

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi serius yang mengancam nyawa dan berdampak cukup besar bagi beban fasilitas kesehatan.¹ Banyaknya kasus malaria disertai dengan beratnya derajat malaria disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, dengan manusia sebagai hostnya.^{1,2} Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) Malaria Report 2021, pada tahun 2020 terdapat peningkatan kasus malaria di seluruh dunia menjadi 241 juta kasus, dengan jumlah kasus kematian akibat malaria sebanyak 627.000.³ Sedangkan pada wilayah Asia Tenggara yang memiliki 9 negara endemik malaria, melaporkan bahwa pada tahun 2020 terdapat 5 juta kasus malaria dan berdampak sekitar 2% pada beban malaria di seluruh dunia. Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus malaria terbanyak di Asia Tenggara bersama dengan India dan Myanmar. Kasus malaria di Indonesia lebih banyak terkonsentrasi di wilayah timur, seperti Maluku, Papua, Papua Barat, NTT, dan Maluku Utara.⁴

Malaria menjadi masalah kesehatan yang sulit diatasi karena kejadian kesakitan dapat berlangsung berulang kali. Serangan berulang malaria berkaitan dengan eliminasi parasite fase eritrosit yang tidak sempurna. Kejadian ini disebabkan lebih dari satu penyebab potensial dalam malaria, seperti pengobatan yang tidak adekuat dengan obat-obatan skizontisida darah, reaktivasi bentuk hipnozoit, rendahnya respons imun, adanya reinfeksi dengan *Plasmodium* baru, atau adanya infeksi baru di daerah dengan penularan malaria yang tinggi.⁵

Selama perjalanan infeksi malaria, beberapa faktor berperan terhadap pengendalian kejadian infeksi dan reinfeksi malaria sehingga mempengaruhi derajat keparahan penyakit malaria hingga berujung kematian host. Upaya *P. falciparum* untuk dapat lolos dari sistem imun host menjadi salah satu kemungkinan terjadinya reinfeksi malaria. Mekanisme variasi antigen, sekuestrasi, dan *cytoadherence* digunakan parasite malaria untuk menghindari proses eliminasi

yang dilakukan sistem imun host. Variasi antigen yang dilakukan tidak hanya terbatas melalui perubahan ekspresi antigen pada permukaan eritrosit yang terinfeksi. Beberapa antigen tersebut berperan sebagai ligan untuk menempel pada reseptor endotel kapiler postvenula. Selain itu, adanya proses sekuestrasi menyebabkan parasite dapat menghindari pembersihan di limpa sehingga memicu kejadian reinvasi dan proliferasi parasit malaria yang diiringi perburukan gejala pada penderita.⁶ Upaya pencegahan dan penanggulangan malaria perlu dilakukan secara optimal di Indonesia terutama pada wilayah risiko tinggi malaria.⁷

Artemisin Combination Therapies (ACT) merupakan pengobatan lini pertama dan lini kedua di negara endemik serta memegang peranan penting untuk malaria tanpa komplikasi yang disebabkan oleh *P. falciparum*.^{8,9} Pengobatan ini terdiri dari derivat artemisin ditambah obat dengan waktu paruh lebih lama (misalnya, mefloquine, piperazine, lumefantrine), yang mampu mengeliminasi tingkat parasitemia secara cepat dan diharapkan memiliki tingkat resistensi yang rendah terhadap parasite.¹⁰ Namun, resistensi terhadap obat antimalaria standar ACT telah dilaporkan di Asia, yang ditandai dengan klirens parasit malaria yang rendah, pemanjangan terapi, serta peningkatan IC₅₀ secara *in vitro*.^{9,10} Penurunan efikasi artemisin dalam pengobatan malaria lini pertama dapat meningkatkan tingkat parasitemia yang harus ditangani oleh obat pasangannya dalam ACT. ACT dengan demikian dapat gagal dalam mengeliminasi parasit malaria, terutama *P. falciparum*.^{2,10}

Keseimbangan komponen respons imun inang terhadap pathogen, seperti pro-inflamasi dan anti-inflamasi memiliki peran penting dalam menentukan hasil dari respons imun terkait infeksi *Plasmodium*. *Antigen Presenting Cell* (APC) pada infeksi *Plasmodium sp* berperan dalam fase pengenalan dan aktivasi sel *T helper* (Th)0 yang masih naif untuk selanjutnya di awal infeksi menjadi sel Th1 penghasil sitokin pro-inflamasi yaitu *Interferon-gamma* (IFN γ) dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α). Perjalanan infeksi *Plasmodium* disertai pergeseran dari sel Th1 ke Th2 penghasil sitokin anti-inflamasi yaitu IL-10 dan IL-4.¹¹

IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang memiliki efek proteksi terhadap beratnya manifestasi imunopatologi malaria dengan mengontrol respons inflamasi

sehingga kerusakan jaringan dapat dicegah. IL-10 juga berperan dalam menghambat pengendalian infeksi *Plasmodium*.¹² ACT terbukti meningkatkan produksi IL-10 sel limpa mencit swiss dengan infeksi *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) yang merupakan model hewan coba untuk *Plasmodium falciparum*.¹³ Batang kayu ular (*Strychnos lucida*) merupakan tanaman yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat Nusa Tenggara Timur (NTT) sebagai obat tradisional yang berkhasiat mengobati berbagai penyakit, terutama sebagai obat antimalarial. Pemberian Ekstrak Etanol Batang Kayu Ular (EEBKU) maupun kombinasi EEBKU-ACT dihubungkan dengan peningkatan terbatas produksi IL-10 sel limpa. Hal ini diperlihatkan dengan adanya peningkatan produksi IL-10 limpa secara bermakna di atas normal pada kelompok mencit dengan perlakuan EEBKU maupun kombinasi EEBKU-ACT, dan produksi IL-10 pada kedua kelompok ini lebih rendah dibanding perlakuan ACT. Peningkatan produksi IL-10 limpa disertai tingkat parasitemia yang rendah pada fase penyembuhan ditemukan pada ketiga intervensi tersebut. Peningkatan produksi IL-10 limpa mengganggu pengendalian infeksi dengan demikian belum terbukti. Sitokin yang dominan sebelum tubuh inang terinfeksi *Plasmodium* berpengaruh terhadap kemampuan inang dalam mengendalikan infeksi *Plasmodium*.^{14,15} Bagaimana efek intervensi kombinasi EEBKU-ACT terhadap infeksi PbA selanjutnya atau reinfeksi belum diketahui. Kombinasi EEBKU-ACT yang efektif sebagai antimalaria sekaligus mampu membatasi peningkatan produksi IL-10, diharapkan mampu mengendalikan reinfeksi PbA. Penelitian perlu dilakukan untuk membuktikan hal tersebut.

1.2 Permasalahan Penelitian

Apakah intervensi kombinasi EEBKU-ACT pada infeksi PbA mempunyai efek terhadap IL-10 dan tingkat parasitemia mencit Swiss yang mengalami re-infeksi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui intervensi kombinasi EEBKU-ACT pada infeksi PbA mempunyai efek terhadap IL-10 dan tingkat parasitemia mencit Swiss yang mengalami reinfeksi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui ada perbedaan tingkat produksi IL-10 kelompok penerima perlakuan kombinasi EEBKU-ACT dengan reinfeksi PbA dibanding kelompok kontrol negative sehat.
- 2) Mengetahui ada perbedaan tingkat produksi IL-10 kelompok perlakuan kombinasi EEBKU-ACT dengan reinfeksi PbA dibandingkan kelompok kontrol positif penerima ACT dengan reinfeksi.
- 3) Mengetahui ada perbedaan tingkat produksi IL-10 kelompok perlakuan kombinasi EEBKU-ACT dengan reinfeksi PbA dibandingkan kelompok perlakuan EEBKU dengan reinfeksi.
- 4) Mengetahui ada perbedaan tingkat parasitemia kelompok perlakuan kombinasi EEBKU-ACT dengan reinfeksi PbA dibandingkan kelompok kontrol positif penerima ACT dengan reinfeksi.
- 5) Mengetahui ada perbedaan tingkat parasitemia kelompok perlakuan kombinasi EEBKU-ACT dengan reinfeksi PbA dibandingkan kelompok perlakuan EEBKU dengan reinfeksi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Memberikan penjelasan tentang proses perjalanan penyakit malaria serta proses imun yang menyertai keadaan infeksi malaria, serta peran kombinasi EEBKU-ACT dalam pengembangan fitofarmako yang berguna untuk mengatasi infeksi malaria, reinfeksi malaria, dan resistensi ACT.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Memberikan manfaat terhadap perbaikan terapi malaria dalam mengatasi resistensi pengobatan ACT dan terkendalnya kasus reinfeksi malaria yang

mencegah berkembangnya gejala patologis sehingga penderita terhindar dari malaria berat.

1.4.3 Manfaat untuk Penelitian

Menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya terkait efektivitas intervensi EEBKU-ACT terhadap peningkatan produksi IL-10 dan penurunan tingkat parasitemia sebagai terapi malaria pada kasus infeksi malaria dan reinfeksi malaria serta memberikan informasi tentang sistem imun yang berperan pada penderita yang mengalami reinfeksi malaria.

1.4.4 Manfaat untuk Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai khasiat EEBKU-ACT sebagai terapi malaria pada kasus reinfeksi *Plasmodium*.

1.5 Keaslian Penelitian

No.	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	<i>Annona muricata</i> Associated with Increase Phytohemagglutinin Induced Spleen IL-10 Production of Swiss Mice During Cerebral Malaria Phase. ¹⁶	Desain : Post test only control group Subjek : 30 mencit swiss yang dibagi kedalam 6 kelompok dan dipilih secara acak Durasi : 14 hari Variabel bebas : Ekstrak <i>Annona muricata</i> Variabel terikat : Kadar IL-10, MIF, Hb dan eritrosit	Ekstrak <i>Annona muricata</i> berhubungan dengan peningkatan produksi limpa-IL-10 selama fase Malaria serebral.
2	Role Of IL-10-Producing Regulatory	Desain : Post test only control group	IL-10 berhubungan dengan produksi

	B Cells In Control Of Cerebral Malaria In <i>Plasmodium Berghei</i> Infected Mice. ¹⁷	Subjek: mencit C57BL/6 dan BALB/c usia 68 minggu (model malaria serebral) yang diinfeksi 10^6 <i>P.berghei</i> pRBCs saat post infeksi malaria. Durasi: 9 hari Variabel bebas: Kadar infeksi <i>P.berghei</i> pada fase darah malaria Variabel terikat: Kadar IL-10, sel Breg, sel NK, dan CD8⁺ sel T	sel Breg yang berperan penting pada mekanisme kontrol imunopatologi dan mencegah malaria serebral terkait infeksi <i>P.berghei</i>.
3	Curcumin-Arteether Combination Therapy of <i>Plasmodium berghei</i> -Infected Mice Prevents Recrudescence Through Immunomodulation. ¹⁸	Desain: Post test only control group Subjek: Mencit ukuran 30 g yang diinfeksi intraperitoneal oleh <i>P.berghei</i> (strain ANKA) Durasi: Variabel bebas: Curcumin-ART (AC), ART-alone (AE) Variabel terikat: Tingkat parasitemia darah, TLR2, IL-10, IgG, IFN γ, IL-12	Terapi kombinasi curcumin-artemisin memiliki efek potensial terhadap pencegahan rekrudensi infeksi <i>P. falciparum</i> dan relaps pada malaria vivax.
4	Reduce Spleen-IFN- γ Correlated with	Desain: Post test only control group	Ekstrak <i>Annona muricata</i> dapat

	CXCL9 Levels During Cerebral Malaria Phase in <i>Annona muricata</i> -Treated Swiss Mouse Study. ¹⁹	Subjek: 36 mencit Swiss yang dibagi dalam 6 kelompok Durasi: 7 hari Variabel bebas: Ekstrak <i>A. muricata</i> Variabel terikat: Produksi IFN γ	meningkatkan IL-10 limpa dan menormalkan produksi CXCL9 pada tikus yang berperan dalam imunopatologi malaria serebral.
5	PD-1 Blockade Promotes Immune Memory Following <i>Plasmodium Berghei</i> ANKA Reinfection. ²⁰	Desain: Post test only control group Subjek: mencit usia 6-8 minggu yang direinfeksi <i>PbA</i> Durasi: 7 hari Variabel bebas: PD-1 antibodi monoklonal Variabel terikat: Tingkat parasitemia, kadar sitokin (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-6), level antibodi	Pemberian PD-1 antibodi monoklonal dapat mengurangi tingkat parasitemia mencit, meningkatkan Th1 dan sel Th folikular, serta meningkatkan sel T memori, sel plasma, dan produksi antibody.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dalam hal variabel bebas dan variabel terikat. Pada penelitian ini dilakukan penilaian kapasitas produksi IL-10 limpa pada mencit yang direinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA dan diberikan kombinasi EEBKU-ACT dengan dosis pencegahan dan pengobatan.