

Efek Tanin pada Kulit Buah Semangka (*Citrulus lanatus*) sebagai Antimalaria

Hanna Mutiara¹, Fahma Azizaturrahmah²

¹Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *plasmodium* yang hidup dan berkembang biak di dalam sel darah manusia yang ditularkan oleh nyamuk *Anopheles sp.* Angka kejadian malaria yang tinggi menjadikan malaria sebagai salah satu masalah kesehatan di Indonesia maupun di dunia. Gejala malaria adalah demam, sakit kepala, malaise, anoreksia, dengan trias malaria berupa demam periodik, anemia, dan splenomegali. Pengobatan terhadap malaria yang selama ini diberikan di Indonesia berupa artesunat, dehidroartemisinin, piperakuin, amodiakuin, kina dan klorokuin. Resistensi terhadap obat-obat antimalaria kini telah terjadi di berbagai daerah. Penelitian banyak dilakukan untuk menangani masalah resistensi terhadap antimalaria. Berbagai penelitian menunjukkan kandungan tumbuh-tumbuhan berperan dalam pengobatan malaria. Salah satu tumbuhan sebagai pengobatan malaria adalah semangka yang di dalamnya terkandung tanin. Tanin bekerja pada fase aseksual eritrositer, sehingga dapat menghambat plasmodium dalam menginfeksi eritrosit. Oleh karena itu, terjadi penurunan destruksi eritrosit dan penurunan invasi pada eritrosit baru, sehingga dapat menurunkan jumlah parasitemia.

Kata Kunci: antimalaria, semangka, tanin

Tannin Effect on Watermelon Skin (*Citrulus lanatus*) as Antimalaria

Abstract

Malaria is an infectious disease caused by plasmodium parasites that live and multiply in human blood cells transmitted by *Anopheles sp.* mosquitoes. The high incidence of malaria makes malaria one of the health problems in Indonesia as well as in the world. Malaria symptoms are fever, headache, malaise, anorexia, with malaria triad of periodic fever, anemia, and splenomegaly. The counseling of malaria that has been given in Indonesia is artesunat, dehidroartemisinin, piperakuin, amodiakuin, quinine and chloroquine. Resistance to antimalarial drugs has now occurred in various regions. A lot of research has been done to deal with the problem of resistance to antimalarials. Various studies indicate the contents of plants play a role in the treatment of malaria. One of the plants as a treatment of malaria is a watermelon in which contained tannins. There are several benefits of tannin which are useful to fight the occurrence of infection or parasitic infestation. Tannins has an effective intermediate activation of Plasmodium. Tannins act on the asexual phase of erythrocytes, which can inhibit plasmodium in infecting erythrocytes. Therefore, there is a decrease in erythrocyte destruction and decreased invasion of new erythrocytes, thereby decreasing the number of parasitemia.

Keywords: antimalarial, watermelon, tannin

Korespondensi: Fahma Azizaturrahmah, alamat Jl. Kopi No. 24 A, Gedong Meneng, Rajabasa, Lampung, HP 087809423824, e-mail fahma.azizah@gmail.com

Pendahuluan

Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), terdapat 214 juta kasus malaria pada tahun 2015. Angka kematian yang tercatat sebesar 438 ribu kematian. Angka kematian tertinggi terdapat di daerah Afrika (90%), diikuti Asia Tenggara (7%) dan wilayah Mediteranian (2%). Laporan tersebut menunjukkan bahwa malaria merupakan kasus kesehatan yang penting di dunia.¹

Penyakit malaria masih ditemukan di seluruh provinsi di Indonesia. Berdasarkan *Annual Parasite Incidence* (API) pada tahun 2015 didapatkan penurunan dari 0,99 per 1000 penduduk di tahun 2014 menjadi 0,85 per 1000 penduduk. API tertinggi ditemukan

di Provinsi Papua Barat (27,66) , Nusa Tenggara Timur (15,62), dan Papua (9,94).²

Sesuai dengan laporan Dinas Kesehatan Provinsi Lampung pada tahun 2014, angka kasus penderita malaria berjumlah 26.722 jiwa. Provinsi Lampung memiliki beberapa kabupaten dan kota, dengan nilai API yang berbeda-beda. Angka API tertinggi terdapat pada Kabupaten Pesawaran (6.36), Kabupaten Pesisir Barat (3.47) dan Kota Bandar Lampung (0.58). Tingginya angka kejadian malaria pada Kabupaten Pesawaran berhubungan erat dengan tingkat gigitan nyamuk *Anopheles sp.*³

Penanganan terhadap malaria adalah menggunakan obat-obat antimalaria yang

berguna untuk membunuh parasit dan menurunkan parasitemia. Obat-obat antimalaria yang telah digunakan untuk program pemberantasan malaria di Indonesia selama ini yaitu kina, pirimetamin, proguanil, klorokuin. Obat antimalaria klorokuin sebagai skizontosida darah telah dilaporkan menyebabkan resistensi pada pasien di Indonesia. Apabila suatu obat sudah mengalami resistensi lebih dari 25 % dari kasus, maka obat tersebut tidak dianjurkan digunakan.^{4,5}

Telah banyak berkembang penelitian yang dilakukan terhadap tanaman sebagai antimalaria. Beberapa kandungan yang diklaim memiliki efek anti malaria diantaranya flavanoid, xanton, triterpenoid, dan tanin. Greifswald telah meneliti efek antiplasmodia tanin pada 12 ekstrak yang berasal dari 6 tanaman (*Alcalypha fructosa*, *Azadirachta indica*, *Cissus rotundifolia*, *Echium rauwalfii*, *Dendrosicyos socotrana*, dan *Boswellia elongate*) dengan metode *in vitro micro test* untuk mengetahui penghambatan skizon matang.⁶⁻⁹

Salah satu tanaman yang mengandung tanin adalah kulit semangka (*Citrulus lanatus*). Pemanfaatan ekstrak kulit semangka sebagai antimalaria juga dapat berperan mengurangi limbah kulit semangka. Tanin yang terkandung dalam semangka mempunyai aktivasi *intermediate* menyerang *Plasmodium*. Tanin dikatakan sebagai *inhibitor protease* yang terbukti mampu melawan parasit malaria sehingga dapat menjadi target antimalaria terkini.⁷

Isi

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *plasmodium* yang hidup dan berkembang biak di dalam sel darah manusia. Penyakit ini secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles betina.¹⁰

Penyakit malaria ini disebabkan oleh parasit *plasmodium*. Spesies *plasmodium* pada manusia adalah :

1. *Plasmodium falciparum*.
2. *Plasmodium vivax*
3. *Plasmodium malariae*
4. *Plasmodium ovale*
5. *Plasmodium knowlesi*¹¹

Kini *Plasmodium knowlesi* yang selama ini dikenal hanya ada pada monyet ekor panjang (*Macaca fascicularis*), ditemukan pula

di tubuh manusia. Seorang dapat terinfeksi lebih dari satu jenis plasmodium, dikenal sebagai infeksi campuran/majemuk (*mixed infection*). Pada umumnya lebih banyak dijumpai dua campuran antara *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium malariae*.¹¹

Di Indonesia terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38.000 kematian setiap tahunnya (survei kesehatan rumah tangga, 2001). Diperkirakan 35 % penduduk Indonesia tinggal di daerah yang beresiko tertular malaria. Dari 293 kabupaten/kota yang ada di Indonesia, 167 kabupaten/kota merupakan daerah endemis malaria. Upaya penanggulangan malaria telah menunjukkan peningkatan mulai dari tahun 1997 sampai dengan tahun 2004.¹²

Pada saat nyamuk anopheles infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama kurang lebih ½ jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut siklus eksoeritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu.⁴

Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium sporozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer.¹³

Setelah sampai 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah akan membentuk stadium seksual (genosit jantan dan betina).¹³

Apabila nyamuk anopheles betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadio ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit yang bersifat infektif dan siap ditularkan ke manusia.¹⁰

Masa inkubasi yaitu rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung species plasmodium. Berbagai studi menunjukkan, pada infeksi *Plasmodium knowlesi*, siklus reproduksi aseksual (pembelahan diri dalam tubuh manusia atau hewan) terjadi dalam waktu 24 jam. Lebih cepat dibandingkan siklus 48 jam pada *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium falciparum*, sedangkan 72 jam pada *Plasmodium malariae*. Setiap kali sel-sel membelah akan terjadi serangan demam.¹⁰

Gejala klinis malaria berupa ditemukannya keluhan prodromal sebelum terjadinya demam, seperti kelesuan, malaise, sakit kepala, merasa dingin di punggung, nyeri sendi dan tulang, demam ringan, anoreksia, perut terasa tidak enak dan diare ringan. Trias malaria merupakan tiga gejala klinis yang sering bahkan hampir dialami semua penderita malaria. Gejala yang termasuk dalam trias malaria adalah demam periodik, anemia dan splenomegali. Demam periodik yang terjadi terbagi menjadi tiga periode, yaitu:

1. Stadium menggigil: stadium ini mulai dengan menggigil dan perasaan sangat dingin. Nadi penderita sangat cepat, tetapi lemah. Bibir dan jari-jari pucat kebiruan (sianotik). Kulitnya kering dan pucat, penderita mungkin dan pada penderita anak sering terjadi kejang. Stadium ini berlangsung selama 15 menit - 1 jam.
2. Stadium demam: setelah menggigil/merasa dingin, pada stadium ini penderita mengalami serangan demam. Muka penderita menjadi merah, kulitnya kering dan dirasakan sangat panas seperti terbakar, sakit kepala bertambah berat, dan sering disertai rasa mual atau muntah-muntah. Nadi penderita menjadi kuat kembali. Biasanya penderita merasa sangat haus dan suhu badan bisa meningkat sampai 41°C. Stadium ini berlangsung selama 2-4 jam.
3. Stadium berkeringat: pada stadium ini penderita berkeringat banyak sekali, sampai membasahi tempat tidur. Namun suhu badan pada fase ini turun dengan cepat, kadang-kadang sampai di bawah normal. Biasanya penderita tertidur nyenyak dan pada saat terjaga, ia merasa

lemah, tetapi tanpa gejala lain. Stadium ini berlangsung selama 2-4 jam.¹³

Jenis anemia yang terjadi pada penderita malaria adalah anemia hemolitik berat. Anemia ini dapat terjadi karena ketika eritrosit terinfeksi dengan *Plasmodium sp.* akan terjadi kelainan pada eritrosit tersebut. Permukaan eritrosit berubah menjadi tidak teratur. Hal tersebut membuat eritrosit harus dibuang dari peredaran darah oleh limpa.¹⁴

Splenomegali atau pembesaran limpa, merupakan meningkatnya ukuran limpa. Limpa sebagai organ untuk menghancurkan dan memindahkan eritrosit dalam pembuluh darah.¹⁵ Limpa akan bekerja keras dalam melawan infeksi *Plasmodium sp.* Selain itu limpa, berperan untuk membantu sistem imunitas tubuh untuk melawan infeksi parasit. Makrofag dalam limpa akan meningkatkan jumlahnya guna untuk melakukan eritrofagositosis.¹⁵

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologi serta memutuskan rantai penularan.¹²

Menurut WHO, Artemisinin combination therapy (ACT) yang direkomendasikan WHO saat ini antara lain :

1. Artemeter + lumenfantrin (20 mg artemeter dan 120 mg lumenfantrin)
2. Artesunat + amodiakuin (50 mg artesunat dan 150 mg amodiakuin dalam tablet terpisah)
3. Artesunat + meflokuin (50 mg artesunat dan 250 mg basa meflokuin dalam tablet terpisah)
4. Artesunat + sulfadoksin-pirimetamin (50 mg artesunat dan 500 mg sulfadoksin serta 25 mg pirimetamin dalam tablet terpisah)
5. Dihidroartemisinin + piperakuin (40 mg dihidroartemisinin dan 320 mg piperakuin dalam bentuk fixed dose combination)
6. Artesunat + pironaridin
7. Artesunat + klorproguanil-dapson
8. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim
9. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim + primakuin
10. Dihidroartemisinin + naftokuin.¹⁶

Pengobatan malaria dengan obat-obatan sudah menunjukkan angka resistensi dan juga efek samping yang berarti. Untuk itu dilakukan beberapa percobaan dalam mencari obat alternatif dari berbagai bahan. Berbagai tanaman di Indonesia memiliki khasiat dalam mengobati malaria di antaranya adalah kandungan tanin pada kulit buah semangka. Selain untuk menyelesaikan masalah resistensi obat, penggunaan kulit buah semangka sebagai antimalaria juga turut berperan mengurangi limbah organik di Indonesia.

Tanin merupakan polimerisasi polifenol sederhana dan banyak terdistribusi dalam *kingdom plantae* (daun, buah, kulit, batang dan batang). Tanin bermanfaat sebagai pengkkelat ion logam, presipitasi protein dan antioksidan biologis.¹⁷ Tanin dibedakan berdasarkan struktur kimianya menjadi tanin yang dapat terhidrolisis dan yang tidak dapat terhidrolisis (tanin terkondensasi). Efek tanin sebagai anti diare dan antidotum pada keracunan logam berat, antikanker, serta anti HIV sudah banyak dilaporkan.

Hydrolysable Tanin (tanin yang terhidrolisis) merupakan isolat 36 polyphenol (tanin) dan terpenoid dari tanaman obat yang memiliki aktifitas paling kuat dalam merusak membran sel *Helicobacter pylori*. Jenis tanin ini dapat bereaksi dengan protein, sehingga berperan penting dalam pengobatan jaringan yang mengalami inflamasi atau ulserasi. Tanin juga berefek hemostatik dan digunakan sebagai *astringent*. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa tanin yang diisolasi dari *Dichrostachys cinere* dapat menghambat aktivitas serangan pada seluruh mikroorganisme. Akan tetapi, pada saat ini aktivitas tanin sebagai antiplasmodia mulai dilirik untuk diteliti lebih lanjut.¹⁸

Greifswald telah meneliti efek antiplasmodia tanin pada 12 ekstrak yang berasal dari enam tanaman (*Alcalypha fructosa*, *Azadirachta indica*, *Cissus rotundifolia*, *Echium rauwalfii*, *Dendrosicyos socotrana*, dan *Boswellia elongate*) dengan metode *in vitro micro test* (untuk mengetahui penghambatan skizon matang). Sebanyak tiga ekstrak dari 12 ekstrak tersebut menunjukkan aktivitas antiplasmodia dengan konsentrasi inhibisi 50 (IC₅₀) kurang dari 4 µg/ml. Derivat tanin dari tanaman *Punica granatum L* berupa *ellagic acid*, *gallagic acid*, *punicalins* dan *punicalagins* menunjukkan aktivitas

antiplasmodia terhadap koloni *Plasmodium falciparum* D6 dan W2.

Hasil dari penelitian Sumarawati⁷ menunjukkan pemberian tanin pada hari ke-5 dan hari ke-10 dapat menurunkan tingkat parasitemia pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Perkembangan parasitemia paling rendah pada kelompok perlakuan yang mendapatkan ekstrak konsentrasi 100%. Sementara itu, pada kelompok kontrol yang tidak mendapat perlakuan nampak bahwa perkembangan jumlah parasitemia *P. berghei* secara cepat.⁷

Tanin mempunyai aktivasi *intermediate* menyerang Plasmodium. Tanin dikatakan sebagai inhibitor protease yang terbukti mampu melawan parasit malaria sehingga menjadi target antimalaria terkini. Tanin yang dikonsumsi secara oral masuk ke dalam sirkulasi darah dan bekerja pada fase aseksual eritrositer, sehingga dapat menghambat plasmodium dalam menginfeksi eritrosit. Oleh karena itu, terjadi penurunan destruksi eritrosit dan penurunan invasi pada eritrosit baru, sehingga dapat menurunkan jumlah parasitemia pada mencit. Berkurangnya destruksi eritrosit menyebabkan hemolisis juga berkurang dan terjadi pengurangan gangguan darah seperti anemia, trombositopenia, hemoglobinuria dan pada akhirnya dapat menghambat komplikasi yang lebih berat seperti malaria cereberal.

Ringkasan

Malaria merupakan masalah kesehatan yang cukup besar di Indonesia maupun di dunia. Tingginya angka kejadian malaria dipengaruhi dengan kekebalan parasit terhadap obat yang selama ini dipakai. Untuk memecahkan masalah resistensi dari antimalaria tersebut dilakukan banyak percobaan untuk mendapatkan regimen antimalaria efektif.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa tanin dalam tumbuh-tumbuhan dapat membantu untuk menurunkan angka parasitemia. Dengan tanin kita dapat menghambat fase aseksual eritrositer dari plasmodium sehingga menurunkan destruksi eritrosit dan mencegah invasi pada eritrosit baru. Salah satu tanaman yang mengandung tanin adalah semangka (*Citrus lanatus*) yaitu pada kulitnya. Pada pemberian tanin menunjukkan angka

parasitemia terendah, sedangkan pada kontrol menunjukkan perkembangan parasit yang paling cepat.

Simpulan

Penelitian terdahulu telah menjelaskan bahwa penggunaan tanin dapat membantu penyembuhan malaria. Tanin dapat menurunkan angka parasitemia, juga dapat mengurangi kerusakan yang terjadi pada sel-sel darah sehingga mengurangi resiko terjadinya malaria yang berat. Untuk ke depannya, ada baiknya penelitian terhadap tanin diteruskan untuk mendapatkan dosis yang efektif dengan efek samping yang minimal terhadap pengobatan malaria.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). World malaria report . 2015.
2. Laihad F J, Harjianto P, Poespoprodjo JR. Epidemiologi malaria di Indonesia. J Bul Data dan Inf Kesehat. 2016. 5(1).
3. Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. Profil kesehatan Kota Bandar Lampung. 2014.
4. Harijanto. Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis dan penanganan. Jakarta: EGC; 2000.
5. Rosenthal PJ. Review antimalarial drug discovery: old and new approaches. J Exp Biol. 2013. 8(2):3735-44.
6. Mubarak MA, Hafiz TA, Dkhil MA, Al-Quraishy S. Beneficial effect of *Punica granatum* peel extract on murine malaria-induced spleen injury. J BMC Complement Altern Med. 2016. 16(221):1-9.
7. Sumarawati T, Husaana A. Efek ekstrak tanin buah pisang kluthuk (*Musa balbisiana colla*) sebagai antiplasmodia. J Kedokt UNISSULA. 2010. 2(1):8-14.
8. Harapini M. Uji aktivitas antimalaria secara in-vivo ekstrak ki pahit (*picrasma javanica*) pada mencit yang diinfeksi *plasmodium berghei*. J biodiversitas. 2007. 8(4):111-8.
9. Hafid AF, Puliansari N, Lestari NS, Tumewu L, Rahman A, Widyawaruyanti A, et al. Skrining aktivitas antimalaria beberapa tanaman Indonesia dari Hutan Raya Cagar, Jawa Timur. J Farm dan Ilmu Kefarmasian Indones. 2016. 3(1):6-11.
10. Romi T, Putra I. Malaria dan permasalahannya. J Kedokt Syiah Kuala. 2011. 11(2):103-114.
11. Harijanto PN. Malaria. dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyohadi B, Syam AF, edisi 6. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: InteraPublishing; 2014:595-612.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. 2010.
13. Soemarwo S. Malaria dalam buku ajar infeksi dan penyakit tropis. Jakarta: FK UI; 2002.
14. Baldy CM. Gangguan sel darah merah. dalam: Hartanto H, Susi N, Wulansari P, Mahanani DA, eds. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. 6th ed. Jakarta: EGC; 2015:258.
15. Engwerda CR, Beattie L, Amante FH. The importance of the spleen in malaria. J Trends Parasitol. 2005. 21(2):75-80.
16. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2010.
17. Funatogawa K, Hayashi S, Shimomura H. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against helicobacter pylori. J Microbiomol Immunol. 2004. 48(4):251-261.
18. Pasaribu M. Efek antiplasmodial ekstrak biji pare (*Momordica charantia*) pada mencit (*Mus musculus*) yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. [Thesis].Surabaya: Univ Airlangga; 2005.