

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar belakang**

Malaria merupakan salah satu penyakit menular disebabkan oleh *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak di dalam eritrosit. Penyakit ini ditularkan melalui nyamuk *Anopheles* betina. Malaria merupakan penyakit yang masih menjadi masalah di dunia dan sering ditemukan terjadi di beberapa negara endemik seperti Afrika, Asia Tenggara, serta Mediterania Timur. *World Malaria Report 2018* menyatakan bahwa pada tahun 2017 terdapat 219 juta kasus baru malaria dengan angka kematian sebesar 435.000 di seluruh dunia. Sebagian besar kasus malaria yang ditemukan pada tahun 2017 yaitu di wilayah Afrika (92%), Asia Tenggara (5%) dan Mediterania Timur (2%). Hampir 80% dari kasus kematian akibat malaria terkonsentrasi di beberapa wilayah Afrika dan India. Tingkat pengurangan kematian malaria melambat sejak tahun 2015, dikarenakan hanya dilakukan pada saat terjadi wabah atau kejadian luar biasa (WHO, 2018).

Indonesia termasuk salah satu negara endemik malaria di Asia Tenggara dan masih memiliki banyak masalah kesehatan masyarakat, salah satunya malaria yang terjadi di beberapa daerah khususnya di luar Jawa dan Bali. Data yang dilaporkan berdasarkan WHO tahun 2018, terdapat sekitar 21% kasus baru dan 16% angka kematian akibat malaria. Kasus malaria terbanyak sering ditemukan di wilayah hiperendemik terutama di Bengkulu dan wilayah timur seperti Papua, Maluku, Maluku Utara dan Nusa Tenggara Timur (Pusdatin, 2016).

Secara umum, terdapat lima spesies *Plasmodium* yang dapat menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi* yang berasal dari kera. Spesies *P. falciparum* merupakan spesies malaria yang paling beresiko dan dapat menyebabkan kematian pada manusia (Barber *et al.*, 2017). Selain pada manusia, terdapat beberapa spesies *Plasmodium* yang hidup pada *Rodensia* yang saat ini sudah digunakan dalam berbagai penelitian yaitu *Plasmodium berghei*, *Plasmodium chabaudii*, *Plasmodium yoelii*, dan *Plasmodium vinckei* (Darlina, 2011).

Secara klinis, infeksi *P. falciparum* dapat menyebabkan beberapa keadaan patologis hingga kematian. Di antaranya adalah terjadi demam dengan berbagai pola anemia berat, sekuestrasi, rosetting, hingga komplikasi organ seperti malaria serebral, malaria pada kehamilan, splenomegali, hepatomegali, hipoglikemi, edema paru hingga kematian (Dachlan, 2013; Harijanto, 2009). Ciri klinis yang serupa juga terjadi pada infeksi malaria rodensia. Sekuestrasi adalah karakteristik dari infeksi *P. falciparum* pada eritrosit mampu menempel pada endotel organ vital, yang merupakan upaya parasite malaria untuk menghindar dari sistem imun (Brugat *et al.*, 2014). Mencit strain C57BL/6 yang terinfeksi *P. berghei* ANKA sering digunakan dalam penelitian *eksperimental cerebral malaria* (ECM) karena memiliki kesamaan ciri dengan *human cerebral malaria* (HCM) karena adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada otak (Baptista *et al.*, 2010). Mencit strain BALB/c terinfeksi *P. Berghei* ANKA sekuestrasi skison banyak ditemukan di dalam limpa, paru, jaringan adiposa serta sedikit pada hati sehingga dapat

digunakan untuk memahami sifat sekuestrasi yang dihubungkan dengan keparahan penyakit malaria (Franke-Fayard *et al.*, 2010). Oleh karena itu perlu diketahui jumlah eritrosit terinfeksi yang mengalami sekuestrasi pada mencit BALB/c terinfeksi *P. berghei* ANKA.

Beratnya infeksi malaria sangat tergantung pada imunitas *host* dan aktivitas parasit malaria. Kemampuan imunitas tubuh *host* (manusia) terhadap infeksi malaria sangat kompleks melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik imunitas spesifik maupun non spesifik, imunitas humoral maupun seluler yang muncul secara alami maupun didapat akibat infeksi. Di samping itu, tingginya inflamasi dapat menyebabkan sel sekitar menjadi apoptosis. Apoptosis adalah bentuk kematian sel yang terprogram bertujuan untuk menjaga homeostasis jaringan dan menghilangkan sel yang berpotensi berbahaya. Mekanisme apoptosis dikaitkan dengan adanya aktivasi caspase, salah satunya adalah *caspase-3* yang berfungsi sebagai eksekutor (Green, 2015). Oleh karena itu, perlu diketahui pula derajat kerusakan sel pada suatu organ yang diketahui dari banyaknya sel yang mengalami apoptosis selama infeksi malaria.

Hati merupakan salah satu organ dalam yang terlibat dalam siklus parasit. Saat infeksi malaria berlangsung terjadi perubahan morfologi hati yang diketahui sebagai salah satu keparahan penyakit. Dijumpai adanya sekuestrasi eritrosit di jaringan hati yang terinfeksi parasit malaria dan terdapat beberapa sel yang mengalami apoptosis (Viriyavejakul *et al.*, 2014). Oleh karena itu perlu diteliti jumlah eritrosit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang mengalami sekuestrasi pada endotel hati dan sel yang mengekspresikan caspase 3 pada jaringan hati.

Terdapat kebiasaan unik pada sebagian penduduk Indonesia, yaitu mengonsumsi empedu kambing yang dipercaya dapat mengurangi demam malaria. Hal ini terbukti dengan gejala klinis malaria yang menurun. Namun, masih belum jelas bukti yang mengungkapkan khasiat empedu kambing terhadap patogenesis malaria. Di Indonesia, cukup populer bahwa sebagian masyarakat gemar mengonsumsi empedu hewan sebagai bahan obat, seperti empedu ular kobra, kambing dan ayam. Empedu dikonsumsi dalam keadaan mentah dan ditelan secara utuh. Sebagian masyarakat Jawa mempercayai bahwa dengan mengonsumsi empedu hewan mampu meningkatkan kesuburan dan imunitas (Surdadi, 2012). Secara khusus, empedu kambing (*Capra hircus*) sudah banyak dipercaya bermanfaat untuk penyembuhan beberapa penyakit, seperti: malaria, sebagai suplemen kesehatan, atrofi optik, kebutaan, dan lainnya seperti yang diteliti oleh (Angela, 2017) bahwa bahan empedu kambing tidak memiliki toksisitas akut terhadap tikus wistar yang sehat yaitu tidak adanya kematian di antara tikus yang telah diberi perlakuan dengan dosis tertentu empedu kambing (Angela, 2017). Empedu kambing diketahui mempunyai aktivitas anti malaria terhadap *P. berghei* secara in vivo dan terhadap *P. falciparum* secara in vitro. Secara in vivo, efektifitas dosis (ED50) cairan empedu kambing terhadap infeksi *P. berghei* sebesar 30,198% (Hapsari, 2012) sedangkan secara in vitro konsentrasi *inhibitory concentration* 50 (IC50) terhadap *P. falciparum* sebesar 0,117 µg/ml (Novriandika, 2012).

Berdasarkan temuan kebiasaan masyarakat di atas, serta peristiwa sekuestrasi dan ekspresi *caspase-3* yang dianggap cukup mewakili gambaran klinis patogenesis malaria maka dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian dalam membuktikan

bahwa cairan empedu dapat menurunkan keadaan patologis penyakit malaria. Sehingga perlu dilakukan penelitian eksperimental tentang infeksi *P. berghei* ANKA pada mencit BALB/c yang diberi perlakuan cairan empedu kambing maupun tanpa perlakuan untuk mengetahui penurunan sekuestrasi dan ekspresi *caspase-3*.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

- 1) Apakah terdapat penurunan jumlah sekuestrasi pada mencit BALB/c terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA yang diberi perlakuan cairan empedu kambing?
- 2) Apakah terdapat penurunan ekspresi *caspase-3* pada sel hati mencit BALB/c terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA yang diberi perlakuan cairan empedu kambing?

### **1.3. Tujuan**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis penurunan jumlah eritrosit terinfeksi yang mengalami sekuestrasi dan jumlah sel hati yang mengekspresikan *caspase-3* pada mencit terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dan tanpa perlakuan.

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Untuk menganalisis penurunan jumlah sekuestrasi eritrosit terinfeksi *P.berghei* ANKA pada mencit BALB/c yang diberi perlakuan dengan cairan empedu kambing.
2. Untuk menganalisis penurunan jumlah sel hati yang mengekspresikan *caspase-3* pada sel hati mencit BALB/c terinfeksi *P. berghei* ANKA yang diberi perlakuan dengan cairan empedu kambing.

### **1.4. Manfaat penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat teoritis**

##### **a. Bagi institusi pendidikan**

Memberikan informasi baru tentang pengaruh pemberian cairan empedu kambing terhadap penurunan sekuestrasi dan ekspresi *caspase-3* pada mencit BALB/c terinfeksi *P.berghei* ANKA yang diberi perlakuan cairan empedu kambing dan tanpa perlakuan sehingga dapat dijadikan dasar

untuk membuktikan kegunaan cairan empedu kambing terhadap penyakit malaria.

**b. Bagi penelitian selanjutnya**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan referensi untuk penelitian selanjutnya dalam penggunaan cairan empedu kambing sebagai obat anti malaria.

**1.4.2. Manfaat praktis**

Manfaat praktis dari hasil penelitian ini telah terbukti bahwa cairan empedu kambing memiliki aktivitas antimalarial oleh karena itu empedu kambing tetap dapat digunakan sebagai obat antimalaria secara tradisional.