

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Plasmodium*, yakni makhluk hidup bersel satu yang termasuk dalam kelompok protozoa. *Plasmodium* ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina dan hidup di dalam sel darah merah manusia (Gusra, Irawati, & Sulastri, 2014). *World Malaria Report 2019* menyebutkan bahwa pada tahun 2018 terdapat 228 juta kasus malaria yang terjadi di seluruh dunia dengan 405.000 kasus kematian akibat malaria secara global. Sebagian besar kasus yang terjadi pada 2018 adalah pada bagian Afrika (93%), Asia Tenggara (3,4%), dan Mediteranea Timur (2,1%) (WHO, 2019).

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kasus malaria tertinggi di Asia Tenggara. Situasi malaria di Indonesia menunjukkan terdapat 10,7 juta penduduk tinggal di daerah endemis menengah dan tinggi malaria terutama Papua, Papua Barat, dan NTT. Pada tahun 2017, dari 514 kabupaten/kota di Indonesia, 172 kabupaten/kota (33%) tergolong endemis rendah, 37 kabupaten/kota (7%) endemis menengah, dan 247 kabupaten/kota (8%) endemis tinggi. Heterogenitas epidemiologi malaria yang menyebar hingga 6000 pulau merupakan tantangan yang besar untuk pengontrolan dan eliminasi total malaria (Depkes, 2018; Hasyim *et al.*, 2018; Pava *et al.*, 2017). Salah satu bentuk upaya pengendalian malaria adalah peningkatan kualitas dan akses terhadap penemuan dini penderita dan pengobatan malaria (PUSDATIN, 2014).

Pengobatan malaria yang dilakukan di Indonesia menggunakan kombinasi obat yang telah dianjurkan oleh WHO, yakni *artemisinin-based combination therapy* (ACT) seperti dihidroartemisinin-piperaquin (Kemenkes RI, 2016). Selain itu, pengobatan alternatif yang digunakan oleh masyarakat ialah obat tradisional dari tanaman dan bagian tubuh hewan. Pengobatan alternatif yang dilakukan di negara berkembang banyak dilakukan karena umumnya menggunakan bahan yang murah dan mudah didapatkan dari sumber alami. Pengobatan China tradisional telah lama menggunakan berbagai bagian tubuh hewan termasuk empedu. Empedu merupakan cairan alkali yang disekresikan oleh sel hati. Empedu kambing digunakan dalam pengobatan China untuk mengobati atrofi optik, penyakit mata, infeksi kulit dan konstipasi (Kitua & Malebo, 2004; Pearce, 2010; Wang & Carey, 2014).

Empedu kambing dikonsumsi oleh masyarakat di Indonesia karena dipercaya bermanfaat bagi kesehatan. Empedu kambing dianggap mempunyai kadar kalori yang cukup tinggi. Banyak di antara warga masyarakat memakan mentah satu atau dua kali empedu kambing untuk mengobati penyakit (Bujang, 1994). Empedu kambing ditengarai baik dalam mengatasi malaria, pencegahan obesitas, menyuburkan vitalitas, mengobati hati, menyembuhkan asma, membantu kinerja jantung, mengatasi hipertensi, menambah tenaga, dan mampu mengobati malaria. Empedu kambing banyak digunakan dari dulu hingga kini karena mudah didapatkan dan harga yang tidak mahal (<http://manfaat.co.id>, 2018; <http://ririekhayan.com>, 2018; <https://www.smallcrab.com>, 2018).

Cairan empedu terbukti tidak toksik terhadap kematian mencit BALB/c. Secara eksperimental empedu kambing sudah diketahui mempunyai aktivitas anti malaria terhadap *P. berghei* secara in vivo (Hapsari, 2012) dan terhadap *P. falciparum* secara in vitro (Hapsari *et al.*, 2014). Secara in vivo, dosis efektif cairan empedu kambing terhadap *P. berghei* sebesar 30, 198% sementara konsentrasi *inhibitory* 50 (IC50) terhadap *P. falciparum* sebesar 0,117 µg/ml (Hapsari *et al.*, 2014).

Pada malaria, eritrosit yang terinfeksi akan pecah mengeluarkan merozoit, hemozoin, serta *Glycosylphosphatidylinositol* (GPI). GPI merupakan toksin yang disekresikan oleh merozoit dan berperan sebagai *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (PAMP). Interaksi GPI dengan *Toll-like Receptor* (TLR), akan mengaktifkan sel Th yang meningkatkan sekresi TNF- α . Sel Th-2 juga teraktivasi dan mensekresikan IL-10 untuk mengimbangi kadar TNF- α dalam melawan infeksi (Dachlan, 2013). Sekresi sitokin Sel Th-1 akan menanggulangi infeksi malaria dengan mempengaruhi kemampuan fagositosis makrofag. Sitokin TNF- α akan mengaktifkan makrofag dalam proses fagositosis eritrosit terinfeksi serta parasit rusak di luar eritrosit (Gimenez *et al.*, 2003). Perubahan respons sel Th1 menjadi respons sel Th2 terjadi ketika parasitemia menurun. Sel Th2 akan menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 yang membantu sel B mengalami maturasi menjadi sel plasma yang dapat memproduksi antibodi dalam berbagai isotipe. Kadar IL-4 dan IL-10 mulai meningkat pada penurunan parasitemia primer (Hidayati & Akrom, 2003). Sitokin IL-10 akan menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi (TNF- α) oleh sel Th1 (Niikura, Inoue, & Kobayashi, 2011). Kadar TNF- α optimal akan memicu pembersihan parasit sehingga dapat mencegah tingginya parasitemia.

Sementara itu kadar TNF- α yang berlebihan akan memicu beberapa komplikasi seperti malaria serebral atau malaria berat. Konsentrasi IL-10 yang tinggi akan memberikan perlindungan akibat efek TNF- α yang berlebih (May *et al.*, 2000; Othoro *et al.*, 1999).

Sitokin TNF- α mampu menanggulangi infeksi, namun produksi yang berlebih dapat merusak hospes dan memiliki peranan dalam patologi penyakit (Roinwowan, Bernadus, & Sorisi, 2014). Penurunan persen pertumbuhan parasitemia terjadi setelah pemberian cairan empedu 100% selama 4 hari (Hapsari, 2012). Respon imun tipe 2 dimulai ketika terjadi penurunan persen parasitemia primer (Hidayati & Akrom, 2003).

Keseimbangan antara sitokin Th1, diantaranya TNF- α , dan sitokin Th-2, diantaranya IL-10, memiliki peran yang penting dalam perkembangan penyakit malaria. Sitokin tipe 1 memiliki peran yang penting untuk mengontrol parasitemia awal, namun perlu adanya keseimbangan oleh respons tipe 2. Kadar TNF- α yang optimal memicu pembersihan parasit namun kadar TNF- α yang berlebihan akan memicu beberapa komplikasi seperti malaria serebral atau malaria berat. Konsentrasi sitokin pro-inflamasi IL-10 yang tinggi akan mampu menghalangi perkembangan malaria dengan mengontrol efek TNF- α yang berlebih (Ihuarulam *et al.*, 2018; May *et al.*, 2000; Othoro *et al.*, 1999). Sitokin IL-10 akan menekan produksi TNF- α , dan berfungsi untuk mengurangi presentasi antigen dan menetralkan patologi dari makrofag (Irawati *et al.*, 2001).

Derajat keparahan penyakit malaria akan ditentukan oleh proses inflamasi. Proses inflamasi pada infeksi malaria melibatkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF-

α dan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (Irawati *et al.*, 2001). Pemberian cairan empedu kambing terbukti menurunkan parasitemia (Hapsari, 2012) akan tetapi mekanisme perbaikan atau penyembuhan malaria pada pemberian cairan empedu kambing masih belum jelas terungkap, karena itu perlu dilakukan penelitian peran sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 pada infeksi malaria yang diberikan cairan empedu kambing. Penelitian ini bermaksud untuk melakukan analisis kadar TNF- α dan IL-10 pada mencit BALB/c terinfeksi *P. berghei* yang diberi perlakuan dengan cairan empedu kambing.

1.2 Rumusan Permasalahan

Apakah terdapat pengaruh cairan empedu kambing terhadap penurunan kadar TNF- α dan peningkatan IL-10 pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P.berghei*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar TNF- α dan IL-10 pada mencit BALB/c yang diinfeksi *P. berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk menganalisis:

1. Kadar TNF- α pada mencit terinfeksi *P.berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dibandingkan dengan kontrol negatif.

2. Kadar TNF- α pada mencit terinfeksi *P.berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dibandingkan dengan kontrol positif.
3. Kadar IL-10 pada mencit terinfeksi *P.berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dibandingkan dengan kontrol negatif.
4. Kadar IL-10 pada mencit terinfeksi *P.berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dibandingkan dengan kontrol positif.
5. Korelasi antara kadar TNF- α dengan kadar IL-10 pada mencit terinfeksi *P.berghei* yang diberi perlakuan cairan empedu kambing.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini yakni diharapkan dapat mengetahui efek cairan empedu kambing terhadap kadar TNF- α dan IL-10 pada mencit BALB/c.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah dapat mengetahui secara imunologis pengaruh cairan empedu kambing terhadap infeksi malaria sehingga diharapkan dapat mendasari penelitian penggunaan cairan empedu kambing terhadap penyakit malaria pada manusia.