

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Definisi Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi akut dan kronis yang disebabkan oleh parasit plasmodium yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Spesies plasmodium yang dapat menginfeksi manusia terdiri dari empat genus yaitu *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* dan *P. malariae* (Nicholas, 2007). Empat genus plasmodium ini dapat menyebabkan jenis malaria yang berbeda, yaitu malaria tertiana yang disebabkan oleh *P. vivax* atau *P. ovale*, malaria quartana oleh *P. malariae* serta malaria tropika yang disebabkan oleh *P. falciparum* (Kayser *et al.*, 2005). Jenis *Plasmodium falciparum* dan *vivax* banyak ditemukan di Indonesia (Soedarmo, *et al.*, 2008).

#### B. Epidemiologi dan Transmisi

Malaria merupakan penyakit endemis atau hiperendemis pada daerah tropis dan subtropis. Malaria banyak dijumpai di Meksiko, Amerika Tengah dan Selatan, Afrika Sub-Sahara, Timur Tengah, India, Asia Selatan, Indo-Cina dan pulau-pulau di Pasifik Selatan (Lubis, 2009). Pada tahun 2010 diperkirakan prevalensi malaria di seluruh dunia berkisar 500 juta kasus pertahun dengan kematian lebih dari 1 juta kasus (WHO, 2010).

Malaria di Indonesia tersebar merata dengan angka endemisitas yang berbeda-beda sesuai dengan keadaan geografis dan ketinggian sampai 1800 meter di atas permukaan laut (Lubis, 2009). Prevalensi kejadian malaria pada tahun 2010 berkisar 10,6% dengan angka kematian berkisar 38.000 kasus tiap tahunnya.

Prevalensi tertinggi kejadian malaria terjadi di Papua Barat (33,8%) dan terendah terjadi di Bali (4,6%). Kasus kematian malaria sering disebabkan oleh infeksi *P. falciparum*. Data statistik menunjukkan bahwa 86,4% malaria disebabkan oleh *P. falciparum*, 6,9% oleh *P. vivax* dan 6,7% malaria disebabkan oleh gabungan keduanya (Riskesdas, 2010).

Transmisi malaria terjadi melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi malaria atau lebih jarang terjadi, yaitu melalui inokulasi langsung dari sel darah yang terinfeksi malaria, seperti melalui transfusi darah, penggunaan jarum suntik yang terkontaminasi, penularan dari ibu ke bayi yang dikandungnya dan transplantasi organ (Krause, 2004).

### **C. Siklus Hidup**

Siklus hidup plasmodium memiliki dua hospes yaitu nyamuk *Anopheles* betina dan manusia. Siklus aseksual yang terjadi dalam tubuh manusia disebut *skizogoni* dan siklus seksual yang membentuk sporozoit di dalam nyamuk disebut *sporogoni* (Kayser *et al.*, 2005).

#### **1. Siklus Hidup pada Manusia**

Infeksi malaria pada manusia diawali dengan adanya gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung sporozoit di kelenjar air liurnya. Sporozoit akan masuk ke dalam peredaran darah selama kurang lebih ½ jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel parenkim hati untuk memulai siklus aseksual dengan membentuk skizon hati yang terdiri dari 10.000 sampai 30.000 merozoit hati (Nicholas, 2007). Siklus ini disebut siklus ekso-eritrosit atau skizogoni pra-eritrosit yang berlangsung selama

kurang lebih 2 minggu (Lubis, 2009). Lama fase skizogoni pra-eritrosit ini berbeda untuk setiap spesies plasmodium.

Pada akhir fase skizon praeritrosit, merozoit dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Akan tetapi, sebagian sporozoit *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* membentuk hipnozoit dalam hati sehingga dapat mengakibatkan relaps jangka panjang (Nicholas, 2007).

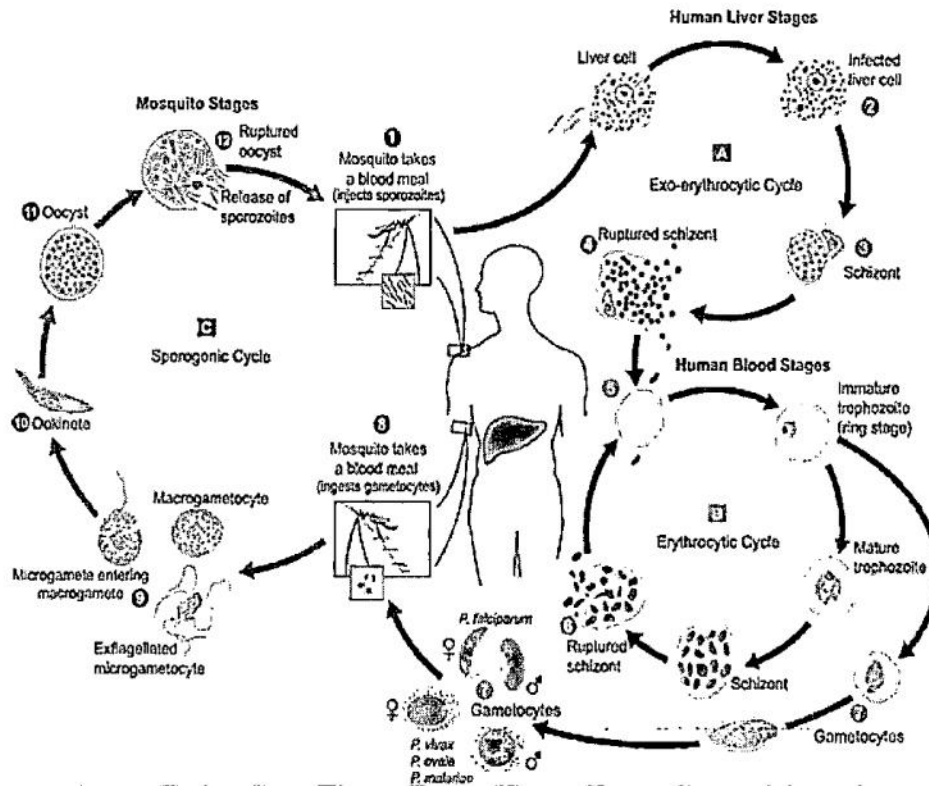
Merozoit akan berkembang menjadi trophozoit sampai skizon di dalam eritrosit. Proses perkembangan ini disebut skizogoni. Selanjutnya sel darah merah yang terinfeksi (skizon) akan pecah dan mengeluarkan merozoit yang akan menginfeksi sel darah merah lainnya (Kayser *et al.*, 2005; Nicholas, 2007). Siklus ini disebut siklus eritrositer (Depkes, 2005). Pada siklus eritrositer akan terjadi kerusakan fungsi sel darah merah dan peningkatan kadar parasit dalam darah sehingga gejala klinis malaria akan muncul pada siklus ini (Nicholas, 2007).

Setelah 2 sampai 3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah akan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina) (Lubis, 2009).

## **2. Siklus Hidup pada Nyamuk *Anopheles* Betina**

Siklus hidup seksual selanjutnya akan terjadi di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Jika nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet yang dapat menembus lapisan epitel dan membran basal dinding lambung

nyamuk. Selanjutnya ookinet berubah menjadi ookista, lalu menjadi sporozoit dan bermigrasi ke kelenjar air liur nyamuk. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia (Lubis, 2009).



Gambar 1. Siklus hidup Plasmodium (CDC, 2010)

#### D. Respon Imunitas

Imunitas terhadap malaria sangat kompleks karena melibatkan seluruh komponen sistem imunitas baik imunitas alamiah, spesifik, humoral maupun seluler. Parasit malaria yang masuk ke dalam darah akan segera dihadapi oleh sistem imunitas tubuh yang mula-mula oleh respon imun alamiah selanjutnya respon imun spesifik. Respon imun alamiah merupakan efektor pertama dalam memberikan perlawanan terhadap infeksi (Wellem&Miller, 2003).

Respon imunitas terhadap infeksi plasmodium terjadi melalui pengaktifkan pertahanan imun non-spesifik yang melibatkan limpa dan hati untuk memfilter atau membersihkan parasit dan sel darah merah yang terinfeksi. Peran pertahanan imun non-spesifik ialah menghentikan infeksi. Sel darah merah yang mengalami penyaringan di limpa menyebabkan skizon pecah dan melepaskan parasit ke peredaran darah. Lepasnya parasit dari skizon akan mengaktifkan makrofag dan sitokin proinflamatori yang menyebabkan munculnya demam dan gejala klinis malaria seperti demam, anemia dan *blackwater fever* (Lubis, 2009).

Respons imun seluler dari infeksi malaria berperan pada stadium pre-eritrositik dan eritrositik. Sel T yang merupakan bagian dari sistem imunitas seluler spesifik juga berperan dalam mengatasi infeksi malaria di fase awal. Sel T CD4+ dan CD8+ merupakan subpopulasi sel T yang utama. Sel T CD4+ berperan penting dalam melawan stadium aseksual malaria baik pada tikus maupun manusia, sedangkan sel T CD8+ lebih berperan penting pada stadium pre-eritrositik dan berperan pada malaria berat, hal ini karena sel T CD8+ dapat meningkatkan sistem imunitas pada malaria akut dan memodulasi respons inflamasi. Sel T CD4+ berespons terhadap antigen malaria secara *in vitro* dengan mensekresi dan proliferasi dari berbagai sitokin (Blomberg&Perlmann, 2002).

Sporozoit yang masuk ke dalam darah segera dihadapi sistem imunitas tubuh, mula-mula oleh respons imun alamiah dan selanjutnya oleh respons imun spesifik. Sistem imunitas alamiah yang berperan diantaranya makrofag dan monosit, leukosit polimorfonuklear (PMN atau Neutrofil), sitokin, komplemen, limfa dan sel *natural killer* (NK) (Nugroho, 2000).

Makrofag merupakan sel efektor penting dalam perlindungan terhadap malaria dengan cara fagositosis langsung terhadap plasmodium dan mensekresi sitokin untuk mengaktifkan makrofag lainnya, mensekresi interleukin (IL)-12 untuk merangsang sel NK menghasilkan Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan sebagai sel penyaji antigen kepada limfosit T. Kemampuan fagositosis dan spesifisitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan sel limfosit *T-helper* (Th). Sitokin-sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, dan IL-12 berperan aktif menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), maupun sitotoksik dan berfungsi mengaktifkan sistem imunitas lainnya.

Interleukin-12 adalah mediator utama dari sistem imunitas alamiah terhadap mikroba intraseluler, dan merupakan *key inducer* dari imunitas seluler yang merupakan respons imun didapat terhadap mikroba tersebut. Interleukin-12 pada awalnya merupakan aktivator dari sel NK, tetapi lebih utama menstimulasi produksi IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh sel NK dan sel T yang dapat meningkatkan fungsi fagositosis dari makrofag untuk menyingkirkan mikroba (Abbas&Lichtman, 2003)

## **E. Diagnosis**

### **1. Manifestasi Klinis**

Diagnosis malaria dapat ditegakkan dengan melihat gejala dan tanda klinis seperti riwayat demam tinggi, disertai gejala trias yaitu demam, splenomegali dan anemia. Selain itu, gejala klinis dapat berupa demam paroksismal yang ditandai dengan demam tinggi, menggigil, berkeringat dan sakit kepala, myalgia, sakit punggung, muntah, diare, pucat dan ikterus. Pada anak usia kurang dari 2 bulan gejala dapat disertai

splenomegali, hepatomegali, anemia dan trombositopenia. Gejala klinis timbul sekitar 7 sampai 35 hari setelah infeksi dan variasi gejalanya dipengaruhi oleh jenis plasmodium dan status imun pasien (Lubis, 2009).

## 2. Pemeriksaan Laboratorium

Selain melihat gejala klinis, diagnosis malaria dapat ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium. Metode yang baik untuk diagnosis malaria adalah pemeriksaan apusan darah tepi tebal dan tipis dengan pengecatan Giemsa (Soedarmo *et al.*, 2008). Pemeriksaan ini dapat menentukan ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif), spesies dan stadium plasmodium serta kepadatan parasit. Pemeriksaan mikroskopis ini memiliki sensitivitas 85% sampai 95% dan spesifisitas 95% sampai 100% bila dibandingkan dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (Nicholas, 2007). Kelemahan pemeriksaan darah tepi ini, yaitu memerlukan waktu yang lama dan memerlukan pemeriksa yang berpengalaman, sehingga sulit diterapkan di lapangan (Soedarmo *et al.*, 2008). Pemeriksaan analisis antigen menggunakan *fluorescence* dan tes dipstik memang memerlukan waktu yang cepat namun harga pemeriksaan mahal (Nicholas, 2007).

### F. *Phyllanthus niruri*

*Phyllanthus niruri* dikenal dengan istilah meniran di Indonesia. *Phyllanthus niruri* mempunyai komponen aktif metabolit sekunder seperti flavonoid, lignan, isolignan, dan alkaloid. Flavonoid bersifat imunomodulator yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh terhadap serangan virus, bakteri atau mikroba lainnya. Selain itu, flavonoid terbukti memiliki aktivitas antiparasit

terhadap malaria, trypanosoma dan leishmania (Kim *et al.*, 2004, Monbrison *et al.*, 2006, Tasdemir *et al.*, 2006).

Ekstrak *P. niruri* dapat meningkatkan aktivitas dan fungsi komponen sistem imun baik imunitas humoral maupun selular. Berdasarkan penelitian uji pra-klinis untuk menguji aktivitas meniran yang dilakukan terhadap tikus dan mencit diperoleh hasil bahwa ekstrak *P. niruri* dapat memodulasi sistem imun melalui proliferasi dan aktivasi limfosit T dan B, sekresi beberapa sitokin spesifik seperti IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan beberapa interleukin, aktivasi sistem komplemen, aktivasi sel fagositik seperti makrofag, serta monosit (Tjandrawinata *et al.*, 2005)

#### G. Plasmodium berghei

Taksonomi *P. berghei* adalah sebagai berikut :

Kingdom= Protista
Phylum = Apicomplexa
Class= Aconoidasida
Order = Haemosporida
Family = Plasmodiidae
Genus= Plasmodium
Species= P. Berghei

Plasmodium yang menginfeksi tikus terdiri dari empat genus yaitu *P. berghei*, *P. yoelli*, *P. chabaudi*, dan *P. vinckei* (Ishih *et al.*, 2006). *Plasmodium berghei* merupakan jenis spesies plasmodium penyebab malaria pada tikus dan ditransmisikan oleh nyamuk *Anopheles durenii* yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas tertinggi dibandingkan jenis lainnya. Jenis *Plasmodium berghei* sering digunakan oleh para peneliti untuk penelitian dan studi dalam mengeradikasi malaria di manusia. Hal ini dikarenakan *P. berghei* mudah dimanipulasi dalam laboratorium, memiliki kesamaan pola infeksi dan siklus hidup dengan



*Plasmodium falciparum* penyebab malaria di manusia serta *P. berghei* tidak dapat menginfeksi manusia sehingga aman digunakan untuk penelitian dan observasi. *P. berghei* juga memiliki kesamaan pola genetik dengan *Plasmodium falciparum*, sehingga studi resistensi dan efektivitas obat antimalaria dapat diujikan secara *in vivo* menggunakan *P. berghei*.

### 1. Siklus hidup *P. berghei*

#### a. Fase perkembangan sporozoit dan pre-eritrosit.

Dimulai ketika nyamuk yang telah terinfeksi plasmodium menggigit *host* (rodensia) dan menginokulasikan haploid sporozoit ke dalam aliran darah. Sporozoit akan menuju sel-sel hati saat masuk tubuh hospes. Di dalam sel hati, sporozoit akan matang membentuk skizon kemudian pecah dan mengeluarkan merozoit.

#### b. Fase perkembangan eritrosit.

Merozoit-yang berasal dari skizon hepar akan menginvasi sel darah merah dan mengalami perkembangan skizogoni yaitu pembentukan trofozoit. Sebagian trofozoit akan mengalami pematangan membentuk skizon yang kemudian pecah dan mengeluarkan merozoit. Merozoit dapat menginfeksi eritrosit lain. Trofozoit lainnya akan mengalami gametositik membentuk makrogametosit dan mikrogametosit.

#### c. Fase fertilisasi dan perkembangan zigot di dalam tubuh nyamuk.

Gametosit yang dilepaskan dari sel darah merah akan dihisap oleh nyamuk *A. dureni*. Fertilisasi antara gametosit jantan dan betina terjadi di dalam *midgut* nyamuk untuk membentuk ookinet.

#### d. Fase ookista dan sporozoit

Ookista yang matur dan motil akan menginvasi sel epitelium dan berdiam diantara dasar membran sel lamina basal dinding *midgut* nyamuk (Wulandari, 2010).

### H. Echinacea

Taksonomi Echinacea adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae Ordo: Asterales Famili: Asteraceae Subfamili: Asteroideae Tribe: Heliantheae Genus: <i>Echinacea</i>
--

*Echinacea* merupakan akar dan bunga yang sering digunakan oleh bangsa Eropa untuk mengobati penyakit infeksi. Jenis *E. purpura* memiliki efek paling poten terhadap kesehatan dibandingkan jenis *E. angustifolia* dan *E. pallida*.

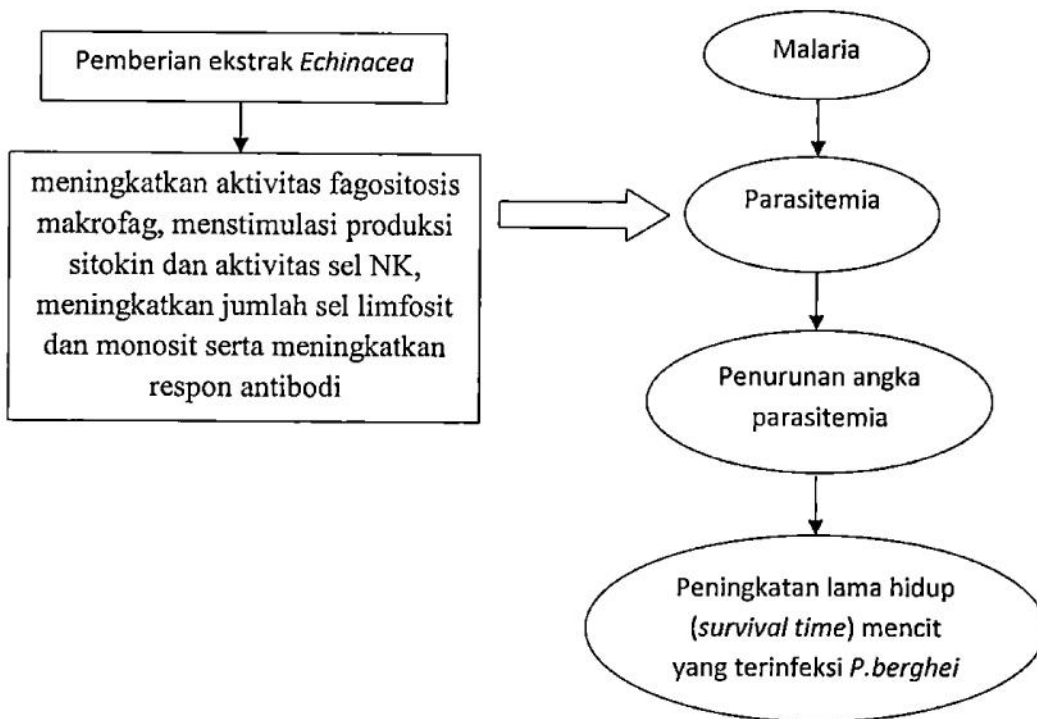
#### 1. Efek farmakologis

Komponen kimia yang terdapat pada *Echinacea sp* meliputi karbohidrat: polisakarida (*arabinogalaktan, xyloglycan, echinacin*), inulin; glikosida: asam kafeat dan derivatnya (*chichoric acid, echinacoside, chlorogenic acid*), *cynarin*; *alkaloids: isotussilagine, tussilagine; alkylamides* (alkamides) seperti *echinacein; polyacetylenes; germacrene sesquiterpene* alkohol; komponen lain: *glikoprotein, flavonoids, resin*, asam lemak, minyak esensial, *phytosterol* dan mineral. Derivat asam kafeat,

*cynarin*, polisakarida, dan glikoprotein bersifat polar sedangkan *alkylamides* dan *polyacetylenes* bersifat lipofilik.

Studi terdahulu membuktikan manfaat *Echinacea* untuk pengobatan influenza atau infeksi virus. Studi *in vivo* membuktikan bahwa *Echinacea* dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag, menstimulasi produksi sitokin dan aktivitas sel NK, meningkatkan jumlah sel limfosit dan monosit serta meningkatkan respon antibodi (Nahas, 2011). Efek imunostimulator dari *Echinacea* dikarenakan adanya zat *alkylamides* yang dapat berikatan pada reseptor *cannabinoid* dan menstimulasi transkripsi *Tumour Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) secara signifikan yang berefek pada peningkatan aktivitas sel-sel imunitas. Peningkatan makrofag dapat dihitung kuantitasnya berdasarkan jumlah TNF- $\alpha$ , interleukin (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 dan *nitric oxide* (NO) yang distimulasi oleh *Echinacea*. Kandungan polisakarida pada *Echinacea* menstimulasi produksi makrofag, pada hewan uji yang dibuat *immunocompromised*, polisakarida ini melindungi dari infeksi jamur dan bakteri (Rininger, 2000).

## I. Kerangka Konsep



➡ : Memiliki aktivitas menghambat

## J. Hipotesis

H<sub>0</sub> : Pemberian *Echinacea* tidak efektif menurunkan angka parasitemia dan tidak efektif meningkatkan lama hidup (*survival time*) mencit yang diinfeksi *P. berghei*.

H<sub>1</sub> : Pemberian *Echinacea* efektif menurunkan angka parasitemia dan efektif meningkatkan lama hidup (*survival time*) mencit yang diinfeksi *P. berghei*.