

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh protozoa obligat intraselluler dari genus *Plasmodium*. Penyebaran penyakit ini sangat luas yang meliputi lebih dari 100 negara yang beriklim tropis dan subtropis (WHO, 2000; Gunawan, 2000). Malaria menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga masih menjadi masalah kesehatan utama dunia. Sekitar 2,3 miliar penduduk dunia atau lebih dari 40% penduduk dunia dilaporkan tinggal di daerah endemik malaria. Malaria diperkirakan menginfeksi 300-500 juta penduduk dunia setiap tahun dengan angka kematian mencapai 2,5 juta (WHO, 1997; Tangpukdee *et al.*, 2009). Di Indonesia, malaria tersebar di seluruh provinsi Indonesia dengan derajat endemisitas yang berbeda. Kementerian Kesehatan RI melaporkan bahwa pada tahun 2011 terdapat 374 kabupaten endemis malaria dengan kasus klinis mencapai 1.321.451 kasus dan tingkat kejadian tahunan 1,75 per 1000 penduduk. Provinsi yang menjadi daerah endemis tinggi malaria, yaitu Maluku Utara, Maluku, Papua, Papua Barat, Sumatra Utara, Nusa Tenggara Barat dan Nusa Tenggara Timur (Kemenkes RI, 2012).

Beberapa spesies protozoa intraseluler dari genus *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan spesies terbaru ditemukan yaitu *Plasmodium knowlesi*. *P. falciparum* dan *P. vivax* menyebabkan penyakit dalam bentuk paling serius. *P. falciparum* mengakibatkan malaria falciparum atau malaria tertiana maligna. Penyakit ini dapat menimbulkan malaria berat (malaria

serebral) yang dapat menyebabkan kematian karena terjadi komplikasi di dalam organ-organ tubuh seperti otak, hepar dan ginjal yang bersifat serius dan fatal (Joseph *et al.*, 2011; WHO, 2012).

Siklus hidup *P. falciparum* berlangsung pada nyamuk (seksual) dan manusia (aseksual). Di dalam tubuh manusia terdiri dari dua fase yaitu fase skizogoni praeritrositik yang berlangsung di dalam sel hati dan fase skizogoni eritrositik berlangsung di dalam eritrosit (Soedarto, 2011). Perkembangan skizogoni praeritrositik menghasilkan ribuan merozoit yang keluar dari hepatosit kemudian menginfeksi eritrosit. Pada siklus eritrositik ini *P. falciparum* menginfeksi baik eritrosit muda (retikulosit) maupun eritrosit yang lebih tua, sehingga angka infeksi eritrosit sangat tinggi (Tambajong, 2000). Parasit di dalam sel eritrosit terus berkembang membentuk tropozoit yang ditandai dengan peningkatan ukuran sel dan sitoplasma. Stadium tropozoit akan mengalami pematangan membentuk skizon yang kemudian pecah dan mengeluarkan ribuan merozoit yang siap menginfeksi sel eritrosit baru. Pertumbuhan parasit intraeritrosit ini sangat pesat, sehingga kebutuhan hemoglobin, glukosa, dan asam-asam amino yang merupakan sumber nutrisi meningkat (Nugroho dan Tumewu-Wagey, 2000).

Pesatnya pertumbuhan parasit di dalam sel eritrosit mengakibatkan kebutuhan akan glukosa sebagai salah satu sumber energi parasit meningkat. Tingginya glukosa plasma yang masuk ke dalam sitoplasma parasit terjadi karena adanya peningkatan metabolisme sel eritrosit yang terinfeksi (Harianto dan Datau, 1991). Tingginya pertumbuhan parasit akan menyebabkan terjadinya

penyumbatan mikrovaskuler akibat adanya sekuestrasi dan *cytoadherence*, hal ini akan mengakibatkan terjadinya komplikasi di dalam organ-organ penting tubuh.

Pada infeksi *P. falciparum* tingginya pertumbuhan parasit dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya adalah hipoglikemia. Keadaan hipoglikemia pada penderita malaria menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada malaria. Menurut Hoffman (1988) di Irian Jaya, kematian pada penderita malaria dengan hipoglikemia mencapai 75%. Di Afrika, malaria serebral pada anak-anak menyebabkan koma, hal ini merupakan dampak pasca-kejang yang berkepanjangan, kelainan metabolik berat seperti asidosis metabolik dan hipoglikemia, dan berbagai kelainan neurologis primer (Nugroho, 2009). Pada penderita yang sadar dapat timbul hipoglikemia dengan gejala klasik rasa cemas, berkeringat, dilatasi pupil, sesak napas, pernapasan sulit dan berbunyi, oliguria, rasa kedinginan, takikardia, dan pening. Gambaran klinis ini dapat berkembang menjadi penurunan kesadaran, kejang, syok, dan koma (Rampengan, 2009).

Hipoglikemia pada kasus malaria juga dapat terjadi akibat pemberian obat antimalaria seperti kuinin dan meflokuin. Pemberian obat kuinin dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia pada hari kedua setelah pemberian obat tersebut (Gilles *et al.*, 1984; Gupta and Varma, 2001; Gunawan, 2009). Timbulnya hipoglikemia sebagai efek samping obat menyebabkan penderita malaria semakin parah bahkan dapat mengakibatkan kematian. Obat-obat golongan kuinolin yang merupakan obat antimalaria standar, selain memiliki efek samping juga ditemukan telah mengalami resisten.

Klorokuin, pirimetamin-sulfadoksin, dan kina menunjukkan efektivitas yang mulai menurun (Zein, 2009). Banyak strain dari *P. falciparum* dan

Plasmodium lain yang ditemukan resisten terhadap klorokuin di beberapa negara di Asia, Afrika dan Amerika Tengah. Artemisin yang merupakan obat paling efektif saat ini juga ditemukan telah mengalami resistensi, sehingga untuk mengatasi permasalahan tersebut maka WHO merekomendasikan penggunaan *Arthemisinin based Combination Therapy* (ACT) (Ndoen, 2006). Timbulnya resistensi *Plasmodium* dan adanya efek samping dari obat antimalaria yang ada menyebabkan perlunya pencarian obat antimalaria baru yang efektif, efisien, dan aman.

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang cukup tinggi, hal ini merupakan faktor yang sangat menguntungkan bagi upaya penelitian maupun pemanfaatan tanaman untuk pengobatan serta pengembangan formulasi berbagai ramuan yang berasal dari tanaman (Kusumawardhani dkk., 2005). Salah satu pemecahan masalah malaria adalah mencari alternatif pengobatan yang berasal dari tanaman herbal yang banyak tumbuh di Indonesia. Golongan senyawa dari tumbuhan yang bersifat antimalaria telah banyak diketahui. Senyawa yang telah berhasil diisolasi dan memiliki biopotensi antimalaria adalah alkaloid, lakton, terpenoid, *xanton* dan *flavonoid* (Saxena, 2003; Ignatushchenko *et al.*, 1997).

Andrographis paniculata Nees atau yang biasa dikenal dengan nama daerah sambiloto merupakan tanaman obat yang secara empiris digunakan sebagai penurun panas. Tanaman ini mempunyai kandungan senyawa golongan diterpen lakton dengan kandungan utama senyawa andrografolida. Andrografolida memiliki berbagai aktivitas farmakologis termasuk sebagai antimalaria dan mampu menurunkan kadar glukosa darah sehingga digunakan sebagai antidiabetes (Matsuda, 1994; Anju *et al.*, 2012).

Pada penelitian secara *in vitro* yang dilakukan oleh Wibudi *et al* (2008) dinyatakan bahwa efek hipoglikemia dari sambiloto disebabkan oleh pelepasan insulin dari sel pankreas. Pada penelitian yang dilakukan secara *in vivo* oleh Yu *et al* (2003) dinyatakan bahwa andrografolida (tergantung dosis) mampu menurunkan konsentrasi glukosa plasma baik pada mencit diabetes maupun pada mencit normal, dengan efek penurunan glukosa plasma lebih terlihat pada mencit diabetes. Penurunan kadar glukosa darah tersebut disebabkan karena sambiloto mampu meningkatkan sekresi insulin dari sel β -pulau langerhans di pankreas. Adanya peningkatan kadar insulin mengakibatkan pengambilan glukosa oleh jaringan adiposa meningkat, merangsang pembentukan glikogen di otot rangka dan hati, menghambat penguraian glikogen menjadi glukosa, dan menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati (Sherwood, 2011).

Pada penelitian yang dilakukan Widyawaruyanti (2001) menunjukkan bahwa senyawa andrografolida hasil isolasi sambiloto memiliki aktivitas sebagai skizontosida ($IC_{50} = 12,16 \mu/ml$) dan gametosida ($IC_{50} = 3,61 \mu/ml$) pada kultur *P. falciparum in vitro* serta menghambat 50% pertumbuhan parasit *Plasmodium berghei* (ED_{50}) secara *in vivo* sebesar 3,6 mg/kgBB (Dina, 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Kusumawardhani dkk (2005) menyatakan bahwa ekstrak sambiloto terstandar (kadar andrografolida = $10,82 \pm 0,37\%$) memiliki aktivitas antimalaria dengan nilai ED_{50} sebesar 12,2223 mg ekstrak sambiloto terstandar/kgBB yang setara dengan 1,3200 mg andrografolida/kgBB pada *P. berghei in vivo*. Selain itu, penelitian aktivitas antimalaria dengan menggunakan fraksi etil asetat (fraksi EA) sambiloto (setara dengan andrografolida 12,5

mg/kgBB) dengan pemberian dua kali sehari selama 3 hari, mampu menghambat pertumbuhan parasit sebesar 62,73%. (Widyawaruyanti dkk, 2011).

Tingginya kemampuan fraksi EA sambiloto dalam menghambat pertumbuhan parasit menunjukkan bahwa fraksi tersebut potensial dikembangkan sebagai obat fitofarmaka antimalaria, namun sampai saat ini pengaruh pemberian fraksi EA sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap kadar glukosa darah pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei* belum diketahui, hal ini perlu dilakukan mengingat pengembangan herba sambiloto sebagai obat fitofarmaka antimalaria baru yang terstandar, efektif, dan aman. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap derajat parasitemia dan kadar glukosa darah pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap derajat parasitemia pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*?
2. Bagaimanakah pengaruh pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap kadar glukosa darah pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*?
3. Bagaimanakah hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar glukosa darah akibat pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan efek antimalaria dari fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan pengaruhnya terhadap kadar glukosa darah pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap derajat parasitemia pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*
2. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap kadar glukosa darah pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*.
3. Mengetahui hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar glukosa darah akibat pemberian fraksi etil asetat sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei in vivo*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan kontribusi informasi ilmiah mengenai pengembangan dan pemanfaatan tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) sebagai bahan alternatif obat antimalaria baru yang terstandar, efektif, dan aman. Hasil penelitian ini juga diharapkan sebagai landasan penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Sebagai bahan pertimbangan bagi para peneliti dalam pengembangan produk fitofarmaka antimalaria baru yang berbasis bahan alam, yaitu herba sambiloto.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi alternatif yang terstandar, efektif dan aman, khususnya pengaruhnya terhadap glukosa darah, serta dapat diterima oleh profesi kesehatan baik dokter maupun apoteker dan dapat masuk dalam sistem kesehatan formal untuk mengobati pasien malaria.