

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* dan masih merupakan masalah kesehatan di dunia, terutama di daerah endemis malaria, karena angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi. Setiap tahun diperkirakan 350-500 juta orang terkena malaria dan menyebabkan kematian 1 sampai 3 juta orang yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* (WHO, 2008; Dunn, 2009).

Di Indonesia, *Annual Parasite Incidence* (API) mengalami peningkatan pada tahun 2007 dan 2008, yaitu dari 3,10‰ menjadi 3,82‰ (WHO-SEARO, 2009). Hampir dua pertiga wilayah di Indonesia merupakan wilayah endemis malaria, terutama di luar Jawa-Bali. Di Kalimantan Selatan, malaria masih menjadi permasalahan kesehatan masyarakat khususnya di daerah-daerah yang mempunyai kawasan hutan. Penderita sebagian besar terinfeksi karena pekerjaan mereka berada di sekitar hutan seperti pendulang emas, pencari hasil hutan atau karena tempat tinggal mereka di tepi hutan, disamping itu perubahan topografi wilayah akibat pembangunan (sosial ekonomi) di hutan seperti pertambangan, hutan tanaman industri dan pertanian menjadi bentuk baru dari habitat vektor malaria (Profil Kesehatan Provinsi Kalsel, 2006). Kasus malaria klinis di Kabupaten Banjar Kalimantan Selatan pada tahun 2008 adalah 1017 kasus dan dari hasil pemeriksaan mikroskopis 11,8% nya positif (DinKes Banjar, 2009). Pada tahun 2006-2008 terjadi

tahun 2006-2008 terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) malaria di Kecamatan Aranio (Puskesmas Aranio, 2007; 2009).

Sejumlah faktor yang memberikan kontribusi kegagalan pemberantasan malaria sehingga tetap merupakan masalah kesehatan di dunia adalah meningkatnya resistensi vektor terhadap insektisida, belum ditemukannya vaksin yang efektif, semakin meningkatnya resistensi *P. falciparum* terhadap pengobatan (Rosenthal, 2001), kemiskinan yang terjadi di sebagian besar wilayah endemis malaria sehingga hal ini berpengaruh pada pengendalian malaria, perubahan lingkungan meliputi pengalihfungsian tanah menjadi lahan-lahan industri dan pertambangan, manajemen pengelolaan air, perubahan iklim, dan mobilitas penduduk dari daerah endemis malaria ke daerah non endemis malaria atau sebaliknya (Stratton dkk, 2008).

P. falciparum merupakan penyebab terbesar angka kesakitan dan kematian pada malaria. Ibu hamil di wilayah endemis malaria sangat rentan terhadap infeksi malaria, khususnya yang disebabkan oleh *P. falciparum*. Di daerah dengan transmisi malaria rendah, ibu hamil yang memiliki kekebalan rendah, infeksi malaria sering disertai gejala dan berisiko menjadi berat. Infeksi malaria dapat menyebabkan terjadinya kelahiran prematur, bayi lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR), dan terjadinya anemia berat pada ibu hamil sehingga dapat menyebabkan kematian, komplikasi ini menjadi lebih umum pada primigravida daripada multigravida (Luxemburger dkk, 2001; Shulman dkk, 2003; Menendez dkk, 2007)

Mengingat dampak malaria pada kehamilan, pengendalian malaria pada kehamilan harus dilakukan dengan tepat dan efektif. Pengobatan malaria pada kehamilan merupakan permasalahan di daerah tropis dan negara maju, terutama bila

infeksi disebabkan oleh *P. falciparum*. Permasalahan yang dihadapi antara lain macam obat anti malaria yang aman dan efektif selama kehamilan jumlahnya terbatas dan semakin meningkatnya resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria (Nosten dan Mc Gready, 2001)

WHO merekomendasikan bahwa ibu hamil di daerah endemis malaria diberi pengobatan malaria penuh pada kedatangan yang pertama ke klinik antenatal, kemudian diikuti dengan kemoprofilaksis mingguan. Sejak tahun 1998 direkomendasikan penggunaan Sulfadoksin-Pirimetamin (SP) sebagai *Intermittent Preventive Treatment* (IPT), dimana untuk pengendalian malaria pada kehamilan disebut *Intermittent Preventive Treatment for pregnant* (IPTp) dan kebijakan ini sudah dilaksanakan di Afrika (Yartey, 2006). SP sudah terbukti aman untuk pengobatan malaria pada kehamilan trimester kedua dan ketiga, disamping harga obat terjangkau, ketersediannya luas, mudah diberikan dalam dosis tunggal dan efektif dalam mengurangi risiko BBLR dan malaria plasenta (Rogerson dkk, 1999; Newman dkk, 2003; Sirima dkk, 2006).

SP adalah obat anti malaria kombinasi antara golongan sulfonamide/sulfon dengan diaminopirimidine yang bersifat skizontisida jaringan, skizontisida darah dan sporontosidal. Secara farmakologis pirimetamin bekerja sebagai inhibitor enzim *dhfr* sedangkan sulfadoksin berkompetisi dengan PABA (*para amino benzoic acid*) dalam memperebutkan dihidrofolat sintase sehingga pembentukan asam dihidropteroat terganggu dan asam folat yang diperlukan parasit tidak terbentuk. Konsentrasi puncak di dalam darah dicapai dalam 2-4 jam dengan waktu paruh sulfonamid adalah 180 jam dan pirimetamin 90 jam. Di Indonesia, obat ini tersedia hanya dalam bentuk

tablet untuk pemberian per oral, satu tablet mengandung 500 mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin (Tjitra, 2000).

Namun, perkembangan resistensi terhadap SP meningkat disebabkan kemampuan parasit untuk melakukan mutasi gen sebagai respon terhadap tekanan obat, yaitu terjadinya mutasi titik pada gen yang menjadi target obat (Plowe, 2001). Faktor lain yang menyebabkan terjadinya resistensi adalah dosis obat yang tidak tepat dan ketidakpatuhan dalam minum obat. Faktor berikutnya adalah karakteristik obat, dimana pada obat dengan *long half-life* resistensi berkembang lebih cepat daripada obat dengan *short half-life* (Wongsrichanalai, 2002). Resistensi terhadap SP semakin meluas sejak tahun delapan puluhan (Duraisingh dkk, 1998), resistensi pertama kali dilaporkan pada pertengahan tahun 1960 di perbatasan Thailand-Kamboja, tingkat resistensi yang tinggi (hingga 90%) ditemukan di sebagian besar Asia Tenggara, Cina Selatan, dan Amazon (Wonsrichanalai dkk, 2002).

Mutasi gen penyandi enzim PfdHFR dan PfdHPS pada malaria parasit berkaitan dengan resistensi parasit terhadap pengobatan dengan SP (Triglia dkk, 1997; Wang dkk, 1997; Duraisingh dkk, 1998; Biswas dkk, 2000; Happi dkk, 2005; Ndiaye dkk, 2005; Tarimo, 2005; Fernandes dkk, 2007; Figueiredo dkk, 2008; Lynch dkk, 2008; Mkulama dkk, 2008). Mutasi kunci terjadinya resistensi terhadap pirimetamin adalah mutasi gen PfdHFR pada kodon 108 dan terjadi perubahan serin menjadi asparagin, kemudian mutasi titik dalam tiga kodon lain yaitu I51, R59, dan K164. Mutasi pada PfdHPS yang terkait dengan resistensi terhadap sulfadoksin adalah serin menjadi alanin atau fenilalanin pada kodon 436, alanin menjadi glisin pada kodon 437, lisin menjadi asam glutamat pada kodon 540, alanin menjadi glisin pada

kodon 581, alanin menjadi threonin atau serin pada kodon 613. Studi *in vivo* menunjukkan perkembangan resistensi yang cepat sebagai respon terhadap tekanan obat, dimana penggunaan pirimetamin sebagai profilaksis dengan regimen bulanan didapatkan rata-rata resistensi terhadap *P. falciparum* mencapai 0-37% hanya dalam waktu 5 bulan dan penggunaan dalam regimen mingguan resistensi berjalan perlahan tetapi mencapai 50-60% dalam waktu 2 tahun (Plowe, 2001).

Monitoring marker molekuler terjadinya resistensi terhadap obat SP sangat berharga, sebagai suatu dasar penting dalam menentukan kebijakan obat untuk pencegahan dan pengobatan malaria pada kehamilan (Mockenhaupt dkk,2007). Di Afrika, penelitian Mockenhaupt dkk (2001) menunjukkan hubungan antara penggunaan pirimetamin pada pengobatan ibu hamil di Ghana dengan terjadinya mutasi pada gen PfDHFR. Penggunaan pirimetamin berhubungan dengan meningkatnya frekuensi polimorfisme pada Asn-108 dan Arg-59 tetapi tidak pada Ile-51 atau Thr-108. Pada wanita dengan profilaksis, *Wild type* parasit tidak ditemukan dan anemia cenderung lebih sering dijumpai dan jumlah mutasi gen PfDHFR semakin meningkat. Alker dkk (2005) melaporkan penelitiannya pada ibu hamil di Blantyre Malawi, ditemukan adanya mutasi gen PfDHFR pada I51, R59, N/T108, dan K164, prevalensi mutasi tertinggi pada gen N/T108, sedangkan gen PfDHPS pada G437, E540, G581, dan S/T613, dengan prevalensi tertinggi pada gen G437. Tinto dkk (2007) juga melaporkan bahwa sebelum dilaksanakannya IPTp pada ibu hamil di Burkina Faso, menunjukkan adanya beberapa penderita yang ditemukan mutasi gen PfDHFR pada N108, I51 dan double mutasi I51/R59, sedangkan mutasi

gen PfdHPS pada A436 dan G437. Setelah pengobatan SP ditemukan pada semua penderita terjadi mutasi gen PfdHFR pada N108, I51 dan double mutasi I51/R59.

Di Indonesia, kasus resistensi SP pertama kali dijumpai tahun 1979 (WHO-SEARO, 2009). Resistensi SP dijumpai di provinsi Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatra Utara, Riau, Lampung, Kalimantan Timur, Sulawesi Utara, Sulawesi Tengah, Sulawesi Selatan, Jawa Tengah dan Papua (Marwoto H, 2002; Azlin, 2003; Syafruddin dkk, 2005). Pada tahun 1999 SP sudah digunakan sebagai obat malaria alternatif (Depkes, 1999), di Kabupaten Banjar sampai tahun 2009 SP masih digunakan sebagai obat malaria (Dinkes Banjar, 2009). Penelitian mengenai efektifitas dari obat SP terutama terjadinya resistensi yang berkaitan dengan mutasi gen penyandi PfdHFR dan PfdHPS pada masyarakat umum sudah pernah dilakukan (Marwoto H, 2002; Syafruddin dkk, 2005), tetapi penelitian yang sama dengan subyek khusus ibu hamil belum pernah dilakukan. Penggunaan SP yang berlangsung lama, tersedianya SP di apotik/ toko obat dan ketidakpatuhan masyarakat dalam minum obat antimalaria di Kabupaten Banjar memungkinkan adanya resistensi SP di daerah ini. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen PfdHFR dan PfdHPS pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan kebijakan IPTp di Indonesia, khususnya di Kalimantan Selatan. Deteksi mutasi gen PfdHFR dan PfdHPS dilakukan dengan teknik *nested* PCR-RFLP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah ada gambaran spesifik dari variasi mutasi genetik pada gen *Pfdhfr* dan gen *Pfdhps* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah eksplorasi variasi mutasi genetik pada gen *Pfdhfr* dan *Pfdhps* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Menemukan mutasi genetik gen *Pfdhfr* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan
2. Menemukan mutasi genetik gen *Pfdhps* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan
3. Mengetahui pola mutasi genetik gen *Pfdhfr* dan *Pfdhps* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat keilmuan

Manfaat bagi perkembangan ilmu adalah memberikan informasi tentang mutasi gen *Pfdhfr* dan *Pfdhps* pada ibu hamil yang menderita malaria *falciparum* di Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan yang dapat menambah database tentang variasi mutasi genetik pada gen *Pfdhfr* dan *Pfdhps*, khususnya di Indonesia.

1.4.2 Manfaat terapan

Adanya keterkaitan antara mutasi genetik terhadap resistensi obat, maka manfaat praktis dari penelitian ini adalah:

1. Sebagai bahan pertimbangan dalam penentuan kebijakan pengendalian malaria pada ibu hamil, khususnya pelaksanaan IPTp di Indonesia
2. Sebagai bahan pertimbangan untuk mengembangkan obat antifolat baru yang lebih poten