

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Malaria merupakan permasalahan kesehatan utama di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization (WHO)* dalam *World Malaria Report 2014*, dinyatakan bahwa secara global sekitar 3,2 milyar penduduk dunia berisiko terinfeksi malaria dengan 1,2 milyar di antaranya dengan risiko tinggi ($> 1/1000$ kemungkinan terjangkit malaria dalam setahun). *World Health Organization* menyatakan terdapat 198 juta kasus malaria pada tahun 2013 yang menyebabkan 584.000 kematian (WHO, 2015)

Terdapat 65.875.287 orang penduduk Indonesia tinggal di daerah risiko rendah hingga risiko tinggi terinfeksi malaria. Kasus malaria di Indonesia pada tahun 2014 sebanyak 252.027 kasus, dengan jumlah kasus terbanyak terjadi di Papua berjumlah 103.298 kasus dan terendah di Bali dengan 10 kasus. Angka *Annual Parasite Incidence (API)* pada tahun yang sama adalah 0,99 per 1000 penduduk. Secara nasional angka API Indonesia termasuk rendah (di bawah 1 per 1000 penduduk), tetapi pada beberapa daerah masih memiliki angka API tinggi seperti Papua Barat dan Maluku (Depkes RI, 2015)

Provinsi Lampung merupakan daerah endemis malaria di kawasan barat Indonesia dengan nilai API 0,55 per 1000 penduduk. Secara umum berdasarkan kategori endemisitas malaria yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dikategorikan termasuk status endemisitas rendah (API < 1 per 1000

penduduk). Walaupun Provinsi Lampung dikategorikan sebagai daerah endemisitas rendah tetapi pada beberapa kabupaten masih terdapat kecamatan dengan status endemisitas sedang hingga tinggi seperti Kecamatan Rajabasa di Kabupaten Lampung Selatan, Kecamatan Padang Cermin dan Punduh Pedada di Kabupaten Pesawaran (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2014).

Kabupaten Pesawaran adalah daerah endemis malaria tertinggi di Lampung dengan angka API 7,26‰ pada tahun 2014. Pada beberapa daerah di kabupaten tersebut terdapat wilayah dengan endemisitas tinggi seperti wilayah kerja Puskesmas Hanura dengan angka API sebesar 51,58‰ tertinggi di seluruh puskesmas di Lampung. Urutan ke dua adalah Puskesmas Punduh Pedada dengan API 38,33‰ dilanjutkan dengan Puskesmas Padang Cermin dengan API sebesar 16,46‰ (Dinas Kesehatan Kabupaten Pesawaran, 2014)

Angka kejadian malaria yang tinggi pada beberapa daerah di Indonesia termasuk di Kabupaten Pesawaran disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor-faktor tersebut yaitu faktor perubahan lingkungan, perubahan iklim mobilitas penduduk yang tinggi, faktor status gizi masyarakat, program pengendalian yang dilakukan pemerintah setempat dan ada tidaknya faktor resistensi terhadap obat anti malaria (Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2009).

Faktor resistensi terhadap obat anti malaria merupakan salah satu faktor yang menghambat proses eliminasi malaria. Kasus resistensi terhadap obat anti malaria pertama kali dilaporkan terhadap klorokuin dan sulfadoksin pirimetamin pada tahun 1970 (WHO, 2012). Di Indonesia, resistensi terhadap klorokuin dan sulfadoksin pirimetamin pertama kali dilaporkan terjadi di Papua dan Kalimantan Timur pada tahun 1975. Resistensi terhadap kedua jenis anti malaria ini semakin meluas dan

memburuk dengan terjadinya endemik malaria di seluruh dunia yang berakibat meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pada penyakit ini (Snow, 2001).

World Health Organization merekomendasikan penggunaan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai pengobatan lini pertama pada malaria *falciparum* di semua negara pada tahun 2006 karena terjadinya resistensi terhadap klorokuin yang telah begitu meluas (WHO, 2010). Peningkatan penggunaan ACT pada terapi malaria yang bersamaan dengan program penggunaan kelambu berinsektisida telah menurunkan angka morbiditas dan mortalitas global terhadap penyakit malaria (Bhattarai *et al*, 2007)

. Kebijakan pengobatan malaria dengan ACT di Indonesia dimulai sejak tahun 2004 dan saat ini telah dilaksanakan di semua provinsi (Depkes RI 2008; Kemenkes RI 2011a; Kemenkes RI 2011b). Pengobatan ACT di Indonesia merupakan lini pertama dengan kombinasi artesunat-amodiakuin (AAQ) atau dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) dalam sediaan *fix dose*. Penggunaan kedua obat ini dikombinasikan dengan primakuin untuk fase hepatic pada *Plasmodium vivax* atau mengatasi gametosit *Plasmodium falciparum* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011a)

Pemilihan ACT sebagai lini pertama pengobatan malaria terutama malaria *falciparum* karena kemampuannya yang cepat dalam menurunkan parasit di dalam darah (parasitemia) pada fase aseksual di darah pada fase perkembangan intra eritrositik dibandingkan dengan obat anti malaria sebelumnya. Pengobatan ACT juga mampu menghambat perkembangan gametosit sehingga akhirnya dapat menurunkan transmisi parasit *Plasmodium sp* ke nyamuk *Anopheles sp* sebagai vektornya (Prince, 1996).

Penggunaan ACT secara luas dan dalam waktu yang lama telah menyebabkan

terjadinya resistensi pada obat ini (Rodrigues *et al.*, 2010). Kasus resistensi terhadap artemisinin pertama kali dilaporkan pada tahun 2008 terjadi di Kamboja Selatan (Noedl, 2008). Resistensi terhadap artemisinin ditunjukkan dengan parasitemia yang menetap walaupun penderita telah mendapatkan terapi selama 7 hari atau pun tetap timbulnya parasitemia tersebut setelah 28 hari terapi; konsentrasi plasma dihidroartemisinin yang adekuat; perpanjangan waktu pembersihan parasit (*delayed parasitic clearance*) dan penurunan suseptibilitas terhadap dihidroartemisinin (Noedl, 2008). Dondrop *et al.*, pada pertengahan tahun 2009 melaporkan juga adanya *delayed parasitic clearance* pada isolat yang berasal dari Pailin, Kamboja Selatan dan Wang Pha, Thailand Barat Laut.

Timbulnya resistensi *Plasmodium sp* terhadap ACT berhubungan dengan adanya polimorfisme gen penyandi protein yang berkaitan dengan mekanisme kerja artemisinin. *Plasmodium falciparum* memiliki 14 kromosom dengan ukuran total genom 22,8 Mega basa (Mb). Setiap kromosom berukuran sekitar 0,643-3,29 Mb (Gardner *et al.*, 2002). Jumlah gen yang terdapat pada *Plasmodium falciparum* adalah sebanyak 5300 gen yang mengkode beberapa protein (Cheng *et al.*, 1998; Kyes *et al.*, 1999).

Terdapat 211 gen variatif yang berperan sebagai pertahanan parasit ini terhadap lingkungannya. Beberapa gen tersebut berfungsi pada resistensi parasit dalam terapi obat anti malaria seperti gen *Plasmodium falciparum Chloroquine Resistance Ttransporter* (PfCRT) (Djimde *et al.*, 2001; Warhurst, 2001; Lopes *et al.*, 2002; Kamelia 2010), gen *Plasmodium falciparum Multi Drug Resistance I* (PfMDR1) (Sidhu *et al.*, 2005; Humpreys *et al.*, 2007), gen *Plasmodium falciparum ATPase6* (PfATPase6) (Afonso *et al.*, 2006; Menegon *et al.*, 2008; Dahlstrom *et al.*, 2008;

Taher *et al.*, 2009) dan gen *Plasmodium falciparum* K13 (PfK13) (Ariey *et al.*, 2014; Mohon *et al.*, 2014; Ashley *et al.*, 2014)

Polimorfisme pada gen *Plasmodium falciparum* seperti *Plasmodium falciparum* *Multi Drug Resistance I* (PfMDR1) dianggap berhubungan terhadap adanya resistensi multi drug pada klorokuin, meflokuin, amodiakuin, halofantrin, kuinin dan artemisinin. Gen *Plasmodium falciparum* *ATP6ase6* (PfATPase6) dianggap menimbulkan resistensi terhadap artemisinin dengan cara mencegah kerja artemisinin terhadap penghambatan *sarcoendoplasmic reticulum calcium-dependent ATPase* (SERCA) Ca^{2+} -pump ATPase6. (Tahar *et al.*, 2009; Rodrigues *et al.*, 2010). Akan tetapi selanjutnya pada tahun 2011, O'Brien *et al* membuktikan bahwa tidak ada hubungannya antara resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap artemisinin (yang ditunjukkan dengan *parasitic clearance*) dengan gen PfMDR1 maupun PfATPase6 yang diambil dari isolat pasien di Kamboja Selatan dan Thailand Barat Laut.

Penelitian yang dilakukan oleh Ariey *et al.*, 2014 menemukan adanya polimorfisme pada gen *propeller Pkelch13* (PfK13) yang berkaitan dengan adanya resistensi terhadap artemisinin secara *in vitro* dan secara *in vivo*. Pada penelitian tersebut diketahui adanya perlambatan *parasite clearance rate* pada isolat *Plasmodium falciparum* yang diambil dari Kamboja Selatan dimana resistensi terhadap ACT pertama kali ini ditemukan. Resistensi yang terjadi berhubungan dengan mutasi kodon Y493H, R539T, dan C580Y.

Pada penelitian yang dilakukan Mohon *et al.*, (2014) di Banglades tidak ditemukan adanya mutasi kodon Y493H, R539T, dan C580Y. Akan tetapi ditemukan adanya mutasi kodon A578S yang berhubungan dengan *delayed parasite clearance*.

Torentino *et al.*, (2014) melaporkan adanya polimorfisme pada gen PfK13 tetapi

tidak ada mutasi pada kodon yang berhubungan dengan adanya resistensi terhadap artemisinin pada penelitian yang dilakukan di Senegal, Dakar.

Penelitian multisenter yang dilakukan sepanjang *Greater Mekong Subregion (GMS)* yang meliputi Kamboja, Thailand, Myanmar dan Vietnam melaporkan bahwa mutasi pada gen Pfk13 yang berhubungan dengan adanya resistensi artemisinin terletak setelah kodon 440 (Ashley *et al.*, 2014). Mutasi pada kodon C580Y adalah predominan di Kamboja Selatan akan tetapi tidak ditemukan di Banglades dan Laos.

Gen Pfk13 terletak pada kromosom 13 pada urutan nukleotida 1.724.848 sampai 1.727.028. Gen Pfk13 terdiri dari 2187 pasang basa (*base pair bp*). Gen ini merupakan gen regulator yang menghasilkan protein *Kelch13* yang berperan pada proses penghancuran substrat non fungsional pada sitoplasma sel *Plasmodium falciparum*. Protein ini berfungsi sebagai adaptor pengikatan protein dengan substrat non fungsional yang selanjutnya akan di-ubiquitiniliasi dan akhirnya akan didegradasi di proteosoma.

Polimorfisme gen Pfk13 menyebabkan terjadinya perubahan fungsi pada produk proteinnya. Produk protein mutan yang dihasilkan Gen Pfk13 akan menjadi kompetitor artemisin dan derivatnya pada pengikatan *Transcription Factors (TF)*. Dengan adanya pengikatan TF oleh protein gen Pfk13 mutan, maka hanya sebagian kecil saja artemisinin yang dapat berikatan dengan TF sehingga jumlah artemisinin-TF yang masuk ke dalam inti sel akan menjadi sedikit. Hal ini akan menyebabkan terjadinya mekanisme stres oksidatif dan penghambatan siklus sel. Kedua mekanisme ini menyebabkan sebagian besar *Plasmodium falciparum* tetap berada pada fase aktif sebagai bentuk cincin.

Polimorfisme gen Pfk13 menyebabkan terjadinya resistensi *Plasmodium*

falcifarum terhadap ACT yang tentunya akan mempengaruhi respon terapi pada penderita malaria. Kegagalan respon terapi sebagai akibat dari resistensi terhadap ACT akan memperberat kondisi klinis penderita malaria. Hal ini diakibatkan karena pertumbuhan parasit tidak dihambat oleh anti malaria yang diberikan. Parasitemia yang tinggi akan memberikan gambaran kondisi klinis yang lebih buruk dibandingkan parasitemia yang lebih rendah, walaupun respon imun penderita juga berperan terhadap penghambatan pertumbuhan parasit (Markell *et al.*, 1986; Garcia dan Bruckner 1997; Biggs dan Brown 2001; Heelan dan Ingersoll 2002; White 2004; Centers for Disease Control and Prevention 2012).

Parasitemia yang menetap sebagai akibat *delayed parasit clearance* dan suseptibilitas yang menurun pada terapi malaria pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya kegagalan terapi pada penyakit ini. Berdasarkan data WHO tahun 2015 telah ditemukan adanya kegagalan terapi pada penderita malaria *falciparum* dengan kombinasi ACT pada 60 negara di dunia.

Penelitian yang dilakukan di tahun 2010 oleh Suwandi di Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran menunjukkan terjadinya kegagalan terapi 11,59 % dari 69 sampel penelitian yang telah menjalani pengobatan dengan ACT selama 28 hari berdasarkan pedoman WHO (2006). Sewa pada tahun 2013 juga melaporkan telah terjadi kegagalan terapi ACT secara klinis pada 5, 45% sampel yang diteliti di Papua Barat.

Penelitian untuk melihat polimorfisme gen Pf K13 belum pernah dilakukan di Indonesia. Dinas Kesehatan Kabupaten Pesawaran telah menetapkan penggunaan ACT sebagai lini pertama obat anti malaria sejak tahun 2004. Terdapatnya kasus kegagalan terapi ACT serta penggunaan ACT yang telah lama diterapkan pada

pedoman pengobatan penyakit malaria di Kabupaten Pesawaran menjadi suatu hal yang menarik untuk dikaji. Penelitian ini akan mengkaji polimorfisme gen Pfk13 serta hubungannya dengan respon terapi ACT penderita malaria falciparum.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1. Bagaimanakah gambaran respon terapi ACT pada penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran?
- 1.2.2. Apakah terdapat polimorfisme gen Pfk13 pada isolat Plasmodium dari penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran?
- 1.2.3. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen Pfk13 dengan respon terapi pada penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengkaji hubungan polimorfisme gen Pfk13 dengan respon terapi ACT penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran Provinsi Lampung.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui gambaran respon terapi ACT pada penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran
- 1.3.2.2. Mengkaji polimorfisme gen Pfk13 pada isolat Plasmodium dari

penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran

- 1.3.2.3. Mengkaji hubungan polimorfisme gen PfK13 dengan respon terapi ACT penderita malaria falciparum di Kabupaten Pesawaran

1. 4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat menjadi data dasar tentang hubungan polimorfisme gen PfK13 dengan respon terapi ACT penderita malaria falciparum.

1.4.2. Bagi Pembuat Kebijakan dan Praktisi Klinis

Hasil penelitian ini dapat menjadi masukan bagi Dinas Kesehatan Kabupaten Pesawaran, Dinas Kesehatan Provinsi Lampung dan praktisi klinis untuk meneruskan pengobatan malaria dengan menggunakan ACT dalam 5 tahun ke depan karena respon terapi ACT yang masih adekuat dan belum ditemukannya polimorfisme pada gen PfK13.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini memberikan kepastian pada masyarakat mendapatkan pengobatan malaria yang adekuat berdasarkan *evidence based medicine*.