

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Malaria menjadi salah satu permasalahan kesehatan di dunia. Pada tahun 2017, terdapat 219 juta kasus baru malaria di seluruh dunia. Persentase terbesar terjadi di wilayah Afrika (92%), Asia Tenggara (5%) dan Wilayah Timur Mediterania (2%), dengan angka kematian akibat malaria pada tahun 2017 diperkirakan mencapai 435.000 jiwa. Tingkat insidensi malaria pada tahun 2010-2017 terhitung menurun sekitar 18%. Angka kematian akibat malaria pun menurun cukup signifikan, yaitu 54% di Wilayah Asia Tenggara, 40% di Wilayah Afrika dan 10% di Wilayah Mediterania Timur (World Health Organization, 2018)

Malaria juga masih menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia, walaupun pemerintah telah melakukan berbagai usaha untuk mengobati dan mencegah malaria. Pada tahun 2017, baru 266 kabupaten/ kota (52,0%) di antara 514 kabupaten/ kota yang dinyatakan bebas malaria. Selain itu, terdapat 39 kabupaten/ kota dengan penularan tinggi yang terutama berada di kawasan timur Indonesia, yaitu Papua, Papua Barat, dan NTT (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Pada tahun 2016 angka kesakitan malaria yang dinilai menggunakan *Annual Parasite Incidence* (API) di Provinsi Papua sebesar 49,6 per 1.000 penduduk. Dari 294.644 sediaan darah penderita suspek malaria terdapat 160.143 sediaan darah yang terbukti positif setelah melalui pemeriksaan laboratorium (Dinas Kesehatan Provinsi Papua, 2017). Di Kabupaten Merauke

pada tahun 2015 tercatat sebanyak 5634 kasus malaria, pada tahun 2016 terjadi penurunan kasus malaria, yaitu hanya 3.962 kasus. Sedangkan pada tahun 2017 kasus malaria mengalami peningkatan yang cukup signifikan dibandingkan dua tahun sebelumnya, yaitu sebanyak 6.745 kasus (Astrix, 2018).

Salah satu upaya untuk menekan tingkat mortalitas dan morbiditas malaria adalah pengobatan yang tepat. Kegagalan pengobatan yang disebabkan resistensi parasit terhadap Obat Anti Malaria (OAM) merupakan masalah dalam pengendalian malaria di Indonesia yang dihadapi saat ini. Sebagian besar penelitian mengatakan faktor genetik parasit menjadi penyebab penyebaran resistensi OAM. Secara genetik, dapat terjadi suatu perubahan susunan DNA yang diakibatkan adanya tekanan lingkungan ataupun mutasi. Mutasi gen parasit berkaitan dengan target obat, karena dapat mempengaruhi konsentrasi obat intraparasitik. Dalam percobaan resistensi secara *in vitro* mutasi gen pada parasit mempunyai hubungan dengan marker molekuler pada uji klinis. Pada *Plasmodium sp.* terutama *P. falciparum*, kejadian mutasi sangat sering terjadi dan menimbulkan *strain* baru, hingga muncul variasi genetik (S. Handayani et al., 2012; Simamora & Fitri, 2007).

Upaya lain yang dapat dilakukan dalam pengendalian malaria adalah dengan vaksin. Vaksin malaria yang efektif harus tepat sasaran yakni mampu mengatasi parasit pada berbagai stadium perkembangannya, menghasilkan respon imun humoral dan selular, dan mengaktifkan sel memori (Parera & Tiala, 2014). Saat ini beberapa antigen stadium darah sedang dikembangkan sebagai vaksin, antara lain *Apical Membrane Antigen-1* (AMA-1), *Erythrocyte-binding Antigen-175* (EBA-175), *m*sp1, *m*sp2, *m*sp3, *Glutamate-rich Protein* (glurp),

dan *Serine-repeat Antigen-5* (SERA-5) (Crompton et al., 2010). Vaksin ini umumnya bekerja dengan menginduksi antibodi yang mengganggu pertumbuhan parasit (Hill, 2011).

Salah satu hambatan utama dalam vaksin malaria adalah variasi genetik yang menyebabkan parasit mampu menghindar dari respon imun yang diinduksi oleh infeksi sebelumnya (Nindela, 2015). Modifikasi genetik dapat memicu terjadinya perubahan konformasional pada struktur polipeptida yang menghasilkan pengurangan situs reaktif yang tampak pada protein permukaan dan perbedaan tampilan situs tersebut terhadap sistem imun (Sallenave-Sales et al., 2007). Keragaman genetik *Plasmodium falciparum* dianggap sebagai salah satu alasan utama mengapa imunitas terhadap malaria hanya berkembang sebagian dan hanya setelah paparan yang berulang-ulang (D. Handayani et al., 2015).

Plasmodium falciparum merupakan salah satu spesies dari *Plasmodium* parasit malaria yang menimbulkan gejala berat pada penderita. Pada *P. falciparum* terdapat beberapa gen yang dapat dijadikan sebagai penanda berbagai proses biologis seperti variasi genetik, tingkat transmisi, infeksi multigenotip dan respons imunitas. Gen yang dimiliki *P. falciparum* tersebut adalah gen *Plasmodium falciparum Merozoit Surface Protein-1* (pfmsp-1), *Plasmodium falciparum Merozoit Surface Protein-2* (pfmsp-2) dan *glutamate rich protein* (glurp) (Congpuong et al., 2014; Gosi et al., 2013; Mau & Murhandarwati, 2016).

Protein MSP-1 merupakan protein permukaan merozoit yang paling melimpah, berperan penting dalam proses invasi eritrosit, target utama respons

imun dan juga merupakan penanda yang cocok untuk identifikasi sub-populasi parasite *P.falciparum* yang berbeda secara genetik (Congpuong et al., 2014; Mohammed et al., 2015; Soe et al., 2017; Yavo et al., 2016). Protein MSP-1 adalah protein permukaan 190 KDa yang dikodekan oleh gen *msh-1* yang terletak pada kromosom 9 dan mengandung 17 blok sekuens yang diapit oleh area *conserve*. Blok-2, yang merupakan bagian paling polimorfik dari *msh-1*, dikelompokkan menjadi tiga *family* alel yaitu K1, MDA20 dan R033 (Mohammed et al., 2015).

Protein MSP-2 adalah glikoprotein yang dikodekan oleh gen *msh-2* yang terletak pada kromosom 2 dan tersusun oleh lima blok dengan blok utama merupakan yang paling polimorfik. Alel *msh-2* dikelompokkan menjadi dua *family* alel, yaitu FC27 dan 3D7 / IC1 (Somé et al., 2018). Gen *msh-2* juga merupakan protein permukaan merozoit yang paling melimpah, berperan penting dalam proses invasi eritrosit, target utama respon imun dan juga merupakan penanda yang cocok untuk identifikasi sub-populasi parasit *P.falciparum* yang berbeda secara genetik (Congpuong et al., 2014; Mohammed et al., 2015; Soe et al., 2017; Yavo et al., 2016).

Glutamate Rich Protein (GLURP) adalah sebuah ekso-antigen yang terdapat pada *P. falciparum*. Gen *glurp* mempunyai panjang basa 600 bp-1,2 kbp yang mempunyai 220 kDa protein yang terdapat dalam tahap perkembangan siklus hidup parasit di *host* manusia. Gen *glurp* memiliki imunogenitas yang tinggi dan berfungsi sebagai target antibodi yang terlibat pada inhibitor seluler pada monosit (Kumar et al., 2014). Selain itu, gen *glurp* juga digunakan secara

rutin sebagai penanda genetik untuk genotipe malaria dalam studi epidemiologi (Pattaradilokrat et al., 2018).

Pola genetik gen parasit malaria di suatu daerah berbeda dengan daerah lain. Oleh karena itu, proporsi dari infeksi multigenotype dan *Multiplicity of infection* (MOI) merupakan salah satu prasyarat untuk menentukan tingkat keragaman genetik dari populasi parasit (Hussain et al., 2011; Lê et al., 2010). Beberapa negara bahkan Indonesia telah memulai meneliti mengenai variasi genetik berdasarkan kombinasi alel pada gen *msp-1*, *msp-2* dan *glurp*. Hasil penelitian di NTT teridentifikasi ditemukan 38% infeksi multigenotype (Mau & Murhandarwati, 2016), di Kalimantan dan Sulawesi terdapat 65,52% infeksi multigenotype (S. Handayani et al., 2012), di Thailand ditemukan 95% infeksi multigenotype (Congpuong et al., 2014), sedangkan penelitian yang dilakukan di Ethiopia ditemukan 59% infeksi multigenotype (Mohammed et al., 2015). Semua temuan ini menunjukkan bahwa setiap populasi di lokasi penelitian memiliki variasi genetik yang berbeda.

Variasi genetik dapat disebabkan oleh beberapa faktor, misalnya: peristiwa rekombinasi meiotik yang dipicu oleh adanya berbagai klon parasit yang menginfeksi vektor yang sama (Hussain et al., 2011; Lê et al., 2010). Migrasi penduduk di dalam suatu daerah dan antar daerah dapat membawahkan populasi *P. falciparum* dengan alel yang berbeda ke dalam daerah tersebut sehingga terbentuk variasi genetik yang luas. Faktor lokal seperti populasi vektor, lingkungan, hospes manusia dan pola kerentanan parasit dalam suatu area juga memainkan peranan dalam menentukan struktur genetik suatu populasi parasit (D. Handayani et al., 2015).

Kabupaten Merauke merupakan kabupaten paling timur di Indonesia dengan ibu kota Merauke. Daerah ini masih tergolong sebagai daerah endemis malaria dan kini sedang menata diri guna memenuhi target bebas malaria 2030. Penelitian tentang variasi genetik *P. falciparum* diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam usaha pengendalian malaria, terutama pada pengembangan vaksin malaria di kabupaten Merauke. Informasi tentang variasi genetik pada gen *P. falciparum* di Merauke sendiri sampai saat ini belum ada.

Dari penjelasan tersebut, perlu dilakukan penelitian terkait variasi genetik Pfmsp-1, Pfmsp-2 dan Pfglurp di daerah endemis khususnya di Kabupaten Merauke Provinsi Papua. Penggunaan lokus gen msp-1, msp-2 dan glurp karena telah banyak digunakan sebagai penanda untuk menyelidiki keragaman genetik, banyaknya infeksi, tingkat penularan malaria, kekebalan terhadap malaria, serta alat diskriminatif untuk membedakan infeksi baru atau infeksi berulang dari populasi parasit di suatu daerah penelitian (Congpuong et al., 2014), selain itu ketiga lokus gen tersebut merupakan target vaksin malaria tahap darah yang potensial (Somé et al., 2018). Tujuan dari penelitian ini adalah Untuk mengetahui struktur populasi parasit *P. falciparum* berdasarkan gen Pfmsp-1, Pfmsp-2 dan Glurp di Kabupaten Merauke.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola distribusi genotype Pfmp-1, Pfmsp-2 dan glurp berdasarkan kelompok umur pada penderita malaria di Kabupaten Merauke?
2. Bagaiman gambaran MOI dan infeksi multigenotype pada gen Pfmp-1, Pfmsp-2 dan glurp pada penderita malaria di Kabupaten Merauke?

3. Bagaimana pola distribusi alel gen *msh-1* berdasarkan Panjang *base pair* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke?
4. Bagaimana pola distribusi alel gen *msh-2* berdasarkan Panjang *base pair* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke?
5. Bagaimana pola distribusi alel gen *glurp* berdasarkan Panjang *base pair* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis gambaran variasi genetik pada gen *msh-1*, *msh-2* dan *glurp* berdasarkan umur pada penderita malaria di Kabupaten Merauke.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis pola distribusi genotype *P. falciparum* pada gen *msh-1*, *msh-2* dan *glurp* pada penderita malaria berdasarkan kelompok umur di Kabupaten Merauke.
2. Untuk menganalisis gambaran MOI dan infeksi multigenotype *P. falciparum* gen *msh-1*, *msh-2* dan *glurp* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke.
3. Untuk menganalisis pola distribusi alel gen *msh-1* berdasarkan Panjang *base pair* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke.
4. Untuk menganalisis pola distribusi alel gen *msh-2* berdasarkan Panjang *base pair* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke.
5. Untuk menganalisis pola distribusi berdasarkan Panjang *base pair* alel gen *glurp* pada penderita malaria di Kabupaten Merauke.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Praktis

1. Hasil penelitian dapat digunakan untuk mengetahui populasi parasit di suatu daerah berdasarkan genetika parasit, khususnya berdasarkan gen Pfm_{sp}-1, Pfm_{sp}-2 dan glurp.
2. Hasil penelitian ini dapat diterima oleh pemerintah setempat sehingga dapat dijadikan dasar bagi pemangku kebijakan dalam mengambil langkah untuk pengendalian malaria, khususnya untuk pengembangan vaksin malaria.

1.4.2. Teoritis

1. Dengan mempelajari *polimerfisme* genetik dapat diketahui bahwa populasi parasit malaria di suatu daerah berbeda secara genetik.
2. Sebagai bahan referensi bagi mahasiswa dan peneliti lain untuk melakukan penelitian – penelitian selanjutnya.