

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekebalan terhadap infeksi malaria yang dikembangkan oleh individu di daerah endemis terdiri dari *anti disease* dan *anti parasite immunity*. *Anti disease immunity* atau *clinical immunity* adalah kemampuan untuk mentoleransi infeksi parasit tanpa menunjukkan gejala klinis, sedangkan *anti parasite immunity* merupakan kemampuan tubuh melawan parasit, menekan replikasi dan menjaga jumlahnya tetap rendah. Kedua kekebalan ini melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun bawaan maupun adaptif, seperti sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi serta antibodi spesifik antigen seperti *merozoite surface protein-1* (MSP-1). Perkembangan kedua jenis kekebalan ini berbeda antara daerah dengan tingkat penularan malaria yang tinggi, sedang atau rendah (Rodrigues-Barraquer *et al.*, 2018).

Malaria merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium spp* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. Ada 5 spesies *Plasmodium* penyebab malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* dan *P. knowlesi*. Angka kesakitan dan kematian sebagian besar disebabkan oleh *P. falciparum* karena kemampuannya melakukan sitoaderensi dan sekuestrasi, disusul oleh *P. vivax* (Brazeau *et al.*, 2021).

World health organization (WHO) memperkirakan ada 241 juta kasus malaria pada tahun 2020 dengan angka kematian 627.000 orang dan sebagian besar terjadi di Afrika dan Asia (WHO, 2021). Indonesia menjadi negara kedua terbanyak

penyumbang kasus malaria setelah India di kawasan Asia Tenggara, yaitu sebanyak 21%. Pada tahun 2020 didapatkan 226.634 kasus dengan *Annual Parasit Incidence* (API) sebesar 0.87 yang turun dibandingkan tahun 2019 yaitu 0,93. Meskipun terjadi penurunan, risiko infeksi malaria masih mengancam 2,9 juta penduduk yang tinggal di daerah endemis tinggi, 4,4 juta penduduk di daerah endemis sedang, dan 52,4 juta di daerah endemis rendah. Risiko terbesar terutama bagi individu yang rentan seperti anak-anak, ibu hamil dan pelaku perjalanan yang datang dari daerah non endemis ke daerah endemis malaria (Kemenkes, 2021; WHO, 2021).

Provinsi Kalimantan Selatan merupakan salah satu daerah endemis rendah malaria dengan API tahun 2019 sebesar 0,22. Salah satu kabupaten yang memiliki desa kategori *High Case Incidence* (HCI) adalah Kabupaten Tanah Bumbu. Desa tersebut memiliki API sebesar 80,8 pada tahun 2017 dan berada di lereng pegunungan Meratus dengan ketinggian 300 – 600 mdpl. Sebagian besar lahan desa berupa hutan primer serta berada di kawasan hutan lindung (Dinkes Tanah Bumbu, 2020).

Malaria yang ditemukan pada penduduk di daerah hutan maupun di pinggiran hutan disebut malaria hutan. Hutan merupakan lingkungan yang sangat baik dalam penularan malaria karena menyediakan suhu, curah hujan dan kelembaban yang kondusif bagi perkembangbiakan vektor malaria (Kar *et al.*, 2014). Malaria hutan saat ini menjadi masalah pada negara berkembang yang sebagian besar daerahnya telah bebas malaria karena menjadi *residual transmitted malaria*. Hutan yang terpencil dan sulit dijangkau menjadi penghambat utama eliminasi malaria di daerah Asia Tenggara termasuk Indonesia (Bharaty and Ganguly, 2013; Erhart *et al.*, 2004).

Penduduk maupun pendatang yang tinggal di hutan memiliki risiko tinggi terkena malaria. Pemanfaatan hutan sebagai sumber kegiatan ekonomi serta pembukaan hutan sebagai ekowisata menjadi faktor risiko meningkatnya penularan malaria di Kamboja dan Thailand (Gryseels *et al.*, 2015; Edwards *et al.*, 2019). Beberapa negara di Asia Tenggara melaporkan kasus malaria hutan seperti Vietnam dengan prevalensi antara 3,9% - 10,9% (Edwards *et al.*, 2019), Sabah Malaysia dengan API sebesar 14,3 per 1000 penduduk (Chua *et al.*, 2019), dan Thailand dengan prevalensi 0,27% hingga 0,89% (Edwards *et al.*, 2019). Malaria hutan ini juga telah ditemukan pada tahun 2013 di Kalimantan Tengah dengan prevalensi sebesar 1,4% dan di Kalimantan Selatan sebesar 3% dengan kejadian tertinggi di Kabupaten Tanah Bumbu, yaitu 4,4% (Ompusunggu, 2015).

Infeksi malaria memunculkan berbagai gejala klinis yang dipengaruhi oleh spesies *Plasmodium*, jumlah parasit dan kekebalan tubuh. Semua gejala klinis yang muncul terjadi pada siklus eritrositik. Skizon yang telah matang di dalam eritrosit akan pecah dan mengeluarkan merozoit, hemozoin dan glukosilfosfatidilinositol (GPI). Zat ini akan menstimulasi makrofag dan *antigen presenting cells* (APC) untuk menghasilkan sitokin dan faktor terlarut lainnya sehingga menimbulkan demam periodik sesuai dengan waktu pecahnya eritrosit (Beeson *et al.*, 2016).

Anemia menjadi salah satu gejala malaria yang sering terjadi terutama pada individu beresiko. Anemia pada malaria terjadi karena fagositosis eritrosit terinfeksi, diseritropoesis sumsum tulang dan memendeknya usia eritrosit akibat deposit hemozoin. Prevalensi anemia pada infeksi malaria tergantung pada endemisitas daerah, berkisar antara 30% hingga 70%. Gejala anemia berat lebih

sering ditemukan pada penduduk di daerah endemis tinggi terutama pada anak-anak (White, 2018).

Jumlah parasit di dalam sirkulasi darah disebut parasitemia. Parasitemia yang tinggi menjadi faktor risiko terjadinya malaria berat dan kematian karena kemampuannya memicu respon imun. Pada daerah endemis tinggi dan penularan stabil, kejadian komplikasi dan kematian meningkat pada parasitemia $> 10\%$ sedangkan di daerah endemis rendah, risiko ini sudah terjadi pada parasitemia kurang dari 2% (Padilla-Rodriguez *et al.*, 2020).

Kejadian malaria yang masih tinggi terutama di daerah endemis hutan memerlukan penanganan yang lebih intensif. Risiko munculnya gejala klinis dan keparahan akan berbeda antara penduduk yang telah menetap lama dibandingkan pendatang. Hal ini disebabkan oleh perbedaan respon imun yang berkembang antar individu. Perkembangan *anti disease* dan *anti parasite immunity* juga terjadi secara bertahap sesuai dengan usia dan paparan. Kejadian malaria berat di daerah endemis sedang dan tinggi lebih banyak terjadi pada anak-anak, dan menurun pada orang dewasa. Seiring dengan peningkatan usia, maka penduduk dewasa lebih banyak mengalami infeksi malaria tanpa gejala meskipun parasit ditemukan tinggi di dalam tubuhnya (Rodriguez-Barraquer *et al.*, 2018).

Pada infeksi malaria terjadi peningkatan produksi sitokin pro inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan *Interferon- γ* (IFN- γ) oleh sel dendrit, makrofag dan sel APC lainnya yang dipicu oleh parasit maupun zat toksinnya. Sitokin ini akan mengaktivasi makrofag dan monosit untuk meningkatkan fagositosis terhadap eritrosit terinfeksi sehingga berperan sebagai *anti parasite immunity*. Kadar sitokin ini akan terus meningkat selama infeksi dan

jika berlebihan dapat menyebabkan malaria berat. Mekanisme tubuh untuk mencegah kerusakan jaringan akibat sitokin proinflamasi adalah dengan mensekresikan sitokin anti inflamasi seperti *Interleukin 10* (IL-10) dan *Tumor Growth Factors- β* (TGF- β). Sitokin ini berperan sebagai *anti disease immunity* karena kemampuannya menekan munculnya gejala klinis dan mencegah keparahan (Kalantari, 2018; Kumar *et al.*, 2019). Komplikasi malaria ditentukan oleh keseimbangan antara kadar sitokin antiinflamasi dan proinflamasi. Jika rasio tersebut kurang dari 1 maka penderita akan beresiko mengalami malaria serebral dan anemia berat. Sedangkan rasio lebih dari 1 berhubungan dengan hiperparasitemia. Respon inflamasi awal yang kuat kemudian diikuti produksi sitokin antiinflamasi yang tepat kadar dan waktunya diperlukan untuk mengendalikan replikasi parasit tanpa menginduksi patologi (Kumar *et al.*, 2019).

Antibodi yang terbentuk terhadap antigen parasit dapat berperan dalam *anti disease* dan *anti parasite immunity*. Salah satu antigen yang bersifat imunogenik dan paling banyak ditemukan pada permukaan merozoit adalah MSP-1. Antibodi terhadap MSP-1 banyak ditemukan pada penduduk di daerah endemis dan berhubungan dengan proteksi terhadap gejala klinis dan keparahan malaria (Wang *et al.*, 2016; Tháí *et al.*, 2018). Penelitian menunjukkan bahwa IgG terhadap MSP-1 memiliki kemampuan untuk menghambat invasi merozoit dan perkembangbiakan parasit sehingga parasitemia menurun (Beeson *et al.*, 2016; Jäschke *et al.*, 2017).

Perkembangan *anti disease* dan *anti parasite immunity* pada suatu daerah endemis malaria hutan sangat penting untuk diketahui dan dipahami. Informasi ini dapat melengkapi hasil penelitian terdahulu terkait perkembangan imunitas terhadap malaria di berbagai daerah. Pengetahuan terkait parameter respon imun

yang mampu menekan jumlah parasit dan gejala klinis sangat membantu dalam memahami pengaturan respon imun pada malaria. Hasil penelitian ini juga dapat menunjukkan parameter yang bersifat protektif sehingga membantu dalam keberhasilan pengobatan dan upaya penanggulangan malaria terutama dalam pengembangan vaksin.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah *anti disease* dan *anti parasite immunity* berdasarkan IgG anti *Plasmodium* MSP-1, sitokin, gejala klinis dan parasitemia pada infeksi malaria hutan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis *anti disease* dan *anti parasite immunity* berdasarkan IgG anti *Plasmodium* MSP-1, sitokin, gejala klinis dan parasitemia pada infeksi malaria hutan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Memperoleh data prevalensi malaria hutan berdasarkan pemeriksaan mikroskopis dan *Polymerase Chain Reaction* pada penduduk di daerah endemis malaria hutan.
2. Memperoleh data kejadian demam dan anemia pada infeksi malaria hutan
3. Memperoleh data parasitemia pada infeksi malaria hutan.
4. Memperoleh data kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β pada infeksi malaria hutan.

5. Menganalisis masing-masing hubungan antara kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β dengan gejala demam pada malaria hutan.
6. Menganalisis masing-masing hubungan antara kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β dengan kadar Hb pada infeksi malaria hutan.
7. Menganalisis masing-masing hubungan antara kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β dengan parasitemia pada infeksi malaria hutan.
8. Menganalisis *anti disease immunity* berdasarkan IgG anti *Plasmodium* MSP-1, IL-10, TGF- β , gejala demam dan kadar Hb pada infeksi malaria hutan.
9. Menganalisis *anti parasite immunity* berdasarkan IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ dan parasitemia pada infeksi malaria hutan.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan selesainya penelitian ini maka diharapkan dapat memberikan manfaat seperti di bawah ini:

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi baru tentang *anti disease* dan *anti parasite immunity* pada penduduk daerah endemis malaria hutan di Kabupaten Tanah Bumbu Provinsi Kalimantan Selatan dengan menganalisis hubungan antara kadar IgG anti *Plasmodium* MSP-1, TNF- α , IFN- γ , IL-10 dan TGF- β dengan demam, kadar Hb dan parasitemia.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengambil kebijakan dalam program penanggulangan malaria berbasis *research* sehingga upaya yang akan dilaksanakan menjadi lebih efektif dan target eliminasi pada tahun 2027 dapat tercapai.