P. berghei* pada patologi hepar mencit (*Mus musculus*)

1.4 Hipotesis

Kombinasi antimalaria fraksi etil asetat daun Johar (*Cassia siamea* L.) dengan artesunat dapat mengurangi efek yang ditimbulkan oleh parasit *P. berghei* pada perubahan terhadap patologi hepar mencit (*Mus musculus*).

1.5 Manfaat penelitian

Dengan adanya data pengaruh patologi hepar pada pemberian terapi antimalaria kombinasi fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) dan artesunat dapat dijadikan suatu komponen studi praklinik serta dapat diketahui apakah

kombinasi fraksi etil asetat daun *C. siamea* dan artesunat dapat mengurangi efek yang ditimbulkan oleh parasit *P. berghei* pada hepar mencit yang sudah terinfeksi *P. berghei*.

