

## BAB II

### LANDASAN TEORI

#### A. Malaria

##### 1. Definisi

Malaria adalah penyakit akut dan kronik yang disebabkan oleh protozoa *intracellular* obligat dari genus *Plasmodium*. Malaria menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual plasmodium di dalam darah. Infeksi malaria memberikan gejala demam, menggigil, anemia, dan splenomegali. Infeksi malaria dapat berlangsung tanpa ataupun dengan komplikasi yang biasa disebut malaria berat. Infeksi malaria ditularkan lewat gigitan nyamuk *Anopheles* betina (Harijanto, 2006).

##### 2. Etiologi malaria

Secara parasitologi dikenal 4 genus plasmodium yang menyebabkan malaria di manusia yaitu (Markell, *et al.*, 2006) :

- a. Malaria tertiana disebabkan oleh *Plasmodium vivax*.
- b. Malaria subtertiana/tropika disebabkan oleh *Plasmodium falcifarum*.
- c. Malaria kuartana disebabkan oleh *Plasmodium malariae*.
- d. Malaria ovale disebabkan *Plasmodium ovale*.

##### 3. Epidemiologi malaria

Malaria menyebar belahan bumi utara pada 49°-64° LU (Amerika Utara, Eropa, dan Asia) serta belahan bumi selatan mulai 32° LS dengan

ketinggian 2859-4000 meter dari permukaan air laut (Sutanto, *et al.*, 2008). Daerah yang bebas malaria seperti Pasifik Tengah dan Selatan terjadi karena siklus hidup malaria tidak dapat berlangsung dalam tubuh nyamuk *anopheles* akibat dari iklim yang tidak sesuai. Persebaran infeksi malaria di Indonesia cukup rata, di Jawa-Bali terdapat 39 daerah endemik malaria dan di luar Jawa terdapat 70 daerah endemik lain yang sebagian besar berada di Indonesia Timur.

Kedaaan malaria di daerah endemik tidak sama. Derajat endemisitas dapat diukur dengan berbagai cara, seperti angka limpa (*spleen rate*), angka parasit dan angka sporozoit. Angka limpa adalah presentase pembesaran limpa yang diukur dengan cara Hackett dan Schuffner, yang biasanya ditemukan pada anak usia 2-9 tahun. Daerah *Hipoendemic* adalah daerah yang angka limpa atau angka parasitnya antara 0-10%, *Mesoendemic* 10-50%, *Hyperendemic* 50-75% dengan angka limpa orang dewasa yang tinggi, serta *holoendemic* mempunyai angka limpa dan angka parasit >75% dengan angka limpa pada orang dewasa rendah, dan angka parasit di masyarakat tinggi selama satu tahun terakhir (Cook, 1996).

#### 4. Morfologi dan siklus hidup malaria

Daur hidup keempat spesies *Plasmodium* pada manusia umumnya sama. Proses tersebut terdiri atas fase seksual eksogen (*sporogoni*) dalam badan nyamuk *Anopheles* dan fase aseksual (*skizogoni*) dalam badan *hospes* vertebrata. *Anopheles* betina merupakan vektor malaria. Apabila vektor menghisap darah sporozoit yang terdapat dalam kelenjar ludah nyamuk

akan dimasukkan melalui luka tusuk. Dalam 1 jam, bentuk infeksi ini terbawa oleh darah menuju hati, kemudian masuk ke dalam sel parenkim hati dan memulai perkembangan siklus *pre-eritrositik* atau *ekso-eritrositik* primer. *Sporozoit* akan membulat dan mulai membelah dengan cepat. Hasil *Skizogoni* tersebut adalah *merozoit eksoritrositik* dalam jumlah besar. Setelah meninggalkan hati, merozit akan melakukan invasi ke dalam sel darah merah, untuk mulai dengan siklus *eritrositik*. Telah dilaporkan bahwa pada *P.vivax* dan *P.ovale* dapat terjadi *skizogoni* sekunder atau *dormant* yang berasal dari organisme yang beristirahat dalam hati untuk jangka waktu yang lama. Stadium *dormant* (istirahat) disebut *hipnozoit*. *Skizogoni* tersebut tidak terjadi pada *P.falcifarum*.

Eritrosit terinfeksi dan retikulosit terinfeksi, parasit akan berkembang dan mencerna hemoglobin. Dalam eritrosit, trophozoit muda (*merozoit* bervakuol), berbentuk cincin, ameboid dan berinti satu. Inti mulai membelah, *trofozoit* akan disebut *skizon*. *Skizon* matang berisi *merozoit* yang akan dikeluarkan ke peredaran darah.

Pada tiga spesies Plasmodium bentuk seksual dan askesual beredar dalam peredaran darah. Pada Infeksi *P.falcifarum*, ketika parasitnya berkembang, membran eritrosit menjadi lengket dan cenderung untuk melekat pada lapisan endothel dari kapiler organ-organ internal. Bentuk cincin dan gametosit yang biasanya tampak pada peredaran darah tepi.

Gametosit pada darah tertelan nyamuk anopheles betina ketika menghisap darah. gametosit akan menjadi matang dan tumbuh sebagai



pembuluh darah. Hal tersebut akan mudah kembali seperti semula pada orang-orang yang sembuh. Imunitas humoral muncul sebagai patogenesis dari demam dan infeksi yang terjadi. Pada patofisiologi malaria terjadi hal-hal berikut:

a. Toksisitas sitokinin

Parasit malaria atau plasmodium dapat merangsang pertumbuhan sitokin akibat dari toksik parasit yang dibawa oleh plasmodium tersebut. Makrofag dan monosit yang terdapat di endothelium merangsang pembentukan  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1$ , dan  $IL-6$  untuk menurunkan inflamasi yang ada akibat dari infeksi plasmodium. Hal tersebut yang menyebabkan terjadinya gejala paroksimal seperti demam, ekstremitas dingin, berkeringat, dan vasodilatasi pembuluh darah (Cook, 1996).

b. Sekuestrasi

Proses dimana eritrosit mengandung bentuk matur dari plasmodium yang mulai mengalami perlekatan pada dinding endothelium pembuluh darah sehingga tidak beredar pada sirkulasi darah. Sekuestrasi terjadi pada organ-organ vital seperti otak, hepar, jantung, ginjal, usus dan yang terakhir di kulit (Cook, 1996).

c. Sitoadherensi

Perlekatan antara stadium matur dan permukaan endotel vaskuler dengan cara *adhesive* di permukaan knob eritrosit parasit

d. *Rosetting*

Berkelompoknya eritrosit parasit matur yang diselubungi 10 atau lebih eritrosit yang non-parasit. Plasmodium dapat melakukan *sitoadheresi* bersamaan dengan *rossetting* yang menyebabkan obstruksi aliran darah lokal.

6. Patogenesis dan Gejala Klinis malaria

Patogenesis malaria dipengaruhi oleh faktor parasit dan faktor pejamu (*host*). Faktor parasit antara lain adalah intensitas transmisi, densitas parasit, dan virulensi parasit. Faktor pejamu tingkat endemisitas yang tinggi, genetik, usia, status nutrisi, dan status imunologi. Parasit dalam eritrosit (EP) secara garis besar mengalami 2 stadium yaitu: stadium cincin pada 24 jam pertama, stadium matur pada 24 jam kedua. Permukaan EP stadium cincin akan menampilkan *antigen RESA (Ring-erythrocyte surface antigen)* yang menghilang setelah parasit masuk stadium matur. Selanjutnya EP akan tersebut mengalami *merogoni*, akan dilepaskan toksin malaria berupa *GPI* yaitu *glikosilfatidilinositol* yang merangsang pelepasan  $TNF-\alpha$  dan interleukin-1 (IL-1) dari makrofag yang banyak dihasilkan oleh lien sebagai lini utama pertahanan mekanisme tubuh.

Manifestasi klinis malaria tergantung pada imunitas penderita, tingginya transmisi infeksi malaria sedangkan berat ringannya malaria dipengaruhi oleh infeksi plasmodium, usia, genetik, keadaan kesehatan dan nutrisi. Gejala klinis yang muncul antara lain demam periodik, anemia dan splenomegali (Hariyanto, 2006)

Demam mulai muncul bersamaan dengan pecahnya *skizon* darah mengeluarkan berbagai antigen, yang merangsang sitokin untuk mengeluarkan TNF- $\alpha$  sehingga menyebabkan demam. Proses *skizogeni* ke empat plasmodium berbeda, *P.falcifarum* 36 – 48 jam, *P.vivax/ovale* 48 jam, sedangkan pada *P.malariae* 72 jam.

Anemia terjadi karena pecahnya eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *P.falcifarum* menginfeksi semua eritrosit sehingga dapat terjadi anemia akut maupun kronik. *P.vivax* dan *ovale* hanya menginfeksi eritrosit muda, sedang *P.malariae* menginfeksi eritrosit tua sehingga anemia yang terjadi biasanya ketika tingkat keparahan penyakitnya meningkat.

Splenomegali terjadi akibat dari penghancuran eritrosit yang terinfeksi oleh limfosit dan makrofag yang dihasilkan lien. Lien bekerja keras sehingga menyebabkan pembesaran pada lien. (Depkes, 2003). Pada keadaan akut limpa akan membesar dan menegang, terasa nyeri di kuadran kiri atas dan konsistensi lunak ketika di palpasi. Lien akan berwarna hitam karena penimbunan eritrosit yang mengandung parasit dalam kapiler sinusoid. Eritrosit yang tampak normal didapatkan parasit dan butir hemozoit tampak di histiosit pulpa dan epitel sinusoid. Terjadi hiperplasi, sinus melebar, *thrombus* dalam kapiler dan fokus nekrosis terjadi di pulpa. Pada keadaan yang sudah menahun, lien akan terasa keras (Sutanto, *et al*

## 7. Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria dapat ditegakkan lewat anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium. Pada anamnesis didapatkan keluhan utama berupa demam, menggigil, berkeringat, dapat disertai dengan mual, muntah, diare serta badan terasa pegal-pegal. Terdapat riwayat tinggal di daerah endemis 1 sampai 4 minggu, mendapat transfusi darah, mengkonsumsi obat malaria 1 bulan terakhir serta adanya riwayat malaria pada masa lalu.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan demam  $>37,5^{\circ}$  C, hepatomegali ataupun splenomegali, dan konjungtiva pucat karena anemia. Pada pemeriksaan laboratorium pada hapusan darah tepi terdapat merozoit dalam eritrosit, dengan metode semikuantitatif yaitu: (+) ditemukan 1–10 parasit per 100 lapangan pandang, (++) ditemukan 11–100 parasit per 100 lapangan pandang, (+++) terdapat 1–10 parasit per lapangan pandang, (++++ terdapat  $>10$  parasit per 1 lapangan. Pemeriksaan tes diagnostik cepat dapat digunakan dengan prinsip kerja mengandalkan antigen malaria dalam tubuh.

Diagnosis berdasarkan pada pemeriksaan sediaan darah dengan pengecatan giemsa (preparat darah tebal dan tipis), teknik *quantitative buffy coat (QBC)*, *Dip stick test (ICT Malaria Pf, OptiMAL, ICT malaria Pf/Pv)*, *imunoserologi (indirect fluorescent antibody test/IFAT, enzyme linked immunosorbent assay/ELISA)* dan *polymerase chain reaction (PCR)*

## 8. Pengobatan Malaria

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium di tubuh manusia sehingga dapat memutus rantai penularan malaria. Obat antimalaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong, karena bersifat mengiritasi lambung. Panduan pengobatan malaria:

- a. Kombinasi 4 mg/kgbb *artesunat* + 10 mg/kgbb *amodiakuin* basa  
→ dosis tunggal selama 3 hari.
- b. 4 tablet *artesunat* 50mg + 4 tablet *amodiakuin* 50mg yang terdiri dari 3 blister, setiap hari 1 blister.
- c. 0,75 mg/kgbb *primakuin* peroral, dengan kontra indikasi pada ibu hamil, bayi < 1 tahun, dan penderita defisiensi G6-PD.
- d. Kombinasi 2-4 mg/kgbb *Hyhifroartemisin*, 16-32 mg/kgbb *piperaquin* dan 0,75 mg/kgbb *primaquin*.
- e. Pemberian *Primakuin* selama 14 hari dengan dosis 0,25mg/kgbb untuk infeksi *Plasmodium vivax* dan *ovale*.

## 9. Pencegahan

Pencegahan malaria dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a. Pencegahan dari gigitan nyamuk dengan *long lasting insecticida treated net (ITN)*.
- b. Pencegahan dengan membunuh jentik di sarang-sarang nyamuk dengan larvasida.

- c. Pencegahan dengan menyemprotkan dinding rumah atau tenda dengan dengan insektisida (contoh: Etofenprox, lamda-sihalotrine).
- d. Meminum obat profilaksis seperti doksisisiklin 100mg/hari (Depkes, 2003).

#### 10. Kloroquin

Kloroquin merupakan obat dengan senyawa 4-aminokuinolin yang memiliki aktivitas skizontisidal cepat terhadap semua infeksi *P. Malariae*, *P. Ovale*, *P. falciparum* dan *P. vivax*. Kloroquin memiliki aktivitas gametositosidal terhadap *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan gametosit imatur pada *P. falciparum*, tetapi kloroquin tidak aktif terhadap bentuk intrahepatik, sehingga perlu ditambahkan obat seperti primaquin untuk mengobati efek radikal dari *P. vivax* dan *P. ovale* (Khanna, 2008).

Kloroquin diformulasikan sebagai garam fosfat untuk penggunaan oral dan sebagai hidroklorid untuk penggunaan parenteral. Obat ini diabsorpsi cepat dan hampir lengkap di saluran cerna, mencapai konsentrasi plasma (50-65% berikatan dengan protein) dalam waktu 3 jam, kemudian secara cepat didistribusikan ke jaringan tubuh. Kloroquin berkumpul di jaringan maka volume distribusi obat ini sangat besar yaitu  $\pm 13.000$  L. Pada jaringan tersebut, kloroquin dilepaskan dan dimetabolisme secara perlahan. Obat ini akan dieksresikan dalam urin dengan waktu paruh 3-5

Pada kelangsungan hidupnya, plasmodium memperoleh zat makanan dengan mencerna hemoglobin dan vakuola makanan yang bersifat asam. Hemogloboin yang dicerna akan menghasilkan asam amino yang menjadi nutrisi bagi parasit, dan juga menghasilkan zat toksin yang disebut *ferryprotoporphyrin* (FP IX). Klorokuin yang mengandung cincin quinolin membentuk kompleks dengan FP IX dalam vakuola. Kompleks obat-FP IX tersebut sangat toksik dan tidak dapat bergabung membentuk pigmen. Toksin kompleks obat-FP IX akan meracuni vakuola sehingga akan menghambat ambilan makanan sehingga parasit akan mati kelaparan. Kompleks klorokuin-FP IX juga akan mengganggu permeabilitas membran parasit dan pompa proton membran. Mekanisme kerja lain dari klorokuin adalah dengan berinterkelasi dengan DNA parasit. Klorokuin juga bersifat basa lemah, sehingga masuknya klorokuin ke dalam vakuola makanan plasmodium yang bersifat asam akan meningkatkan pH organel tersebut. Perubahan pH ini akan menghambat aktivitas aspartase dan cycteinase protease yang terdapat di dalam vakuola makanan sehingga metabolisme plasmodium akan terganggu (Syamsudin, 2005).

## B. Echinacea

Echinacea merupakan tanaman herbal yang tumbuh subur di Amerika Utara yang bunganya berbentuk "cone" dan berwarna keunguan. Semua bagian dari echinacea bermanfaat, bagian akarnya mempunyai efek *immunomodulator* lebih tinggi dari yang lain. Masyarakat Amerika serta

Eropa banyak menggunakan tanaman ini sebagai obat herbal untuk mengobati berbagai penyakit antara lain: demam, batuk, ISPA, faringitis, infeksi jamur, herpes, psoriasis, luka terbuka serta beberapa infeksi ringan. *Echinacea* mempunyai efek untuk meningkatkan imunitas non spesifik tubuh, menyebabkan imunitas kita lebih potensial dalam menyerang antigen asing yang masuk ke tubuh kita. *Echinacea* dapat meningkatkan kemampuan untuk memfagositosis, meningkatkan sel darah putih serta aktivitas limfosit untuk mempertahankan tubuh dari infeksi luar. Efek ekstrak *echinacea* secara rinci antara lain: meningkatkan jumlah serta aktivitas sel imun, termasuk *anti-tumor cell*, menstimulasi pengaktifan T-sel, menstimulasi pertumbuhan epitel pada luka, menurunkan inflamasi pada arthritis serta menurunkan inflamasi ringan, sedikit bersifat *bakteriosid*, *anti-fungal* serta *anti-viral* (Leigh, 2001).

Kandungan aktif dari *echinacea* antara lain: *cichroid acid*, *alkalamide*, serta *polysacarida*. Kandungan aktif tersebut dapat meningkatkan kemampuan fagositosis *makrofag*, meningkatkan *TNF- $\alpha$* , dan pelepasan nitrit oxide yang dirangsang *lipopolisakarida* (Stimpel, 1984). 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 alcohol*, 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 (Miller, 2004).

Penelitian untuk mencari komponen aktif *echinacea* telah dilakukan sejak lama, tetapi hasilnya masih belum pasti. Beberapa komponen seperti *alkylamides*, *polysaccharide* dan *glikoprotein* memegang peranan sebagai "active principle". Saat ini perhatian ditujukan pada 4 komponen sebagai bahan aktif; yaitu derivat asam kafeat, *alkylamides*, *polysaccharide* dan *glikoprotein* (Šestáková & Turek, 2004).

*Alkylamides* sendiri dilaporkan dapat mencegah produksi 5-*lypoxigenase* dan *cyclooxygenase*. Kedua enzim tersebut berguna dalam pembentukan prostaglandin. Selain itu, *echinacea* dilaporkan juga meningkatkan angka *Natural-Killer cell* pada tikus yang mengalami leukemia, sehingga *echinacea* mempunyai potensi untuk mengurangi tumor serta infeksi virus (Miller, 2005).

### C. *Plasmodium berghei*

E. *Plasmodium berghei* adalah salah satu dari jenis parasit malaria yang lebih sering menginfeksi mamalia daripada manusia. *Plasmodium berghei* sering menginfeksi tikus afrika dan mulai dijadikan analog dalam penelitian tentang malaria sejak tahun 1977. Penggunaan *Plasmodium berghei* dikarenakan kemampuannya perkembangan *in-vitro*, perkembangbiakan yang cepat serta perbedaan yang cukup jelas di antara *life cycle* nya (Leids

Universitair Medisch Centrum, 2008). Parasit hewan pengerat yang secara tidak langsung berhubungan dengan praktik ke manusia atau hewan domestik. Kepentingan parasit malaria hewan pengerat adalah bahwa mereka merupakan model praktis untuk studi eksperimental malaria mamalia. Parasit ini telah terbukti menjadi analog dengan malaria manusia dan primata lain dalam aspek-aspek penting sebagian besar struktur, fisiologi dan siklus hidup (Carter and Diggs, 1977).

#### D. Immunologi Malaria

Infeksi malaria bermula dari masuknya sporozoit ke tubuh manusia. Imunitas non-spesifik mengambil peran awal kemudian berlangsung imunitas spesifik, yaitu :

##### a. Imunitas non-spesifik

Makrofag merupakan sel efektor penting dalam perlindungan terhadap malaria dengan cara memfagositosis secara langsung terhadap plasmodium, dan mensekresi sitokin guna mengaktifkan makrofag lainnya. Sitokin yang disekresi Interleukin (IL)-12 untuk merangsang *sel natural killer (sel NK)* menghasilkan *Interferon- $\gamma$  (INF-  $\gamma$ )* dan sebagai sel penyaji antigen kepada *limfosit T* (Abbas et all, 2007). Sitokin yang dihasilkan dapat berperan untuk membunuh parasit.

##### b. Imunitas spesifik

Respon imunitas spesifik dilakukan oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral. Peran sel limfosit dalam

melawan infeksi malaria adalah sebagai pengatur yang dilakukan T *helper* meliputi produksi antibodi dan mengaktifkan fungsi fagositosis. Peran yang dilakukan langsung untuk fagositosis dilakukan oleh T sitotoksik. Antibodi yang dihasilkan akan meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag (Abbas et al., 2007). Sel T sebagai pengatur mengaktifkan sel T sitotoksik, makrofag, fagosit lain melalui subset Th-1. Subset Th-1 lewat sekresi interferon dan tumor *nekrosis faktor* akan mengaktifkan imunitas seluler yang dilakukan oleh makrofag, monosit dan leukosit. Fagosit-fagosit ini akan menghasilkan radikal bebas seperti *nitrit oxide (NO)*, *hydrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)*, *O<sub>2</sub> singlet* dan *OH* yang akan menghambat pertumbuhan dan degenerasi parasit melalui *stress oksidan* (Nugroho, 2000).

#### E. Histologi Lien

Lien adalah organ terbesar di tubuh. Terletak di antara fundus lambung dan diafragma, di kuadran kiri atas rongga perut. Bentuknya agak memanjang, tidak teratur, dengan berat sekitar 150 gram. Ia dibungkus peritoneum dan berhubungan dengan lambung, diafragma dan ginjal kiri oleh lipatan peritoneum yang disebut *ligament gastrolineal*, *frenikolineal*, dan *lienorenal*. Limpa berfungsi sebagai penyaring rumit yang disisipkan dalam peredaran untuk membersihkan darah dari zat renik dan sel – sel darah yang tua. Lien juga terlibat dalam pertahanan imun terhadap antigen yang terbawa darah (Bloom and Fawcett 2002).

Lien mempunyai banyak sel fagositotik yang erat berhubungan dengan darah, sehingga lien menjadi pertahanan penting terhadap microorganism yang berhasil memasuki peredaran darah. Organ ini juga menjadi tempat penghancuran eritrosit tua. (Junqueira and Carneiro, 2007).

Lien merupakan simpai jaringan ikat, yang menjulurkan trabekula yang membagi menjadi parenkim, atau pulpa lien menjadi kompartemen yang tidak utuh mengelilingi lien. Pada hilus permukaan medial lien, simpai menjulurkan sejumlah trabekula yang membawa saraf dan arteri kedalam pulpa lien. Vena-vena yang berasal dari parenkim dan pembuluh limfe yang datang dari trabekula, keluar melalui hilus. Pulpa Lien tidak mempunyai pembuluh limfe.

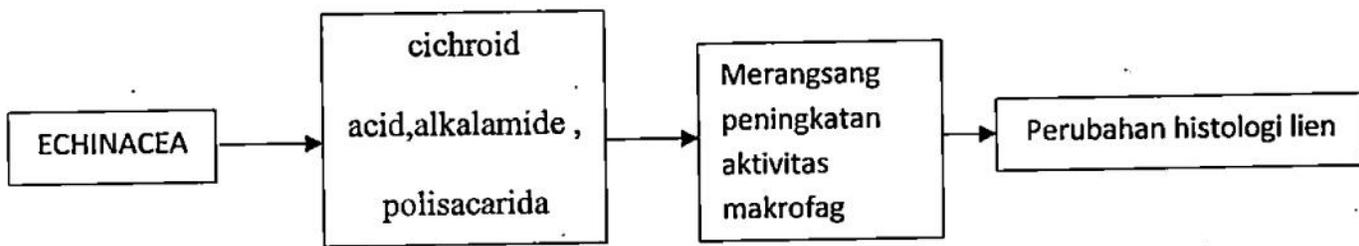
Pada manusia, jaringan ikat simpai dan trabekula mengandung sedikit sekali otot polos. Lien terdiri dari anyaman jaringan retikuler yang mengandung limfosit, makrofag, dan APC.

Pada permukaan irisan limpa yang tidak terfiksasi, terlihat bintik-bintik putih di dalam parenkim. Bintik ini adalah modul lymphoid dan merupakan pulpa putih yang terlihat berada di dalam pulpa merah, yaitu jaringan gelap yang dipenuhi darah. Pulpa putih terdiri atas jaringan limfoid yang mengelilingi arteri sentralis dan nodulimfoid yang menempel pada selubung. Kebanyakan sel-sel limfoid yang mengelilingi arteri sentralis adalah limfosit T, sementara nodul limfoid terdiri atas limfosit B. Pulpa merah mengandung korda limpa sinusoid yang terdiri dari anyaman longgar

sel-sel reticular. Korda limpa mengandung makrofag, limfosit B dan T, sel plasma serta banyak sel darah.

Pada infeksi malaria, maka lien sebagai lini pertahanan utama tubuh harus menghancurkan eritrosit yang terinfeksi makrofag dengan meningkatkan jumlah sel makrofag yang dihasilkan oleh korda limpa. Hal tersebut menyebabkan terjadi hiperplasi dan kongesti sejumlah kapiler di lien yang menyebabkan lien mengalami splenomegali.

#### F. KERANGKA KONSEP



Gambar 2. Kerangka konsep

Pada pemberian ekstrak Echinacea yang mempunyai kandungan cichroid acid, alkalamide, serta polisakarida dapat merangsang terjadinya peningkatan makrofag. Peningkatan makrofag yang terjadi menyebabkan lien harus bekerja lebih keras sehingga terjadi perubahan struktur histologi lien.

#### G. HIPOTESIS

Pemberian echinacea dapat merangsang peningkatan aktivitas makrofag yang dapat dilihat dari perubahan struktur histologi lien menciit.