

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasit penyebab malaria terbanyak di dunia adalah *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax*, tetapi penyebab kematian terbanyak disebabkan oleh infeksi *P. falciparum*.¹ *P. falciparum* termasuk kedalam filum *apicomplexan* yang mengandung parasit protozoa yang biasa menginfeksi manusia dan organisme lain. Parasit *apicomplexan* mengandung organ khusus yang disebut *apicoplast* dengan sifat non - fotosintesis tetapi aktif secara metabolik.² Parasit *P. falciparum* memiliki siklus hidup yang sangat kompleks didalam tubuh host dan vektornya, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles sp.*³ Risiko Kematian pada balita yang terinfeksi oleh *P. falciparum* mencapai 10-20% yang dihubungkan dengan kejadian *cerebral malaria*.⁴ Malaria yang disebabkan oleh infeksi *P. falciparum* akan mengalami *blackwater fever* atau urin kehitaman karena adanya proses hemolisis eritrosit yang sangat banyak.⁵

Infeksi *P. falciparum*, *P. malariae*, dan *P. vivax* dapat menyebabkan kerusakan pada struktural ginjal. Hal ini disebabkan oleh gangguan hemodinamik dan respon imun. Infeksi *P. falciparum* menyebabkan kerusakan yang paling berat pada ginjal.⁶ Kejadian ini berhubungan dengan patogenesis dari infeksi *P. falciparum* yang menginfeksi sampai ke mikrosirkulasi, salah satunya perdarahan di ginjal. Infeksi *P. falciparum* akan menyebabkan perubahan pada permukaan sel darah merah yang sudah terinfeksi sehingga terjadi ikatan antara sel darah terinfeksi dengan endotel pembuluh darah atau trombosit yang disebut sitoaderensi, kemudian sitoaderen eritrosit akan menyebabkan eritrosit yang terinfeksi tinggal di dalam mikrovaskular disebut sekuesterasi, perlekatan dengan sepuluh atau lebih sel eritrosit yang tidak terinfeksi menyelubungi 1 sel eritrosit yang sudah terinfeksi disebut *rosetting*.⁴ Gangguan mikrosirkulasi yang diakibatkan oleh infeksi *P. falciparum* secara terus menerus akan mengakibatkan kerusakan pada ginjal secara akut.

Kejadian AKI (*Acute Kidney Injury*) sering terjadi pada kasus malaria. Berdasarkan prevalensi global, AKI terjadi pada lebih kurang 20-50% pasien malaria yang di rawat di Rumah Sakit. Kejadian ini muncul bersamaan dengan gejala klinis malaria yaitu, demam, mual, gangguan pernapasan dan anemia.⁷ Berdasarkan data yang dikumpulkan oleh Tran, *et al.* (1996), didapatkan sekitar 50 % pasien malaria memiliki keterlibatan bukti peningkatan kreatinin serum > 2 mg / dl sebagai bentuk pemeriksaan darah pada pasien gagal ginjal akut, tetapi hanya 30 % yang sesuai dengan kriteria gagal ginjal akut menurut WHO (*World Health Organization*).⁸ Menurut Mehta, *et al.* (2001), sekitar 66,67 % kasus gagal ginjal akut disebabkan oleh *P. falciparum*, sekitar 12,5 % yang disebabkan karena infeksi *P. vivax* dan 20,83 % yang disebabkan karena infeksi campuran *P. falciparum* dan *P. vivax*.⁹ Kejadian gagal ginjal akut akibat malaria disebabkan karena kejadian ATN (*Acute Tubular Necrosis*) dan MPGN (*Mesangioproliferative Glomerulonefritis*). Berdasarkan data yang telah dikumpulkan didapatkan penyebab kejadian gagal ginjal akut adalah akibat ATN. Kasus ATN terjadi pada 1 - 4% kasus infeksi *P. falciparum*. Untuk melihat derajat keparahan malaria falciparum sebagai penyebab terbanyak kejadian ATN dilakukan pemeriksaan histopatologis sebagai pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan histopatologi pada ATN akan menunjukkan gambaran nekrosis pada tubulus yang terjadi secara akut dan ditandai dengan adanya bagian epitel yang lepas serta hilangnya bagian *brush border*.¹⁰

Malaria falciparum dengan komplikasi AKI berpotensi juga untuk mengalami CKD (*Chronic Kidney Disease*) dan mendapatkan terapi pengganti ginjal. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Koopmans, *et al.* (2015), sekitar 52,5 % atau 39 pasien dengan malaria falciparum mengalami AKI di Rotterdam. Penelitian dilakukan berdasarkan kriteria KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) dengan syarat kreatinin serum diatas 120 µmol/L, dan didapatkan 3 pasien membutuhkan terapi pengganti ginjal, sedangkan yang lain akan sembuh setelah 17 lebih kurang 6 hari.¹¹ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Coca, *et al.* (2012), pasien AKI yang sembuh setelah beberapa hari bisa

mengalami AKI ulangan atau CKD karena dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti imunitas dan riwayat penyakit ginjal sebelum terinfeksi malaria.¹²

Parasit *P. berghei* adalah salah satu hemoprotozoa yang menyebabkan penyakit malaria pada rodensia, terutama rodensia kecil yang dibawa oleh nyamuk *An. stephensi*.¹³ Infeksi parasit ini dapat dianalogikan dengan infeksi *P. falciparum* pada manusia. Parasit ini dapat menyebabkan malaria berat pada rodensia seperti *P. falciparum* pada manusia. Parasit ini dapat memasuki mikrosirkulasi sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada hati, otak, paru - paru dan ginjal rodensia. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Junaid, *et al.* (2017), terdapat perbedaan gambaran histopatologi ginjal rodensia sebelum dan setelah diinfeksi dengan *P. berghei*. Ginjal memberikan gambaran lebih pucat secara makroskopis dan secara mikroskopis memberikan gambaran nekrosis pada tubulus ginjal.¹⁴ Menurut penelitian yang dilakukan Elias, *et al.* (2012), terdapat perubahan permeabilitas kapiler ginjal karena produk stress oksidatif yang dihasilkan selama infeksi, penurunan pengiriman oksigen ke sel dan jaringan sehingga menimbulkan hipoksia serta diperberat karena penurunan efisiensi antioksidan dan mekanisme sitoprotektif pada mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi *P. berghei*. Peningkatan produk stress oksidatif juga ditandai dengan peningkatan ekspresi LOX-1 (*Lectin Like Oxidized LDL Receptor - 1*) yang diekspresikan oleh sel glomerulus ginjal.¹⁵ Berdasarkan penelitian yang dilakukan Mendez, *et al.* (2006), terdapat perubahan ultrastruktural ginjal yang terjadi akibat infeksi *P. berghei* pada mencit *Mus musculus Balb/C* saat diamati dengan mikroskop elektron. Perubahan tersebut meliputi vakuola sitoplasma yang luas, *autophagy* pada sel tubulus proksimal, penebalan endotel kapiler peritubular, retikulum endoplasma kasar mengalami pembengkakan dan adanya infiltrasi makrofag.¹⁶

Parasit *P. berghei* memiliki banyak kesamaan dengan *P. falciparum* diluar kemampuannya untuk menyebabkan malaria berat pada inangnya. Parasit ini memiliki susunan kromosom yang berdekatan dengan *P. falciparum*.¹⁷ Parasit ini merupakan parasit percobaan untuk mencit *Mus musculus Balb/C* yang tidak bisa menginfeksi manusia.¹³ Parasit ini memiliki kesamaan proses untuk menembus

pembuluh darah dengan menyekresikan enzim fosfolipase seperti *P. falciparum* yang menginfeksi manusia. Parasit ini memiliki kesamaan siklus hidup dan beberapa struktur tubuh dengan *P. falciparum*, yaitu memiliki lebih dari satu nukleolus, memiliki pigmen dan membran vesikula yang halus, memiliki membran pembatas yang rangkap dan tidak mempunyai bentukan mitokondria. Parasit ini memiliki protein permukaan yang sama untuk menginvasi eritrosit seperti *P. falciparum*.^{18,19}

Malaria falciparum adalah malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum*. Malaria ini merupakan malaria berat karena bisa menyebabkan komplikasi berat pada penderitanya. Komplikasi ini dihubungkan dengan kemampuan infeksi *P. falciparum* mencapai ke mikrosirkulasi, diantaranya otak, ginjal dan paru - paru. Komplikasi malaria falciparum pada mikrosirkulasi ginjal adalah AKI. Kejadian AKI ini didahului dengan kejadian ATN dan MPGN dengan prevalensi terbanyak adalah ATN. Kejadian ATN ini ditandai dengan adanya perubahan gambaran histopatologi tubulus ginjal yang dapat diamati dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 40 x 10 kali. Nekrosis sel tubulus ginjal dapat ditandai dengan adanya perubahan pada inti sel tubulus ginjal dan melihat bagian *brush border* serta epitel sel tubulus ginjal. Perubahan gambaran histopatologi ginjal pada manusia yang terinfeksi *P. falciparum* bisa dianalogikan dengan gambaran histopatologi ginjal mencit *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei*.

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perubahan gambaran histopatologi tubulus ginjal pada mencit yang diinfeksi dengan *P. berghei* dan untuk mengetahui derajat keparahan kerusakan ginjal yang disebabkan oleh malaria falciparum sebagai penyebab kematian utama pada semua kasus malaria.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian yaitu Bagaimana gambaran histopatologi ginjal mencit putih *Mus musculus Balb / C* yang diinfeksi dengan *P. berghei*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran histopatologi tubulus ginjal mencit putih *Mus musculus Balb/C* yang diinfeksi dengan *P. berghei*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui nilai rerata nekrosis sel tubulus ginjal mencit *Mus musculus Balb / C* yang diinfeksi dengan *P. berghei*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

1. Memperoleh pengetahuan mengenai gambaran histopatologi ginjal dan tingkat keparahan kerusakan ginjal yang sudah terinfeksi oleh *P. falciparum*.
2. Memperoleh pengetahuan mengenai pengaruh imunisasi ekstrak kelenjar ludah nyamuk *An. sundaicus* terhadap kerusakan ginjal.
3. Memperoleh pengalaman dalam membuat suatu penelitian

1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap telaah gambaran histopatologi dalam melihat tingkat keparahan kerusakan organ ginjal akibat penyakit malaria falciparum.