

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan tentang tanaman *Cassia siamea* L.



Gambar 2.1 Tanaman *Cassia siamea* L.

##### 2.1.1 Identitas tanaman

Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Anak kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Leguminosae
Suku	: Caesalpiniaceae
Marga	: <i>Cassia</i>
Jenis	: <i>Cassia siamea</i> Lamk

(Becker C.A and Backhuizen 1963).

### 2.1.2 Nama Daerah

Siamese senna, kassod tree, Thailand shower (Inggris), Indonesia : Johar, bujuk, dulang (Sumatera), Malaysia : johor, sebusok, guah hitam, Filipina : robles, Thailand : khilek, Vietnam : humbo (Hanum *and* Maesen, 1997).

### 2.1.3 Penyebaran *Cassia siamea*

*Cassia siamea* merupakan tanaman asli Asia Tenggara dan Asia Selatan, dari Thailand dan Burma (Myanmar) sampai India Selatan dan Sri Lanka. Akan tetapi tanaman *Cassia siamea* tersebut telah di budidaya sejak lama sehingga asal tanaman tersebut tidak diketahui. Tanaman *Cassia siamea* tumbuh di daerah tropis. (Hanum *and* Maesen, 1997).

### 2.1.4 Morfologi tanaman *Cassia siamea*

Tanaman *Cassia siamea* berupa Pohon dengan tinggi 2-20 m. daun menyirip genap. Kelenjar poros daun tidak ada atau satu di antara pasangan daun terbawah. Anak daun oval sampai memanjang, kerap kali melekuk ke dalam, bagian atas gundul dan mengkilat sedikit, bawah berambut halus, 3-7,5 kali 1-2,5 cm. Daun penumpu cepat rontok, sangat kecil dan tidak berarti. Kelopak berbagi 5 dalam. Daun mahkota kuning cerah, panjang  $\pm$  2 cm. Tangkai sari terpanjang  $\pm$  1 cm. Bakal buah dengan tangkai putik kurang lebih sama panjangnya dengan benang sari yang terpanjang.

Polongan dengan katup yang tebal dan sambungan yang sangat dipertebal, diantara sambungan berbelok-belok, 15-30 kali  $\pm$  1,5 cm, berkatup 2. Biji 20-30, panjang 1,5 kali lebar (Steenis, 2008).

### 2.1.5 Kandungan *Cassia siamea*

Bagian daun dan akar tanaman *Cassia siamea* mengandung unsure mineral seperti N, P, K, Ca, Mg, Na, S serta mengandung polifenol, selulosa, lignin dan hemicellulosa (Hanum *and* Maesen, 1997). Pada beberapa bagian tanaman *Cassia siamea* memiliki kandungan sebagai berikut :

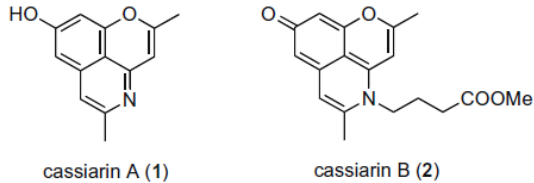
Daun : mengandung Cassiamin A, Chrysophanol, physcion, rhein, sennosides (Dave *and* Ledwani, 2012),

Akar : 1 - hidroksi - 6,8 - dimetoksi - 2 - metilatraquinon - 3 - O - rutinosida, 1,5,8-trimetoksi-2-metilatraquinon-3-O- $\beta$ -D-galaktopiranoside (Dave *and* Ledwani, 2012),

Batang : Chrysophenol, Casiamin A, B, & C, physicon, siameanin, siameadin rhein (Dave *and* Ledwani, 2012),

Biji : mengandung antraquinon seperti aurantio-obtusin, chrysoobtusin-2-O-beta-D-glukoside, serta mengandung brasinosteroid dan monogliserida. Mengandung fenolik glikosida seperti rubrofusarin, torachryson

gentiobiosida, torachryson tetraglikosida (Singh *et al*, 2013).



**Gambar 2.2** Struktur Cassiarin A dan Cassiarin B

### 2.1.6 Penggunaan *Cassia siamea*

Ekstrak alkohol bunga dari tanaman *Cassia siamea* memiliki aktivitas yang poten sebagai antioksidan terhadap radikal bebas. Akar dan batang *Cassia siamea* dapat digunakan untuk mengobati sakit perut dan memiliki khasiat sebagai pencahar. Dari sebuah penelitian secara *in vitro* tanaman ini memiliki khasiat sebagai anti tumor karena mengandung antraquinon dan bianthraquinon dan kandungannya yang berupa Cassiamin B memiliki potensial yang sangat besar sebagai anti tumor (Dave *and* Ledwani, 2012). Dari peenggunaan secara tradisional daun *Cassia siamea* dapat berfungsi sebagai antimalaria (Morita *et al*, 2009).

## 2.2 Tinjauan tentang malaria

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh parasit yang hidup dalam tubuh manusia dan berasal dari

seekor nyamuk (*Anopheles spp*). Malaria disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*. Terdapat 4 jenis *Plasmodium* yang dapat menginfeksi manusia. Salah satunya dapat menyebabkan pola gejala yang khas. Parasit *Plasmodium* dapat tumbuh lebih dari satu jenis dalam satu kali infeksi pada orang yang sama (NIAID, 2007). Berikut merupakan taksonomi secara umum dari parasit *Plasmodium* :

Kingdom	: Protozoa
Subkingdom	: Biciliata
Infrakingdom	: Alveolata
Phylum	: Myzozoa
Subphylum	: Apicomplexa
Kelas	: Aconoidasida
Ordo	: Haemosporina
Genus	: <i>Plasmodium</i>

(Banister *and* Sherman, 2009).

Parasit dari genus *Plasmodium* adalah protozoa yang menyerang dan berkembang biak dalam eritrosit vertebrata, dan ditularkan oleh nyamuk. Tahapan invasifnya ada 4 fase yaitu fase merozoit, fase ookinete dan sporozoite. Parasit jenis ini memiliki lebih dari 1 mitokondria dan membrane organelnya memanjang dan sering disebut apicoplast (Banister *and* Sherman, 2009). Parasit yang paling sering menginfeksi manusia tersebut antara lain:

1. *Plasmodium falciparum*

*Plasmodium* jenis ini paling banyak menyebabkan angka kematian pada penderita yang terinfeksi parasit ini, khususnya penduduk di Afrika.

Infeksi dapat terjadi secara tiba-tiba dan dapat menimbulkan beberapa gejala khusus (NIAID, 2007). *Plasmodium falciparum* merupakan parasit penyebab malaria yang paling ganas, dan siklus demamnya terjadi setiap 36 atau 48 jam sekali. Infeksi akibat *Plasmodium falciparum* adalah infeksi yang paling serius diantara 4 infeksi dari penyebab malaria lainnya, tetapi infeksi hanya terjadi secara singkat dan tidak dapat kambuh. Parasit ini dapat menimbulkan Cerebral malaria yang dapat menginfeksi bagian otak bergantung pada kecenderungan parasit untuk mengaglutinasi darah, sehingga dapat menyebabkan penyumbatan pada bagian kapiler dan dapat menyebabkan koma atau kematian secara tiba-tiba (Watstein and Jovanovic, 2003).

## 2. *Plasmodium vivax*

*Plasmodium* jenis ini paling banyak tersebar luas, namun lebih sedikit menimbulkan gejala yang khusus jika terinfeksi oleh *Plasmodium vivax*. Gejala yang ditimbulkan bisa kambuh sewaktu-waktu dan menjadi kronis dan penyakit malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium* jenis ini bisa kambuh dan muncul dalam kurung waktu 3 tahun kemudian. *P. vivax* paling banyak ditemukan di daerah tropis, khususnya di daerah Asia (NIAID, 2007). *Plasmodium vivax* juga merupakan parasit penyebab malaria pada manusia nomor satu yang paling sering dijumpai. Gejalanya

dapat timbul setiap 48 jam sekali. Parasit ini dapat menyebabkan penyakit malaria Quotidian dan dapat diprediksi melalui gejalanya yang berlangsung setiap hari secara periodic setiap 24 jam. Sporulasi *Plasmodium vivax* dapat menyebabkan kenaikan suhu dan penurunan suhu yang mendadak. *Plasmodium vivax* juga dapat menimbulkan penyakit malaria tersiana yang ditandai dengan munculnya sporulasi setiap 48 jam. Gejala lebih sering timbul pada siang hari. Gejala dinginnya biasa terjadi setiap 10 sampai 15 menit tetapi bisa lebih dari satu jam atau lebih. Gejala demamnya timbul bervariasi setiap 4 sampai 6 jam. Akan tetapi penyakit malaria tertian yang parah bisa disebabkan oleh adanya infeksi *Plasmodium falciparum* (Watstein and Jovanovic, 2003).

### 3. *Plasmodium malariae*

Infeksi oleh parasit ini tidak hanya menimbulkan gejala seperti parasit pada umumnya karena gejala bisa timbul secara terus menerus. (NIAID, 2007). *Plasmodium malariae* merupakan penyakit penyebab malaria quartan dan siklus demam terjadi setiap 72 jam sekali. *Plasmodium malariae* memiliki peringkat ketiga penyebab timbulnya prevalensi malaria, akan tetapi penyebarannya sangat luas. Penyakit malaria quartan adalah penyakit yang memiliki gejala paling jarang, namun produksi spora terjadi setiap 72 jam sehingga dapat terjadi kejang pada hari keempat. (Watstein and Jovanovic, 2003).

#### 4. *Plasmodium ovale*

*Plasmodium ovale* merupakan parasit penyebab malaria ovale dan siklus demamnya terjadi setiap 48 jam. *Plasmodium ovale* merupakan parasit yang jarang dijumpai diantara 4 parasit penyebab malaria pada manusia lainnya dan penyebarannya paling jarang. Biasa dijumpai pada Negara di Afrika barat seperti Ghana, Liberia dan Nigeria. (Watstein and Jovanovic, 2003).

##### 2.2.1 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis yang timbul akibat adanya penyakit malaria sangat bermacam-macam. Akan tetapi gejala klinis yang biasa timbul pada penderita malaria adalah terjadinya trias malaria (malaria proxysm) secara berurutan yaitu (Tarigan, 2003) :

##### 1. Periode dingin

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering , penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh tubuh bergetar dan gigi gemertak, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan meningkatnya temperatur.

##### 2. Periode panas

Muka penderita merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat sampai 40 °C atau lebih.



Periode ini lebih lama dapat sampai 2 jam atau lebih diikuti keadaan berkeringat.

### 3. Periode berkeringat

Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun, penderita merasa capek dan sering tertidur. Namun pada pasien yang tinggal didaerah endemis malaria gejala tersebut tidak khas oleh karena penderita telah mengalami semi imun

Malaria juga dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti pada neurologi, system pernafasan, gangguan ginjal, hipoglikemi, hipotensi, serta kelainan hematologi (Trampuz *et al*, 2003).

#### 1. Komplikasi neurologi

Komplikasi neurologi dapat terjadi pada penderita malaria cerebral. Malaria cerebral dapat disebabkan oleh parasit *P. falciparum* dan dapat menyebabkan gejala seperti hipoglikemi, meningitis akibat infeksi bakteri, dan lain-lain. Kelainan neurologis yang terjadi akibat malaria mirip dengan ensefalopati metabolic. Gejalanya adalah tubuh terasa kaku serta ditandai dengan beberapa tanda kelainan neurologis pada umumnya dan biasanya terjadi kejang-kejang dengan kelainan fisik pada pemeriksaan elektroensefalografik.

Gejala neurologis lainnya yang bisa dirasakan oleh pasien adalah timbulnya kelainan saraf cranial, tremor ekstrapiramidal dan ataksia. (Trampuz *et al*, 2003)

## 2. Komplikasi pernafasan

Kerusakan paru akut biasanya terjadi beberapa hari setelah terkena penyakit. Komplikasi ini berkembang secara cepat, bahkan setelah pemberian obat antimalaria pada pasien. Indikasi pertama kali yang terjadi akibat adanya komplikasi pada penderita malaria adalah timbulnya edema pada paru-paru termasuk dyspnea dan takipnea, hipoksemia dan diikuti oleh kegagalan pernafasan. Edema paru yang terjadi biasanya bersifat nonkardiogenik dan dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernafasan akut dengan permeabilitas kapiler paru yang meningkat. Kerusakan paru akut didefinisikan sebagai onset akut paru bilateral infiltrate dengan tekanan oksigen arterial/pecahan rasio oksigen terinspirasi dari 300 mmHg atau kurang. (Trampuz *et al*, 2003)

## 3. Komplikasi pada ginjal

Gagal Ginjal akut yang terjadi biasanya bersifat oligurik (< 400 mL/ hari) atau anurik (< 50 mL/ hari), dan paling jarang terjadi nonoligurik dan mungkin bisa terjadi dialysis.

Biasanya komplikasi pada ginjal yang disebabkan oleh malaria ini menyebabkan terjadinya sedimentasi urin yang biasanya tidak diketahui tanda-tandanya. Pada beberapa kondisi dapat terjadi nekrosis tubular yang akut dan diikuti terjadinya iskemi. Komplikasi lainnya bisa menyebabkan warna urin menjadi hitam yang biasa dikenal *blackwater fever* akibat hemolisis intravascular dalam jumlah yang besar dan dapat mengakibatkan hemoglobinuria, namun biasanya kondisi ini bersifat sementara dan tidak disertai adanya gagal ginjal akut (Trampuz *et al*, 2003).

Pada kasus penderita malaria diketahui bahwa parasit penyebab malaria yaitu *Plasmodium sp* dapat menyebabkan kelainan gagal ginjal akut atau lebih dikenal dengan *Acute Kidney Injury* (AKI). Hal ini juga bergantung pada usia penderita serta kekebalan imunitas terhadap antimalaria. Malaria AKI (MAKI) dapat menginfeksi manusia dewasa maupun anak-anak (Mishra *et al*, 2008)

Gejala pathogenesis dari AKI itu sendiri akibat infeksi dari *Plasmodium sp* masih belum diketahui secara jelas. Namun parasit penyebab malaria ini dapat menyebabkan terjadinya respon imunologi dan humoral.

Respon ini selain dapat membunuh parasit yang ada dalam tubuh juga dapat merusak jaringan host (orang yang terinfeksi parasit). Pada hipotesis yang berbeda mengatakan MAKI dapat mengakibatkan obstruksi mekanik oleh eritrosit yang terinfeksi sehingga respon imun sel inang berlebihan dan terjadi mediasi oleh sitokin dan menyebabkan oksigen dan nitrogen menjadi reaktif dalam tubuh sehingga menyebabkan deposisi kompleks imun dan terjadi gangguan mikrosirkulasi kompleks ginjal. (Mishra *et al*, 2008)

#### 4. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah gejala yang dapat timbul pada pasien penyakit malaria. Hal ini dapat dilihat melalui data klinik pasien. Biasanya diikuti oleh gejala lainnya yaitu dyspnea, takikardi, berkeringat, koma, dan kejang (Trampuz *et al*, 2003).

#### 5. Hipotensi dan shock

Kebanyakan pasien penderita malaria mengalami syok akibat resistensi pembuluh darah perifer rendah dan curah jantung meningkat. Fungsi pompa jantung masih baik meskipun terjadi penyerapan eritrosit yang mengandung parasit dalam mikrovaskulatur miokardium. Hipotensi postural yang terjadi

dapat mengakibatkan adanya disfungsi otonom. Hipotensi berat dapat terjadi secara tiba-tiba, biasanya dengan edema paru, asidosis metabolic, sepsis, dan atau pendarahan massif akibat pecahnya limpa atau dari saluran pernafasan (Trampuz *et al*, 2003).

### 2.2.2 Tinjauan tentang siklus hidup *Plasmodium*

Parasit penyebab malaria membutuhkan host baik dari manusia maupun serangga (nyamuk) untuk dapat tumbuh. Pada nyamuk *Anopheles*, Plasmodium di reproduksi secara seksual (dengan menggabungkan sel sex dari parasit). Pada manusia, bereproduksi secara asexual (dengan cara pembelahan sel), pertama pada sel hepar, kemudian di salurkan ke sel darah merah.

Ketika digigit nyamuk *Anopheles* betina parasit diinfeksi melalui darah. Pada fase sporozoit, parasit berada dalam darah. Kemudian parasit masuk ke dalam sel hepar, yang kemudian pada minggu berikutnya sporozoit tersebut berubah menjadi schizont. Schizont merupakan kumpulan dari merozoit kecil yang bergabung jadi satu. Ketika schizont mulai tua maka akan pecah dan mengeluarkan merozoit yang mengalir dalam darah. Akan tetapi pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sporozoit tersebut berubah menjadi hipnozoit. Pada fase hipnozoit parasit dapat hinggap pada sel hepar selama berbulan-bulan

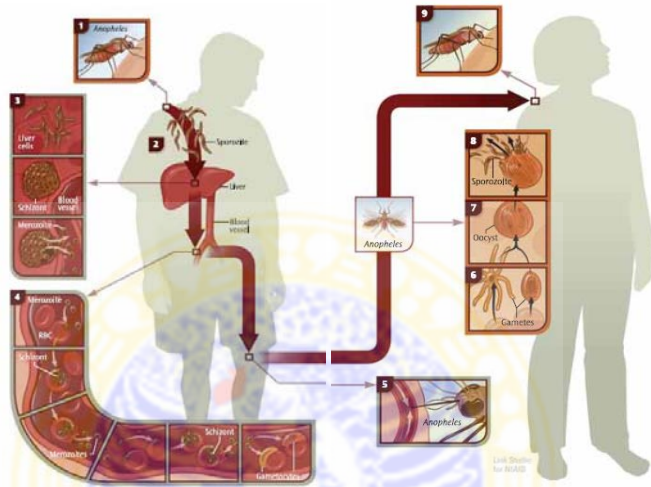
atau bertahun-tahun. Ketika parasit tersebut aktif kembali, hipnozoit tersebut kembali menginfeksi penderita yang terinfeksi tersebut.

Pada fase merozoit, parasit tersebut menginfeksi sel darah merah dan memakan hemoglobin dari sel darah merah tersebut. Ketika berada di sel darah merah, kebanyakan merozoit tersebut bereproduksi secara asexual, kemudian berubah kembali menjadi fase skizon dengan kumpulan merozoit yang lebih banyak. Ketika skizon mulai tua kembali, sel merozoit mulai lepas dan kembali menginfeksi sel darah merah, dan siklus tersebut terjadi berulang-ulang.

Siklus *Plasmodium* tersebut dikatakan selesai ketika fase merozoit setelah berpenetrasi ke sel darah merah dan tidak berkembang ke fase asexual dan membentuk skizon tetapi berubah bentuk menjadi bentuk seksualnya yang dikenal sebagai gametosit. Siklus ini terjadi dalam peredaran darah manusia yang kemudian dapat ditularkan melalui nyamuk *Anopheles* betina.

Ketika nyamuk betina menghisap darah manusia, maka gametosit tersebut ikut terhisap bersama dengan darah. Ketika berada dalam tubuh nyamuk, gametosit tersebut berkembang menjadisel sperma untuk gamet jantan dan sel telur untuk gamet betina. Pembuahan ini memproduksi oosit yang berisi sel sporozoit yang siap untuk diinfeksi. Ketika oocyt mulai tua, oocit pecah dan membuat sporozoit bermigrasi hingga sel

glandular saliva (pemroduksi saliva) pada nyamuk tersebut. Siklus tersebut berulang ketika nyamuk tersebut mulai menginfeksi kembali (NIAID, 2007).



**Gambar 2.3** Siklus hidup parasit *Plasmodium*

### 2.2.3 Tinjauan tentang *Plasmodium berghei*

Taksonomi *Plasmodium berghei*

Kingdom : Protista

Filum : Apicomplexa

Kelas : Aconoidasida

Ordo : Haemosporida

Famili : Plasmodiidae

Genus : *Plasmodium*

Spesies : *Plasmodium berghei*

(Leids Universitair Medisch Centrum, 2014).

*Plasmodium berghei* adalah parasit penyebab malaria yang menginfeksi rodensia dan setara dengan *Plasmodium falciparum* yang dapat menyebabkan cerebral malaria pada manusia. Akan tetapi *Plasmodium berghei* tidak menyebabkan cerebral malaria pada rodensia khususnya pada mencit galur BALB/c, namun pada beberapa rodensia seperti mencit galur CBA/J tetap dapat menyebabkan cerebral malaria. Akan tetapi parasit ini dapat menyebarkan parasit dalam tubuh dan mengakibatkan demam, anemia dan kerusakan pada hepar pada mencit galur BALB/c (ALBAY *et al*, 1999).

*Plasmodium berghei* juga dikenal sebagai parasit yang menginfeksi rodensia sama seperti *P. vinckei*, *P. yoleii* dan *P. cabaudi*. Biasanya parasit yang menyebabkan malaria pada rodensia digunakan sebagai study malaria pada mamalia seperti pada *P. berghei*. Dari sebuah penelitian menunjukkan adanya analog dengan malaria yang terjadi pada manusia dan hewan primate lainnya pada beberapa aspek seperti fisiologi dan siklus hidupnya. Pada eritrosit yang telah matang pertumbuhan *P. berghei* pada fase merozoit menurun. Pada hewan laboratorium menunjukkan bahwa *P. berghei* yang menginfeksi eritrosit yang berada di sirkulasi peredaran darah dapat mengarah ke organ inti seperti spleen, paru dan jaringan adipose (Leids Universitair Medisch Centrum, 2014).



## 2.3 Tinjauan tentang Hepar

### 2.3.1 Anatomi dan Histologi Hepar

Hepar adalah kelenjar terbesar dalam tubuh, dengan berat sekitar 1300-1550 gram. Hepar berwarna merah cokelat, sangat vascular dan lunak. Hepar berbentuk baji dengan dasarnya pada sisi kanan dan apeks pada sisi kiri. Organ ini terletak pada kuadran kanan atas abdomen, dilindungi oleh cartilago costalis. Tepi bawahnya mencapai cartilago costalis tetapi tepi hepar yang sehat tidak dapat teraba. Permukaan atasnya yang licin membulat terletak di bawah diafragma. Facies viseralisnya (posteroinferior) terletak di atas lambung, duodenum, flexura hepatica colon, ginjal kanan, dan kelenjar adrenal kanan (Gibson, 2002).

Hepar terdiri dari lobules kecil dan setiap lobules kecil terdiri dari sel-sel hepar yang tersusun sebagian besar dalam kolom. Diantara kolom sel-sel terdapat saluran yang dilalui oleh darah dari vena porta dan vena hepatica. di dalam hepar juga terdapat cabang terminal vena porta dan arteria hepatica pada bagian luar lobus. Terdapat canaliculi yang berjalan di antara kolom sel-sel yang berdekatan dan bergabung membentuk ductus hepatica (Gibson, 2002).

Hepar menerima sekitar 25% dari cardiac output, sekitar 1500 mL darah per menit yang berasal dari 2 sumber yaitu aliran vena yang berasal dari vena porta yang dapat mempengaruhi fungsi hepar serta berasal

dari aliran arteri dari arteri hepatica, yang juga sangat penting untuk hepar terutama pada fungsi oksigenasi serta menyuplai system billiari (McPhee *and* Ganong, 2005).

### 2.3.2 Gangguan Hepar

Pada tahun 1989 para ahli amerika dan Eropa mendefinisikan bahwa hepar dikatakan mengalami perlukaan atau kelainan jika terjadi peningkatan lebih dari dua kali batas atas kisaran normal pada tingkat serum alanine aminotransferase atau bilirubin terkonjugasi, atau peningkatan gabungan pada tingkat aspartat aminotransferase, alkaline phosphatase, dan bilirubin total, jika salah satu atau lebih dari hal tersebut terjadi maka dapat dikatakan hepar penderita dalam keadaan terluka atau terjadi kelainan pada heparnya.

Perlukaan pada hepar dicirikan sebagai hepatocellular, dengan dominasi kadar alanin aminosterase, atau kolestasis, di mana tingkat fosfatase alkali serum pertama meningkat. Pada toksikasi hepar kadar SGPT dapat mencapai lebih dari 3 kali batas atas dari kisaran normal, dan kadar alkalin phosphatase (ALP) lebih dari dua kali batas atas normal jika dihubungkan dengan elevasi SGPT atau kadar alkali fosfatase. Kerusakan hepar lebih lanjut ditandai sebagai hepatoselluler ketika ada elevasi awal dominan kadar alanin aminosterase atau kolestasis

ketika ada elevasi awal dominan kadar alkalin fosfatase.

Kerusakan hepar pada umumnya ditandai dengan peningkatan kadar aminotransferase serum, tetapi kenaikan lebih dari tiga kali batas atas normal tidak dapat menyebabkan kerusakan hati yang signifikan secara klinis. Hal ini karena kapasitas besar hati untuk menyembuhkan perlukaan serta kemampuan hepar yang dapat mengalami toleransi adaptif. Aktivitas regulasi pada serum tidak selalu menunjukkan adanya kelainan pada fungsi hepar atau tidak akan tetap yang lebih akurat untuk melihat kelainan fungsi hepar adalah dengan melihat jumlah total bilirubin atau bilirubin terkonjugasi. karena dapat menunjukkan kemampuan hepar dalam mengatur bilirubin dalam darah hingga ke empedu. Hal lain yang dapat diamati pada kelainan fungsi ginjal adalah dengan melihat sintesis protein yang dapat menunjukkan konsentrasi albumin dan waktu protrombin (Navarro *and* Senior, 2006).

Pada penderita malaria gangguan hepar yang dialami dapat menyebabkan terjadinya jaundice yang disebabkan oleh beberapa factor dan salah satunya adalah terjadinya hemolisis pada intravascular akibat rusaknya sel darah merah yang terinfeksi maupun tidak terinfeksi parasit. Serta akibat terjadinya malnutrisi, shock, serta terjadinya kegagalan fungsi sel hepatosit yang dapat mengakibatkan perubahan

dalam pembuluh darah yang mengalir melalui organ sebagai eritrosit yang terinfeksi parasit sehingga mengakibatkan sel endotel menghambat sinusoid dan menghalangi aliran darah intrahepatik. (Kochar *et al*, 2003). Selain itu kelainan fungsi ginjal lainnya pada penderita malaria dapat mengakibatkan terjadinya nekrosis hepatosit karena sel Kupfer pada hepar dapat mengeliminasi parasit pada fase hemozoit sekaligus parasit yang berada di eritrosit. Produksi pro-inflamasi sitokin oleh sel Kupfer inilah yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel hepar. Pada hepar terinfeksi parasit sel Kupfer yang terikat haemozoin dan adanya eritrosit yang terinfeksi di vena sentralis menunjukkan terjadinya hepatomegali akibat adanya *Plasmodium sp* (Maniam *et al*, 2012).

Pada malaria akut kondisi sel hepar membesar dan beratnya bisa mencapai 2.5 Kg dan warnanya berubah menjadi coklat serta bentuknya memadat. Selain itu dapat diamati bahwa sel-sel Kupfer hipertrofi dan mengandung pigmen hemozoin. Sinusoid menjadi melebar, dan pada sel-sel yang berada di saluran portal terjadi inflamasi kronis. Secara histopatologi, hepar yang terinfeksi *Plasmodium sp* bisa diamati dengan adanya sel hepatosit yang mengandung lipofuscin dan hemosiderin disertai droplet-droplet lemak. Hal inilah yang menandakan adanya kerusakan hepar dan terjadinya kolestasis. Sehingga pada penderita

gangguan hepar akibat malaria, hal yang bisa diamati adalah meningkatnya kadar SGOT dan SGPT serta kadar LDH serta terjadinya nekrosis hepatoseluler yang bisa diamati pada penampang histopatologinya (Kochar *et al*, 2003).

#### **2.4 Tinjauan tentang serum enzim pada gangguan hepar**

Pengujian serum enzim dapat digunakan dalam mendiagnosis dan memonitor adanya gangguan hepar. Enzim yang dapat digunakan dalam mendiagnosis gangguan hepar digolongkan menjadi 3. Golongan yang pertama adalah enzim yang terdapat pada hepatosit dan dapat keluar dalam darah ketika terjadi kerusakan hepatocellular. Golongan yang kedua adalah enzim yang berasal dari membrane utama (membrane plasma pada dinding kanalikuler pada sel hepatosit), dan tersekresi ke empedu. Golongan yang ketiga adalah enzim yang disintesis dalam hepatosit tetapi normalnya disekresi melalui plasma. Berdasarkan golongan tersebut dapat digunakan untuk diagnosis jika terjadi kelainan ada hepar. Enzim pada golongan satu digunakan untuk diagnosis adanya kerusakan hepatoseluler dan enzim golongan dua digunakan sebagai tanda adanya kolestasis (baik intrahepatik maupun ekstrahepatik) serta pada enzim golongan tiga digunakan untuk mendiagnosis adanya gangguan sintesis protein pada hepatoseluler (Talwar *and* Srivastava, 2003). Salah satu penyebab adanya gangguan hepar adanya kerusakan hepatoseluler yang dapat dideteksi melalui enzim golongan

yang pertama dan salah satunya adalah serum transaminase (aminotransferase)

#### 2.4.1 Serum Transaminase

Serum aspartat transaminase (AST) dan Alanin Transaminase (AST) sangat sensitif pada uji screening untuk melihat adanya kelainan hepar. AST dan ALT lebih dikenal dengan nama *Serum Glutamate-Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamate-Pyruvate Transaminase* (SGPT). Baik ALT (SGPT) maupun AST (SGOT) berada di sitosol pada sel hepar. Serta SGPT dan SGOT dapat ditemukan di mitokondria. Pada hepar, konsentrasi ALT per berat jaringan lebih besar dibandingkan dengan AST. Kedua enzim ini sangat penting dalam memonitor berapa persen sel hepar yang terinflamasi dan mengalami nekrosis. Hal ini dapat dilihat dari keberadaannya dalam sirkulasi bergantung pada meningkatnya permeabilitas membran atau seberapa parah kerusakan selnya. Enzim SGPT lebih spesifik dibandingkan dengan enzim SGOT dalam mendiagnosa adanya gangguan hepar karena munculnya enzim SGOT dalam sirkulasi bisa disebabkan oleh banyak factor selain karena terjadinya gangguan pada hepar yaitu adanya kerusakan jaringan yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti nekrosis otot, gangguan cerebral, gangguan ginjal dan gangguan intravascular. Pada

kondisi-kondisi tersebut kadar enzim SGOT bisa lebih tinggi dibandingkan dengan enzim SGPT. Akan tetapi pada gangguan hepar keadaan enzim SGPT jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan enzim SGOT. Namun pada beberapa kondisi seperti nekrosis hepatic akut dapat menyebabkan kondisi SGOT jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan enzim SGPT disebabkan oleh mitokondria SGOT (Talwar *and* Srivastava, 2003).

## **2.5 Tinjauan tentang kombinasi obat Antimalaria**

Konsep terapi kombinasi didasarkan pada potensi sinergis atau aditif dari dua atau lebih obat, untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan juga menunda perkembangan resistensi terhadap komponen individu dari kombinasi. Terapi kombinasi dengan obat antimalaria adalah penggunaan simultan dari dua atau lebih obat schizontocidal darah dengan model independen dan target biokimia yang berbeda dalam parasit. Dalam konteks definisi ini, terapi multi-obat yang termasuk obat nonantimalarial untuk meningkatkan efek antimalaria dari obat schizontocidal darah tidak dianggap terapi kombinasi. Demikian pula, obat antimalaria tertentu yang sesuai dengan kriteria kombinasi dosis tetap sinergis secara operasional dianggap sebagai produk tunggal dalam bahwa baik dari masing-masing komponen akan diberikan sendiri untuk terapi antimalaria. Contohnya adalah sulfadoksin-pirimetamin (WHO, 2001).

Berdasarkan model kombinasinya, model kombinasi antimalaria dibagi menjadi 3 yaitu (Muti'ah, 2012):

1. Penggolongan obat malaria berdasarkan cara kerja obat pada siklus hidup *Plasmodium sp.*

- Obat antimalaria Skizontosida darah  
Golongan antimalaria jenis ini dapat menyerang parasit yang hidup di darah. Dari proses ini dapat mencegah maupun mengakhiri serangan klinis oleh parasit. Contohnya adalah obat Klorokuin, Tetrasiklin, Artemisinin dan turunannya (Muti'ah, 2012),
- Obat antimalaria skizontosida jaringan  
Antimalaria jenis ini dapat membunuh parasit dengan cara membunuh parasit pada fase eksoeritrositik di hati dan mencegah terjadinya invasi parasit dalam sel darah. Contoh obatnya adalah Primetamin (Muti'ah, 2012),
- Obat antimalaria Gametosida  
Antimalaria jenis ini bekerja dengan cara membunuh parasit pada saat fase gametosit di darah. Contoh obat golongan ini adalah Primakuin (Muti'ah, 2012),
- Obat antimalaria Sporontosida  
Obat golongan ini tidak berpengaruh langsung pada tubuh manusia tetapi



mencegah adanya sporogoni pada tubuh nyamuk. (Muti'ah, 2012),

2. Penggolongan obat antimalaria berdasarkan struktur obat

Penggolongan ini berdasarkan struktur obat yang dimiliki oleh antimalaria itu sendiri contohnya adalah gugus 4-aminoquinolon yang dimiliki oleh obat amodiaquin dan Klorokuin memiliki sifat dapat membunuh fase skizontosida dalam darah yang cepat (Muti'ah, 2012),

3. Penggolongan obat antimalaria berdasarkan tempat kerja antimalaria pada organel subseluler *Plasmodium*

Obat yang digolongkan jenis ini dapat memberikan pengaruh pada organel subseluler parasit itu sendiri dengan cara mengganggu proses atau metabolisme pada organel subseluler yang berbeda. contoh kerja obat dari golongan ini adalah generasi obat dari Artemisinin menghasilkan radikal bebas yang nantinya dapat berfungsi untuk mengalkilasi membrane parasit serta golongan antibiotik seperti azitromisin, doksisisiklin dan klindamisin yang dapat bekerja dalam organel plastid seperti kloroplas yang disebut apikoplas, dan obat golongan antibiotic ini juga dapat menghambat translasi protein sehingga progeny parasit yang diberi obat dapat mati. (Muti'ah, 2012).

## 2.6 Tinjauan tentang Artemisinin

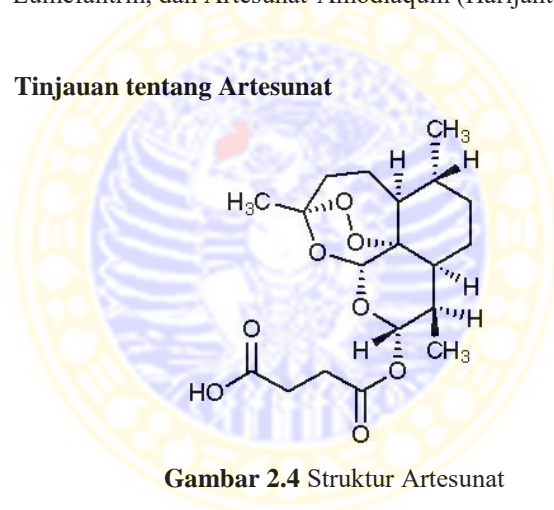
Artemisinin adalah sesquiterpen lakton yang merupakan obat antimalaria yang memiliki kerja sebagai skizontosida darah dan terbukti pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. Obat ini telah dikembangkan oleh salah seorang peracik obat tradisional cina untuk digunakan sebagai obat demam, yang berasal dari ekstrak tanaman *Artemisia annua* L (*qinghao*) dan sudah digunakan sejak lama sejak tahun 1971 ketika obat tersebut ditemukan. Artemisinin memiliki keunggulan yaitu :

1. Mengurangi dengan cepat jumlah parasit yang ada dalam darah
2. Dapat mengobati dengan cepat gejala yang timbul
3. Efektif bekerja terhadap parasit yang telah mengalami *multi-drug resistant*, dan bekerja pada semua fase parasit dari fase awal hingga fase dewasa.
4. Mengurangi fase gametosit, dan menghambat proses transmisinya
5. Belum ada resistensi terhadap parasit
6. Memiliki efek samping yang minimum

Derivate artemisinin untuk oral yang biasa digunakan adalah artemisinin, artesunat, artemether, dan dihidroartemisinin. Belum ada data klinik penggunaan artemisinin pada ibu hamil. Akan tetapi terapi artemisinin di sarankan diberikan pada trimester ke-2 dan ke-3 dan tidak disarankan diberikan pada trimester pertama. Berdasarkan waktu paroh artemisinin yang sangat singkat yaitu selama 2 jam, maka antimalaria yang ideal yang dapat dikombinasikan

dengan obat golongan artemisinin ini adalah obat-obatan yang memiliki waktu paroh yang lama dan tidak memiliki resistensi terhadap parasit. Jika obat golongan artemisinin ini dikombinasikan dengan antimalaria lain maka harus sesuai dengan *Fixed Dose Combination* (FDC). Hal ini agar efek terapi dapat sesuai dengan efek yang dikehendaki. Di Indonesia sendiri kombinasi artesunat yang sering digunakan adalah kombinasi Dihidroartemisinin-Piperaquin, Artemether-Lumefantrin, dan Artesunat-Amodiaquin (Harijanto, 2010).

## 2.7 Tinjauan tentang Artesunat



**Gambar 2.4** Struktur Artesunat

Artesunat adalah obat antimalaria yang tersedia dalam formulasi oral, rectal, dan parenteral yang memberikan efek klinis yang cepat pada pasien penderita malaria. Pada formulasi intravena maupun intramuscular, efek terapi dari artesunat cepat dicapai dan cocok diberikan pada pasien malaria cerebral. Ketika artesunat diberikan secara monoterapi, pengobatan harus dilanjutkan setidaknya selama 5 sampai 7 hari, hal ini

dikarenakan untuk mencegah terjadinya kekambuhan akibat parasit.

Artesunat merupakan antimalaria yang bertindak dengan meningkatkan tekanan oksidatif pada intra-eritrosit yang terinfeksi plasmodium. Artesunat juga aktif terhadap strain *Plasmodium sp* yang telah resisten terhadap mefloquin dan kloroquin. Dibandingkan dengan derivat artemisinin lainnya, artesunat adalah obat yang paling ampuh pada study in vitro. Artesunat dapat mengurangi parasitemia dengan cepat serta menanggulangi demam yang terjadi pada penderita malaria. Dibandingkan dengan obat antimalaria standar lainnya (mefloquin, Kina ditambah dengan tetrasiklin, dan pemberian Kina secara intravena), pemberian monoterapi artesunat menyebabkan penurunan parasit yang lebih cepat serta menurunkan gejala demam pada pasien dengan cepat.

Pemberian terapi artesunat kurang dari 5 hari umumnya meningkatkan tingkat kekambuhan dari malaria itu sendiri. Oleh karena itu kombinasi artesunat dengan obat yang memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang seperti mefloquin terbukti efektif dalam mencegah efek kekambuhan tersebut (menghasilkan efek sinergis).

Artesunat beserta turunan artemisinin lainnya telah banyak digunakan di Cina dan terbukti tidak ada laporan efek samping yang serius karena penggunaan obat tersebut. Pada uji klinik tahap satu yaitu ketika diuji coba pada orang sehat efek samping dari artesunat yang bisa diamati adalah berkurangnya secara reversible retikulosit. efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan obat ini adalah pusing, gatal, muntah dan

efek gastrointestinal lainnya, penurunan jumlah neutrofil, dan kejang-kejang. Akan tetapi laporan efek samping tersebut lebih sering terjadi akibat penyakit yang diderita dan bukan karena obat artesunat itu sendiri

WHO merekomendasikan bahwa artesunat diberikan minimal selama 3 hari, diikuti secara berurutan oleh dosis kombinasi antimalaria lainnya seperti dosis tunggal mefloquin. Jika kombinasi dengan antimalaria lain seperti mefloquin tidak dapat diberikan maka pemberian artesunat secara monoterapi harus diberikan minimal 5 hari, tetapi sebaiknya 7 hari. Pada beberapa kondisi pemberian artesunat secara intravena maupun intramuscular sangat dianjurkan (Barradel *and* Fitton, 1995).

