

## BAB 1. PENDAHULUAN.

### 1.1. Latar Belakang Permasalahan

Dalam dua dasawarsa terakhir, penyakit malaria kembali merupakan ancaman bagi kesehatan. Diperkirakan  $1.5 \times 10^9$  penduduk hidup di daerah endemik malaria dan antara 1.5 - 2.7 juta setiap tahun meninggal karena malaria. Penyakit ini disebabkan oleh protozoa yang bersifat parasitik bagi manusia, yaitu : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. (Boyd, 1970; Bruce-Chwatt, 1986)

Semenjak tahun 1950, WHO mencanangkan penggunaan pestisida seperti DDT untuk memberantas vektor malaria, yaitu nyamuk *Anopheles*, maka ancaman malaria mulai berkurang. Namun timbulnya resistensi nyamuk *Anopheles* terhadap pestisida menyebabkan malaria kembali menjadi masalah. (Wright dkk, 1996; Butler dkk, 1997)

Obat malaria yang paling tua ialah kuinina, alkaloid yang pada tahun 1820 berhasil diisolasi dari kulit pohon *Cinchona spec.* (kulit kina) yang semenjak abad ke 17 digunakan di Amerika Selatan sebagai obat tradisional terhadap malaria. Bangsa Inggris dan Belanda berhasil membudidayakannya di Indonesia, sehingga Indonesia merupakan penghasil kina terbesar (97%) di dunia. Perang Dunia I menyebabkan terputusnya jalur suplai kina ke Eropa, ilmuwan Jerman mulai mencari obat sintetik, maka ditemukan plasmochin (pamakuin) dan atebirin, yang kemudian disusul senyawa lain dengan struktur kimia yang mirip dengan kuinina yaitu senyawa 4-amino kuinolin, antara lain klorokuin, amodiakuin (Covell dkk, 1950). Semenjak itu berbagai macam obat-obat sintetik seperti :



primakuin (derivat 8-amino kuinolin), mepakrin (atebrin, 9-amino akridin), proguanil (senyawa biguanidin), sulfonamid dan sebagainya, menggantikan kina sebagai obat malaria, sehingga penyakit malaria dapat diatasi (Bruce-Chwatt, 1986).

Tahun 1959 di Amerika Latin ditemukan galur *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, yang kemudian diikuti dengan cepat di negara-negara lain, bahkan terjadi resistensi terhadap obat sintetik lain seperti golongan reduktasi asam folat (proguanil, pirimetamin) juga kombinasi sulfon dengan pirimetamin (fansidar) dan obat lain yang relatif baru dipasarkan, yaitu : meflokuin. (Harinasuta, 1982). Di Indonesia juga ditemukan galur *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dan beberapa macam obat ("multi drug resistance"). (Oemijati, 1989, Sisirawati, 1990).

Resistensi *Anopheles* terhadap insektisida dan resistensi *Plasmodium* terhadap obat malaria yang ada, menyebabkan malaria kembali menjadi masalah kesehatan. Untuk memberantas vektor penular malaria hampir tidak mungkin, maka akan selalu terjadi kebutuhan akan obat malaria baru, juga mencari antigen untuk vaksin antimalaria.

Proses pencarian obat baru dimulai dengan mencari struktur penuntun ("lead structure", struktur induk) senyawa yaitu struktur dasar yang aktif. Dalam upaya mencari struktur penuntun tersebut dikenal 4 sumber utama (Taylor, 1993), yaitu

1. Berdasarkan efek samping klinis dan farmakologis
2. Berdasarkan skrining secara acak
3. Berdasarkan kandungan bahan alam baik yang sudah dikenal maupun senyawa baru (dari tumbuhan, mikroba dan sumber dari lautan)
4. Berdasarkan disain rasional "de novo".

Dalam upaya mencari struktur penuntun senyawa antimalaria baru dari tumbuhan, tahun 1972 ilmuwan-ilmuwan Cina berhasil mengisolasi artemisinin (qinghaosu), senyawa seskuiterpen lakton yang terdapat dalam *Artemisia annua* L. suku Compositae (Asteraceae). Pemilihan tumbuhan tersebut didasarkan atas informasi obat tradisional Cina yang digunakan sebagai obat malaria selama ratusan tahun (Corwin, 1990). Penemuan qinghaosu merangsang peneliti lain untuk mencari bahan alam antimalaria, dan sampai sekarang masih tetap dilakukan di beberapa negara, antara lain di India, Thailand, Tanzania, bahkan juga di negara industri maju seperti Amerika. Kemajuan yang telah dicapai dalam tehnik biakan *P.falciparum* memberikan pula kemajuan dalam penelitian kemoterapi untuk menguji obat antimalaria baru, juga mencari antigen untuk membuat vaksin antimalaria (Siddiqui, 1970; Trager, 1976; Jensen, 1977; Divo dkk, 1982; Trigg, 1985; Trager, 1987).

Sebagai negara tropik, Indonesia, termasuk daerah penyakit malaria yang umum diderita oleh penduduk. Secara tradisional penduduk telah menggunakan tumbuhan sebagai obat malaria, antara lain : pule (*Alstonia scholaris* R.Br), daun kendal (*Ehretia buxifolia* Roxb.), daun prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl), sambilata (*Andrographis paniculata* Nees.), ngokila (*Strobilanthus* sp.), johar (*Cassia siamea* Lamk.), daun sembung (*Blumea balsamifera* L.), daun papaya (*Carica papaya* L.). (Kloppenburger-Versteegh, 1915; Van Hien, 1925; Van Steenis-Kruseman, 1935; Mardisiswoyo, 1975).

Beberapa peneliti dari Thailand, India, Tanzania telah melakukan penelitian terhadap tumbuhan antimalaria dari negara masing-masing, dan diantara tumbuhan yang diteliti ada yang tumbuh di Indonesia, yaitu: pule, sambilata, daun johar. (Broto Sutaryo, 1994)

*E. triplinerve*, di Indonesia dikenal sebagai daun prasman adalah salah satu tumbuhan yang dahulu selalu dijumpai di toko-toko jamu di Jawa dan digunakan untuk mengobati bermacam-macam penyakit, diantaranya sebagai obat malaria. Menurut Heyne (1950) tumbuhan tersebut banyak dijumpai tumbuh mulai dari dataran rendah sampai lebih kurang 1600 m dari permukaan laut. Tumbuhan ini juga digunakan untuk mencegah erosi dan sebagai penutup tanah di kebun karet dan teh. (Kloppenburger-Versteegh, 1915; Van Hien, 1925; Heyne, 1950). *E. triplinerve* termasuk suku Asteraceae tribus Eupatorieae, sedangkan *Artemisia annua* termasuk suku Asteraceae tribus Anthemideae. Menurut Hegnauer (1964) tumbuhan dari tribus Eupatorieae dan tribus Anthemideae dari suku Asteraceae banyak yang mengandung senyawa minyak atsiri, seskuiterpenlaktone, diterpen, triterpen, karotenoid, alkaloid, senyawa fenol seperti : flavonoid dan kumarin.

Berdasarkan kemotaksonomi, maka ada kemungkinan *E. triplinerve* mengandung senyawa seskuiterpenlaktone. Mengingat teori hubungan antara struktur dan aktivitas (Taylor, 1993), jika struktur dasar seskuiterpenlaktone tersebut sama dengan struktur penuntun artemisinin, maka kemungkinan juga bersifat antimalaria.

Beberapa senyawa yang telah diisolasi dari tumbuhan yang bersifat antimalaria antara lain senyawa : alkaloid, terpenoid (seskuiterpen, triterpen), kumarin, lignan, antranoid, flavonoid (Broto Sutaryo, 1994).

Dari beberapa penelitian yang terdahulu diketahui bahwa *E. triplinerve* mengandung senyawa golongan kumarin. (Heyne, 1950; Van Steenis-Kruseman, 1953; Dymock, 1972; Ayensu, 1981; Chaturvedi, 1989; Woerdenbag, 1993; Chairul 1995). Mengingat teori

hubungan struktur dengan aktivitas, maka ada kemungkinan bahwa senyawa kumarin yang dikandung dalam *E.triplinerve* juga bersifat antimalaria.

Senyawa lain yang mungkin terdapat dalam *E.triplinerve* seperti : flavonoid, alkaloid, terpenoid (diterpen, triterpen) bila struktur dasar sama dengan struktur penuntun senyawa antimalaria , juga ada kemungkinan bersifat antimalaria .

Publikasi mengenai isolasi dan identifikasi zat kandungan *E.triplinerve* yang berkhasiat sebagai antimalaria sampai sekarang belum ditemukan.

Bertitik tolak pada hal-hal yang tersebut di atas, *E.triplinerve* menjadi menarik untuk diteliti atas kemungkinannya dimanfaatkan sebagai penyedia bahan baku obat malaria.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dengan adanya resistensi *P.falciparum* terhadap obat malaria yang telah ada, maka diupayakan mencari obat malaria falsiparum baru. Salah satu upaya ialah mencari senyawa kandungan tumbuhan yang di Indonesia secara tradisional digunakan sebagai obat antimalaria, yaitu : *E.triplinerve*, dikenal sebagai daun prasman.

Masalah yang timbul dalam upaya tersebut ialah :

1. Apakah *E.triplinerve* yang secara tradisional digunakan sebagai obat malaria, memang mempunyai aktivitas antimalaria, terutama terhadap malaria falsiparum ?
2. Jika ada , senyawa apakah yang dikandung dalam *E.triplinerve* yang mempunyai aktivitas antimalaria falsiparum ?
3. Bagaimana cara ekstraksi, isolasi, pemurnian dan identifikasi senyawa aktif tersebut?

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui apakah daun *E. triplinerve* dapat digunakan sebagai obat antimalaria.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1.3.2.1. Membuktikan apakah daun *E. triplinerve* mengandung zat bioaktif yang mempunyai daya antimalaria terutama malaria falsiparum.

1.3.2.2. Mengisolasi dan mengidentifikasi senyawa bioaktif yang mempunyai daya antimalaria falsiparum.

1.3.2.3. Secara kuantitatif bagaimana aktivitas senyawa tersebut di atas

### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna :

1.4.1. Untuk memperkaya khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang bahan alam nabati untuk farmasi dengan informasi ilmiah yang bersifat men dasar maupun terapan, khususnya di bidang penyakit malaria.

1.4.2. Untuk memacu penelitian sumber daya alam nabati serta pengembangannya, terutama yang berkhasiat sebagai antimalaria.

1.4.3. Memanfaatkan tumbuhan obat yang tumbuh liar di Indonesia, terutama *E. triplinerve*.

1.4.4. Sebagai dasar pengembangan obat antimalaria, khususnya malaria falsiparum, dari bahan alam nabati, khususnya *E. triplinerve*.