

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Berdasarkan laporan WHO (2015), malaria merupakan penyakit infeksi parasit yang menempatkan lebih kurang 3,2 milyar jiwa atau hamper separuh penduduk dunia yang berisiko tertular penyakit malaria dan diperkirakan ada sekitar 214 juta kasus baru malaria dengan kematian sekitar 438 ribu orang di seluruh dunia. Dari seluruh jumlah kematian akibat malaria di dunia, sekitar 70 % atau 306 ribu terjadi pada balita, dan termasuk 209 ribu anak-anak dari Afrika. Malaria tersebar di 95 negara dengan tingkat risiko hingga 40%. Penyakit ini terutama menyerang wanita dan anak-anak di Afrika dan Asia Tenggara. Selain menyebabkan mortalitas juga morbiditas, akibat infeksi penyakit malaria menyebabkan kerugian ekonomi yang besar terutama pada negara-negara berkembang (Coutinho-Abreu and Ramalho-Ortigao, 2010).

Banyak negara di dunia terutama benua Afrika, kasus malaria ternyata terus mengalami peningkatan. Epidemio bahkan terjadi di daerah yang transmisinya telah berhasil dihilangkan. Munculnya kejadian ini berhubungan dengan memburuknya kondisi sosial dan ekonomi dan korban pertama adalah masyarakat kelas bawah. Faktor utama munculnya resistensi parasit terhadap obat yang sebelumnya diketahui efektif seperti mefloquin, sulfadoxin dan pirimetamin, terutama disebabkan tidak adanya pelayanan kesehatan yang memadai (Syafuddin, *et al.*, 2005). Indonesia sebagai Negara tropis merupakan wilayah

endemis beragam penyakit tropis, seperti malaria, kusta dan filariasis atau kaki gajah dengan jumlah penderita yang semakin meningkat dalam lima tahun terakhir. Kasus malaria terutama di luar Jawa dan Bali, menunjukkan beberapa peningkatan. Setiap tahunnya lebih dari 15 juta orang terinfeksi malaria. Lebih dari 90 juta penduduk Indonesia tinggal di daerah endemik malaria. Dari sekitar 30 juta kasus malaria setiap tahun, hanya sekitar 10% saja yang mendapat pengobatan. Malaria merupakan penyakit yang muncul kembali (*re-emerging diseases*) (WHO,2005; Arsin, 2012).

Permasalahan utama penanggulangan malaria sampai saat ini adalah sulitnya upaya untuk menekan angka kesakitan dan angka kematian akibat malaria. Salah satu penyebabnya adalah terjadinya peningkatan resistensi *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* terhadap obat-obat anti malaria. Permasalahan malaria diperberat lagi dengan adanya resistensi vector terhadap insektisida yang digunakan di lapangan, seperti penggunaan insektisida DDT terhadap nyamuk vektor malaria, sehingga resistensi vektor nyamuk terhadap insektisida menyebabkan terjadinya wabah malaria secara berulang.

Hambatan dalam mengatasi masalah malaria adalah karena kompleksnya siklus hidup parasit malaria yang terdiri dari beberapa stadium baik di dalam tubuh manusia maupun di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* sebagai vektornya (Lavasec, 2007; Targett, 2008). Sehubungan dengan kompleksnya siklus hidup *Plasmodium* tersebut, maka perlu usaha pengembangan lain yang dapat menginduksi respons imun yang protektif terhadap setiap tahapan siklus hidup *P. falciparum*. Hambatan lain dalam mengatasi masalah malaria adalah adanya

polimorfisme dan protein antigen karena bentuk *allele* yang berbeda akan memberikan perbedaan kemampuan untuk pengenalan respons imun tubuh (Sandjaja,2007).

Dalam siklus hidupnya *Plasmodium* memerlukan dua macam hospes yaitu manusia dan nyamuk yang berperan sebagai vektor dalam proses transmisi. Di dalam tubuh manusia parasit ini mengalami perkembangan secara aseksual yang meliputi beberapa stadium (*exo-erithrositic* sporogoni dan *erithrositic* sporogoni), sedangkan di dalam tubuh nyamuk terjadi perkembangan secara seksual yang menghasilkan sporozoit sebagai bentuk infeksi yang siap ditularkan melalui gigitan nyamuk. Akibat dari siklus hidup yang kompleks ini muncul kendala-kendala dalam upaya mengatasi masalah malaria seperti adanya polimorfisme antigen, antigen yang kurang kuat sifat imunogeniknya dan keadaan immunosupresi yang diinduksi oleh parasit (Donovan, *et al.*, 2007). Untuk itu diperlukan suatu terobosan baru dalam mengatasi masalah diatas dimana salah satunya adalah dengan pemanfaatan kelenjar ludah vector arthropoda.

Pemanfaatan kelenjar ludah arthropoda diharapkan dapat mencegah siklus pre-eritrositik, siklus eritrositik dan fase seksual (Carter *et al.*, 2000; Philips, 2001; Ramirez *et al.*, 2009). Saat ini telah banyak dikembangkan upaya berdasarkan antigen pada parasit malaria baik pada siklus pre-eritrositik maupun siklus eritrositik. Dari berbagai macam upaya tersebut di atas kelihatannya bahwa semua pendekatan yang telah dilakukan masih dalam tahap pengembangan dan belum memberikan hasil yang memuaskan.

Imunitas terhadap malaria sangat kompleks karena melibatkan hampir seluruh komponen sistem imunitas baik imunitas alamiah, spesifik, humoral maupun seluler. Parasit malaria yang masuk ke dalam darah akan segera dihadapi oleh sistem imunitas tubuh yang mula-mula oleh respons imun alamiah dan selanjutnya respons imun spesifik. Respons imun alamiah merupakan efektor pertama dalam memberikan perlawanan terhadap infeksi (Nugroho, *dkk.*, 2000).

Makrofag merupakan sel efektor penting dalam perlindungan terhadap malaria dengan cara fagositosis langsung terhadap *Plasmodium*, dan mensekresikan sitokin guna mengaktifkan makrofag lainnya, mensekresi Interleukin-12 (IL-12) untuk merangsang sel *natural killer* (sel NK) menghasilkan Interferon- γ (INF- γ), dan sebagai sel penyaji antigen kepada limfosit T (Stevenson and Riley, 2004; Good and Doolan, 2010). Kemampuan fagositosis dan spesifitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan sel limfosit T helper (Th). Sitokin-sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, dan IL-12 berperan aktif menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), maupun sitotoksik dan berfungsi mengaktifkan sistem imun lainnya (Nugroho, *dkk.*, 2000; Malaguarnera dan Musumeci, 2002).

Interleukin-12 merupakan sitokin imunomodulator yang poten mempunyai efektivitas dalam proteksi melawan virus, bakteri dan infeksi parasit intra seluler serta mediator utama dari sistem imunitas alamiah terhadap mikroba intra seluler, dan merupakan *key inducer* dari imunitas seluler yang merupakan respons imun didapat terhadap mikroba tersebut. Sitokin ini tidak hanya meningkatkan respons imun *cell-mediated* tetapi juga imunitas humoral. Efektor Th-

1 memproduksi IFN- γ , akan mengaktifkan makrofag untuk meningkatkan produksi IL-12. Konsentrasi IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag dihubungkan dengan kerusakan eritrosit dan diseritropoesis sum-sum tulang (Malaguarnera and Musumeci, 2002, Abbas and Lichtman, 2003).

Interleukin-12 pada awalnya merupakan activator dari sel NK, tetapi lebih utama menstimulasi produksi INF- γ yang dihasilkan oleh sel NK dan sel T yang dapat meningkatkan fungsi fagositosis dari makrofag untuk menyingkirkan parasit (Abbas and Lichtman, 2003). Interleukin-12 yang disekresikan oleh makrofag mengaktifasi sel NK untuk menghasilkan IFN- γ yang sangat kuat responnya pada awal infeksi, sehingga kemungkinan berkaitan dengan penghambatan replikasi parasit dan hiper parasitemia atau justru sebaliknya mengarah kepada reaksi inflamasi yang berlebihan dan berpengaruh kepada patologi penyakit malaria (Artavanis-Tsakonas and Riley, 2002; Stevenson and Riley, 2004; Stevenson, *et al*, 2011; Inoue, *et al*, 2013;).

Paparan yang berulang akibat gigitan nyamuk vektor dengan antigen-antigen kelenjar ludah menyebabkan sistim imun inang membangkitkan reaksi seluler dan atau humoral pada tempat gigitan, akibatnya terjadi rejeksi (penolakan) pada ektoparasit. Resistensi inang tersebut berkaitan dengan respon imun Th-1 dengan adanya produksi interferon- γ (IFN)- γ , interleukin-2 (IL)-2 dan IL-12(Andrade, 2005).Penelitian terdahulu (Donovan, 2007) menjelaskan bahwa respon imun yang muncul lebih mengarahkan ke Th-1 yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar IFN- γ dan IL-12. Peningkatan kadar sitokin ini sejajar dengan terjadinya penurunan angka parasitemia di hepar dan darah. Hal ini

menunjukkan bahwa induksi protein kelenjar ludah vector mampu memberikan proteksi kepada inang terhadap infeksi parasit.

Untuk itu perlu dilakukan pendekatan baru dalam melawan malaria yang lebih inovatif dan juga berperan dalam menghambat transmisi patogen penyebab penyakit malaria sehingga mampu menanggulangi epideminya yaitu dengan pemanfaatan kelenjar ludah vektor. Pemanfaatan kelenjar ludah vector tersebut dapat menghambat penyebaran penyakit dengan target antigen berasal dari tubuh vektor (artropoda), salah satunya dari kelenjar ludah nyamuk (Carter, 2000).

Pada dekade terakhir ini berkembang pendekatan yang baru dalam mengatasi penyakit diperantarai vektor artropoda yaitu dengan memanfaatkan komponen dalam kelenjar ludah serangga yang berperan sebagai vektor penyakit. Saat nyamuk betina *Anopheles* menggigit manusia untuk menghisap darah, terjadi proses transmisi dengan masuknya sporozoit ke dalam sirkulasi. Pada waktu yang bersamaan senyawa-senyawa aktif yang ada di dalam kelenjar ludah nyamuk juga masuk ke dalam tubuh hospes. Senyawa-senyawa ini memiliki efek antihemostatik, anti-inflamasi, dan aktivitas immunosupresi yang mempermudah proses menghisap darah (Ribeiro dan Francischetti, 2003). Hal ini mendasari dugaan bahwa kelenjar ludah vektor artropoda mengandung komponen vasomodulator dan imunomodulator (Kamhawi, *et. al*, 2000; Titus, *et al.*, 2006).

Komponen vasomodulator menyebabkan terjadinya vasodilatasi pembuluh darah, sehingga membantu nyamuk untuk menghisap darah. Komponen imunomodulator dapat membantu meningkatkan terjadinya transmisi agen-agen

patogen seperti parasit malaria. Komponen imunomodulator tersebut telah dilaporkan bersifat immunosupresif (Kamhawi, *et al.*, 2000). Komponen immunosupresif yang berada di kelenjar ludah vektor artropoda ini yang merupakan komponen penting melawan patogen yang ditularkan (Lavazec, *et al.*, 2007). Jika substansi dalam kelenjar ludah nyamuk mampu berperan sebagai faktor imunomodulator maka menginduksi respon imunitas inang dengan memanfaatkan substansi tersebut akan menjadi dasar bagi pengembangan metode untuk mengendalikan atau bahkan menghambat penularan dan perkembangan parasit yang ditularkan oleh nyamuk.

Anopheles merupakan satu-satunya vektor parasit malaria pada manusia. Nyamuk *Anopheles* yang ada di Indonesia berjumlah lebih dari 80 spesies dan telah ditemukan sejumlah 24 spesies yang dapat menularkan malaria (Mardihusodo, 1998). *Anopheles sundaicus* merupakan salah satu jenis vektor utama malaria di Indonesia, terutama di daerah sepanjang pesisir pantai (Dale, *et al.*, 2005; Elyazar, *et al.*, 2013). *An. sundaicus* merupakan vektor malaria yang utama di Pulau Sumatera, Jawa, Sulawesi, dan Nusa Tenggara (Natadisastra dan Agoes, 2009; Elyazar, *et al.*, 2013). Di Desa Sungai Pinang Kecamatan Koto XI Tarusan, Kabupaten Pesisir Selatan, yang merupakan wilayah endemik malaria ditemukan *An. sundaicus* dengan tempat perindukan di danau di pinggir pantai (lagoon) sebagai nyamuk yang dominan tertangkap menggigit orang dan berperan sebagai vektor utama malaria (Adrial, *dkk.*, 2001; Adrial dan Harminarti, 2005).

Menemukan komponen imunomodulator yang tepat pada vektor utama malaria, kelenjar ludah nyamuk *An.sundaicus* akan membuka peluang baru

ditemukannya komponen penting dalam upaya menekan infeksi malaria. Sampai saat ini belum banyak diteliti zat yang berfungsi sebagai imunomodulator dari kelenjar ludah nyamuk dan belum diketahui apakah sama untuk semua spesies *Anopheles*.

Penelitian tentang penggunaan kelenjar ludah *An. sundaicus* dari Sumatera Barat selama ini belum pernah dilakukan, terutama tentang pengaruh ekstrak kelenjar ludah terhadap kadar interleukin-12 (IL-12), IL-10, NO, dan kepada tanpa parasitemia pada mencit putih yang diinfeksi dengan *P. berghei*.

Berdasarkan latar belakang di atas mengetahui pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An.sundaicus* terhadap kadar interleukin-12 (IL-12), IL-10, NO dan kepada tanpa parasitemia mencit putih yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* dapat digunakan sebagai parameter untuk mengamati respon imun tubuh terhadap paparan berulang kelenjar ludah *An. sundaicus*. Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk mengetahui potensi kelenjar ludah *An. Sundaicus* sebagai target potensial dalam melawan infeksi malaria.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dibuat perumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan kadar Interleukin-12 (IL-12) pada mencit putih dengan pemberian ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicuss* etelah diinfeksi dengan *P. berghei*?

2. Apakah ada perbedaan kadar Interleukin-10 (IL-10) pada mencit putih dengan pemberian ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* setelah diinfeksi dengan *P. berghei*?
3. Apakah ada perbedaan kadar Nitrik Oksida (NO) pada mencit putih dengan pemberian ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* setelah diinfeksi dengan *P. berghei*?
4. Apakah pemberian ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus* memberikan perubahan terhadap kepadatan parasitemia *P. berghei* pada mencit putih perlakuan dan kontrol.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum Penelitian

Tujuan umum penelitian adalah untuk menganalisis pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* terhadap kadar IL-12, IL-10, kadar NO dan kepadatan parasitemia mencit putih yang diinfeksi dengan *P. berghei*.

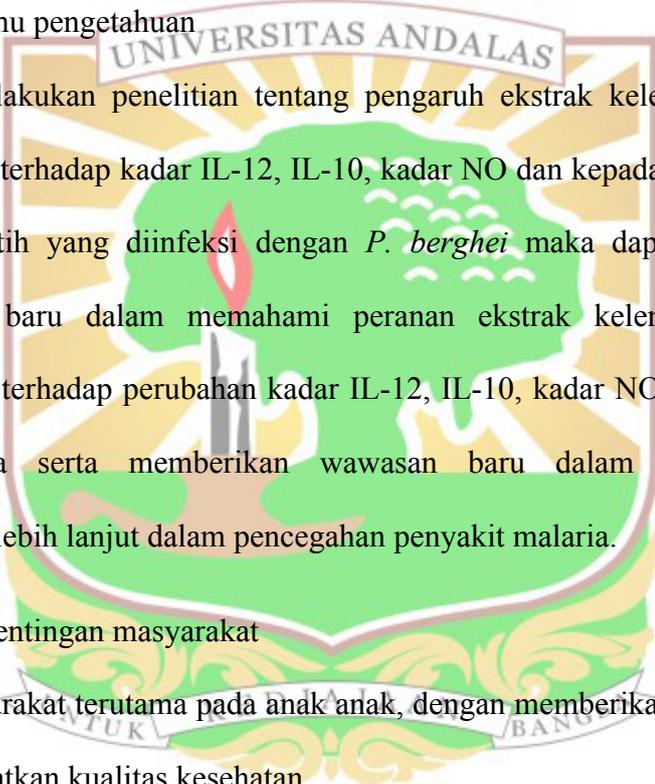
Tujuan Khusus Penelitian

1. Menganalisis ada pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. sundaicus* terhadap perubahan kadar IL-12 pada mencit putih setelah diinfeksi dengan *P. berghei*.
2. Menganalisis ada pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* terhadap perubahan kadar IL-10 pada mencit putih setelah diinfeksi dengan *P. berghei*.

3. Menganalisis ada pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* terhadap perubahan kadar NO pada mencit putih setelah diinfeksi dengan *P. berghei*.
4. Menganalisis ada pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* pada mencit putih terhadap kepadatan parasitemia *P. berghei*.

1.4. Manfaat Penelitian

2. Untuk ilmu pengetahuan



Setelah dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* terhadap kadar IL-12, IL-10, kadar NO dan kepadatan parasitemia mencit putih yang diinfeksi dengan *P. berghei* maka dapat memberikan informasi baru dalam memahami peranan ekstrak kelenjar ludah *An. Sundaicus* terhadap perubahan kadar IL-12, IL-10, kadar NO dan kepadatan parasitemia serta memberikan wawasan baru dalam pengembangan penelitian lebih lanjut dalam pencegahan penyakit malaria.

3. Untuk kepentingan masyarakat

Bagi masyarakat terutama pada anak-anak, dengan memberikan proteksi dapat meningkatkan kualitas kesehatan.

4. Untuk terapan

Dibidang industri, dapat menstimulasi produksi anti malaria baru dengan target yang lebih spesifik.