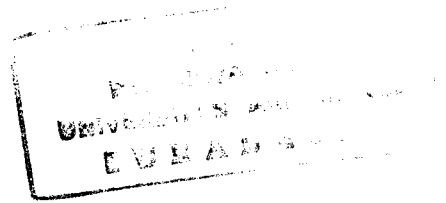


BAB 1

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit parasit yang terpenting. Pada tahun 2010, terdapat 216 juta kasus malaria dan sedikitnya 655 ribu kematian di dunia, terutama pada anak-anak yang tinggal di Afrika (WHO, 2010). Sampai saat ini, di Indonesia malaria masih menjadi masalah kesehatan, 80 % wilayah Indonesia merupakan wilayah endemis malaria, dengan 45% populasi memiliki resiko tertular malaria (Profil Kesehatan Indonesia, 2011;WHO,2010). Pada tahun 2009 di Indonesia terdapat 544.470 kasus yang dilaporkan, dengan tingkat kematian sebesar 900 per 100.000 penduduk (WHO-SEARO, 2011).

Fenotip klinis infeksi malaria sangat bervariasi, mulai dari demam ringan hingga penyakit yang mengancam jiwa seperti anemi berat, asidosis, *end-organ failure (severe malaria)* (Riley dkk, 2006). Kematian karena malaria ini dapat melibatkan organ tunggal, multipel, maupun sistemik (Schofield dan Grau, 2005) .

Keseluruhan pola penyakit dipengaruhi secara nyata oleh umur dan reaksi imun yang dialami hospes (Schofield dan Grau, 2005). Alasan yang mendasari perbedaan tersebut belum dipahami sepenuhnya, diduga faktor genetik, imun, sosial, dan geografis, mempunyai peranan (Angulo dan Fresno, 2002). Pemahaman mengenai dasar imunologi mengenai imunitas

protektif terhadap malaria dibutuhkan seiring dengan peningkatan multi resistensi terhadap anti malaria disertai resistensi vektor terhadap insektisida yang ada (Hassan dkk, 2010; Niikura dkk, 2011).

Sebagian besar patologi infeksi malaria disebabkan oleh respon inflamasi yang berlebihan terhadap parasit. Sitokin regulatori interleukin-10 (IL-10) diketahui berperan penting untuk mengontrol inflamasi selama infeksi malaria dan memberikan proteksi terhadap imunopatologi, akan tetapi dapat pula mengurangi efektivitas mekanisme imun lainnya dalam mengeliminasi parasit. Untuk mendisosiasi kedua efek IL-10 tersebut, yang memungkinkan kontrol infeksi dan pencegahan patologi berjalan signifikan, perlu pemahaman yang lebih baik mengenai proses produksi IL-10, waktu produksi, dan sel-sel yang memproduksi (Couper dkk, 2008).

Data mengenai IL-10 pada manusia masih kontradiktif. Proporsi IL-10 bertambah dengan usia dan berbanding terbalik dengan kasus malaria berat, dan respon IL-10 terhadap peptida *Plasmodium* bertahan hingga 3 tahun pada masyarakat dari wilayah dengan intensitas transmisi malaria yang berbeda. Pada area dengan endemisitas rendah respon IFN γ menurun sesuai dengan waktu, respon IL-10 sel MN perifer stabil hingga 6 tahun (Freitas do Rosario dan Langhorne, 2012). Penelitian Long dkk menemukan keterlibatan IL-10 dalam pencegahan keparahan penyakit, juga kemungkinan bahwa polimorfisme IL-10 mempengaruhi derajat keparahan malaria telah diinvestigasi, meskipun masih dipertentangkan (Penman dan Gupta, 2008). Kadar IL-10 yang tinggi berhubungan dengan penurunan produksi IFN γ yang menyebabkan anemia yang parah pada

infeksi *Plasmodium falciparum* (Niikura dkk, 2011). Pada anak-anak di Ghana yang menderita malaria falsiparum, kadar IL-10 dalam sirkulasi yang rendah berhubungan dengan anemia malaria yang berat (Wilson dkk, 2005). Namun, kadar IL-10 diiringi TNF α yang tinggi juga dilaporkan pada kasus malaria berat dan dengan komplikasi serta pada malaria anak dengan parasitemia yang tinggi (Othoro dkk,1999; Keller dkk, 2006). Rasio IL-10/TNF yang rendah berhubungan dengan anemia malaria berat (Niikura dkk, 2011). Saat ini, telah ditunjukkan peran penting IL-10 bersama dengan TGF- β pada regulasi respon tipe-1 selama infeksi malaria (Riley dkk, 2006). Hubungan antara IL-10 dengan sitokin lain penting dalam sistem imun terhadap malaria.

Limpa memiliki peran penting pada infeksi malaria. Pertama, sebagai tempat klirens eritrosit terinfeksi, kedua, menjadi tempat utama erythropoiesis dan hematopoiesis. Ketiga, respon sel T dan B spesifik patogen dimulai pada area spesifik pulpa alba limpa. Ketiga fungsi tersebut penting untuk pengendalian malaria, dan fungsi tersebut dimodulasi pada infeksi parasit *Plasmodium*. Limpa merupakan tempat terjadinya respon imun protektif dan patologis pada infeksi *Plasmodium sp*. Mekanisme spesifik imunitas adaptif organ ini pada infeksi malaria masih belum jelas (Engwerda dkk, 2006).

Penelitian malaria dengan hewan coba berguna karena terdapat keterbatasan sifat dasar dan interpretasi dari penelitian *in vitro* dan *in vivo* pada manusia, terutama mengenai perilaku sel imun hospes. Model mencit memiliki beberapa keuntungan untuk studi imunologis (Wykes dan Good,

2009;Niikura dkk, 2011). Model mencit dengan *Plasmodium yoelii* banyak digunakan untuk mempelajari aspek molekular dari virulensi malaria (Jaular dkk, 2011), dan memberikan informasi penting tentang peran respon imun pada proteksi dan imunopatogenesis (Stevenson dkk, 2011) dengan manifestasi anemi berat dan hiperparasitemia (Scholzen dkk, 2009).

Pada infeksi malaria di mencit, diketahui efek negatif, maupun efek protektif IL-10 terhadap respon inflamasi (Niikura dkk, 2011). Tr1, sumber utama IL-10 pada infeksi dengan *P.yoelii lethal* (Couper dkk, 2008), ternyata diinduksi pula pada *P.yoelii nonlethal*, namun eliminasi parasit hanya terjadi pada infeksi *P yoelii nonlethal*. Sekresi IL-10 pada fase awal infeksi *P. yoelii* berhubungan dengan respon IFN γ dan TNF α yang tumpul dan memanjang (Freitas do Rosario dan Langhorne, 2012). Pada mencit dengan *IL-10-deficient* terjadi supresi peningkatan parasitemia selama koinfeksi parasit letal dan nonletal, namun terjadi kegagalan eliminasi parasit komplis dan menyebabkan kematian (Niikura dkk, 2011).

Seluruh respon yang dimediasi IL-10 tergantung dari aktivasi STAT3 yang dimediasi oleh kompleks reseptor pada permukaan sel yang terdiri dari dua rantai berbeda, yaitu IL-10R1(IL-10R α) dan IL-10R2(IL-10R β), namun efek antiinflamasi IL-10 membutuhkan sekuens tambahan pada rantai IL-10R α yaitu C terminal (Malefyt, 2000;Sabat dkk, 2010), sehingga dimungkinkan adanya perbedaan peran antara IL-10R1 dan IL-10R2. IL-10R diekspresikan pada sebagian besar sel hematopoetik,

namun, ekspresinya menurun pada limfosit T CD4+ yang aktif, sedangkan aktivasi monosit berhubungan dengan peningkatan kadar IL-10R (Feng dkk dalam Narincola, 2006). IL-10R dalam kaitannya terhadap IL-10 belum banyak diketahui dalam patogenesis malaria.

Data-data yang bertentangan di atas dan masih adanya kesenjangan pengetahuan menunjukkan bahwa studi mengenai imunopatogenesis *severe malaria* dengan hewan coba penting untuk dilakukan, maka penelitian ini akan menganalisis ekspresi IL-10 dan IL-10R dalam kaitannya dengan patogenesis *severe malaria* pada mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah ekspresi IL-10 dan IL-10 R dalam kaitannya dengan patogenesis *severe malaria* pada mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi IL-10 dan IL-10 R dalam kaitannya dengan patogenesis *severe malaria* pada mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1) Mengukur ekspresi mRNA IL-10 dan IL-10R pada limpa mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*

- 2) Mengukur ekspresi mRNA $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $TGF\beta$ pada limpa mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*
- 3) Mengukur tingkat parasitemia dan anemia yang terjadi pada mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*
- 4) Menganalisis ekspresi IL-10 dan IL-10R dalam kaitannya dengan patogenesis *severe malaria* pada mencit strain BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium yoelii 17XL*

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat akademik

- 1) Memberikan gambaran peran IL-10 dan IL-10R bersama dengan $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $TGF\beta$ pada patogenesis *severe malaria*
- 2) Memberikan pemahaman dasar imunologi mengenai imunitas protektif terhadap malaria.

1.4.2 Manfaat praktis

Dapat memberikan masukan dalam dasar penentuan IL-10 sebagai penanda biologis (*biomarker*) dan terapi ajuvan dalam infeksi malaria, sehingga selanjutnya dapat menjadi dasar kebijakan dan prosedur medis mengenai diagnosis dan penanganan malaria, terutama pada kasus *severe malaria*.