

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Malaria adalah suatu penyakit menular yang banyak diderita oleh penduduk di daerah tropis dan subtropis, termasuk Indonesia. Setiap tahun, lebih dari 500 juta manusia terinfeksi malaria dan lebih dari 1 juta di antaranya meninggal dunia. Indonesia termasuk salah satu wilayah endemis malaria terbesar di dunia (Pratamawati, 2012). Selain itu, pada tahun 2010, kasus kematian akibat malaria secara global diperkirakan 655.000 jiwa. Sembilan puluh satu persen dari kasus tersebut terjadi di Afrika sedangkan Asia Tenggara menyumbang 6% dari total kematian tersebut dengan 86% diantaranya menyebabkan kematian balita (WHO, 2011).

Berdasarkan data statistik rumah sakit di Indonesia dari tahun 2006 sampai tahun 2009, angka kematian akibat malaria cenderung meningkat dua kali lipat (dari 1,34% menjadi 3,6%). Tingkat kejadian malaria per tahun atau *Annual Parasite Incident (API)* di Indonesia adalah 1,85 kasus tiap 1000 orang penduduk pada tahun 2009. Sebanyak 80% daerah di Indonesia dikategorikan dalam wilayah endemis dan 45% penduduk tinggal di wilayah endemis. Daerah-daerah yang termasuk dalam stratifikasi malaria tinggi adalah daerah-daerah timur seperti Papua, Papua Barat, Maluku, Maluku Utara dan Nusa Tenggara Timur. Daerah endemis ini ditargetkan bebas malaria pada tahun 2030 (Depkes, 2011).

Bayi, balita, dan wanita hamil merupakan populasi yang mempunyai risiko tinggi terhadap infeksi malaria dan merupakan penyebab tingginya kematian karena malaria (Pratamawati, 2012). Wanita hamil lebih mudah terinfeksi malaria

dibandingkan dengan populasi umumnya, selain mudah terinfeksi wanita hamil juga mudah mengalami infeksi yang berulang dan komplikasi berat yang mengakibatkan kematian. Hal ini disebabkan karena adanya plasenta tempat parasit menempel dan terjadinya penurunan imunitas selama kehamilan terutama kehamilan pertama dan kedua. Perubahan sistem imun tersebut meliputi perubahan respon imun lokal pada mukosa uterus dan perubahan respon imun perifer. Hal tersebut bertujuan untuk mentoleransi fetus yang merupakan benda asing bagi ibu (Trundley & Moffet, 2004; CDC, 2012).

Menurut *Mass Blood Survei* (MBS) pada tahun 2008 kasus infeksi pada ibu hamil yang terbanyak di Indonesia adalah di Nusa Tenggara Timur (NTT) yaitu sebanyak 624 orang, kemudian di Maluku sebanyak 455 orang. Secara absolut provinsi yang mempunyai kasus ibu hamil dengan malaria tertinggi adalah NTT, namun provinsi yang mempunyai persentase kasus ibu hamil dengan malaria tertinggi adalah Sumatera Barat (6,36%) dan Riau (2,24%) (Depkes, 2011).

Infeksi malaria pada kehamilan sangat merugikan bagi ibu dan janin yang dikandungnya, karena dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu maupun janin. Pada ibu, malaria dapat menyebabkan anemia berat, malaria serebral, edema paru, gagal ginjal bahkan dapat menyebabkan kematian. Pada janin, dapat menyebabkan abortus, lahir prematur, berat badan lahir rendah (BBLR), dan kematian janin (Depkes, 2011). Pada daerah endemis malaria, 19% kasus bayi BBLR disebabkan oleh malaria dan 6% kasus kematiannya disebabkan oleh malaria pada kehamilan (Guyatt & Snow, 2004). Brabin, *et al.*, 2001 menyatakan bahwa malaria menyebabkan anemia pada kehamilan. Di Sub Saharan Afrika, 9% dari kematian maternal akibat anemia disebabkan oleh malaria. Diperkirakan

5.300 kematian maternal di Sub Saharan Afrika tiap tahunnya disebabkan oleh anemia akibat malaria (Barbin, *et al.*, 2001).

Pada kehamilan terjadi akumulasi eritrosit terinfeksi pada area pembuluh darah maternal pada plasenta (Walter, *et al.* 1982). Plasenta yang terinfeksi parasit menyebabkan peningkatan respon imun lokal terutama respon imun seluler melalui akumulasi sel inflamasi di plasenta. Menariknya, seluruh sel inflamasi terlibat dalam respon tersebut, kecuali sel NK atau *Natural Killer Cells*. Respon imun seluler di plasenta, didominasi oleh makrofag dan monosit serta terdapat sejumlah sel T terutama sel sitotoksik (CD8) dan *T-cell intracellular antigen-1* (TIA-1). Dinyatakan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan sel inflamasi pada intervillous yang diobservasi dari plasenta yang didapat dari negara Tanzania ketika dibandingkan dengan plasenta dari negara Spanyol, negara non endemik malaria dengan  $p = 0,006$ . Akumulasi sel inflamasi, sel imun, dan eritrosit terinfeksi di plasenta akan menghambat aliran darah yang membawa nutrisi ke janin yang akan membawa dampak buruk bagi janin tersebut (Ordi *et al.*, 2001).

Pengetahuan atau penelitian mengenai patogenesis suatu penyakit memiliki peran yang penting perkembangan terapi dan penurunan angka kesakitan atau bahkan angka kematian penyakit tersebut. Meskipun ada beberapa penelitian yang menyebutkan terjadinya kenaikan sitokin Th1 pada malaria plasenta, penelitian tersebut tidak konsisten hasilnya (Kane & Andrew, 2011). Peran sel T CD8 dalam malaria plasenta belum dapat ditentukan mengingat fungsi sel tersebut pada mencit model dalam siklus *Plasmodium* stadium liver masih dalam kontroversi (Chandele *et al.*, 2011).

Di Indonesia, penelitian tentang hubungan kehamilan dengan kejadian malaria masih sangat jarang dilakukan (Ismen, 2011). Selain itu, penelitian

mengenai pengaruh keberadaan CD8 di plasenta terhadap malaria plasenta dan berat badan janin belum pernah dilakukan.

## 1.2 Masalah Penelitian

Berdasarkan uraian di atas terdapat permasalahan apakah ada hubungan infeksi *Plasmodium berghei* dengan berat badan janin mencit galur Balb/c bunting melalui peningkatan ekspresi limfosit T CD8 pada plasenta.

### 1.2.1 Sub Masalah

1.2.1.1 Apakah ekspresi limfosit T CD8 pada plasenta mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei* lebih tinggi dibandingkan dengan mencit bunting yang tidak diinfeksi?

1.2.1.2 Apakah berat badan janin mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei* lebih rendah daripada mencit bunting yang tidak diinfeksi?

1.2.1.3 Apakah terdapat hubungan antara jumlah limfosit T CD8 dengan berat badan janin mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei*?

1.2.1.4 Apakah terdapat hubungan antara derajat parasitemia dengan ekspresi CD8 pada plasenta?

1.2.1.5 Apakah terdapat hubungan antara derajat parasitemia dengan berat badan janin mencit bunting?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan apakah ada hubungan infeksi *Plasmodium berghei* dengan berat badan janin mencit bunting melalui peningkatan ekspresi CD8 pada plasenta.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Membuktikan bahwa ekspresi limfosit T CD8 pada plasenta mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei* lebih tinggi dibandingkan dengan mencit bunting yang tidak diinfeksi.
- 1.3.2.2 Membuktikan bahwa berat badan janin mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei* lebih rendah daripada mencit yang tidak diinfeksi.
- 1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara ekspresi limfosit T CD8 dengan berat badan janin mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.
- 1.3.2.4 Menganalisis hubungan antara derajat parasitemia dengan ekspresi CD8 yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.
- 1.3.2.5 Menganalisis hubungan antara derajat parasitemia dengan berat badan janin mencit bunting yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

- 1.4.1.1 Merupakan pembuktian secara ilmiah dan dasar pengembangan teori mengenai keterlibatan sel limfosit T CD8 dalam mekanisme restriksi pertumbuhan janin pada malaria plasenta.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

- 1.4.2.1 Dapat digunakan sebagai dasar teori dan dasar perkembangan terapi untuk mencegah terjadinya restriksi pertumbuhan janin pada malaria plasenta.
- 1.4.2.2 Sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai patofisiologi malaria plasenta.