

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Malaria adalah penyakit *reemerging*, yaitu penyakit infeksi yang sebelumnya sudah terkontrol, kemudian hilang tetapi muncul kembali dengan tampilan lebih virulen (CDC, 2016). Penyakit infeksi ini merupakan penyakit yang ditularkan oleh nyamuk (*mosquito borne disease*). Malaria memiliki gejala-gejala seperti demam dengan fluktuasi suhu secara teratur, anemia, pembesaran limpa, dan adanya pigmen dalam jaringan. Malaria ditemukan hampir di seluruh belahan dunia, terutama di negara-negara yang beriklim tropis dan subtropis (Arsunan, 2012).

Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015, Penduduk yang berisiko terkena malaria berjumlah sekitar 3.2 miliar dari seluruh populasi dunia. Insiden malaria di dunia mencapai 214 juta kasus baru terjadi di tahun 2015, yang terjadi pada 106 negara. Dari kasus baru malaria tersebut, 88% di antaranya dilaporkan di Afrika, diikuti oleh Asia Tenggara (10%) dan daerah Mediterania Timur (2%). Total jumlah kematian akibat malaria diperkirakan 438.000 orang pada tahun 2015; 90% di antaranya terjadi di wilayah Afrika, 7% di Asia Tenggara, dan 2% di daerah Mediterania Timur (WHO, 2015).

Di Indonesia, diperkirakan 35% penduduk tinggal di daerah yang berisiko tertular malaria. Dari 497 Kabupaten/Kota yang ada di Indonesia saat ini, 54% masih merupakan wilayah endemis malaria. Secara nasional kasus malaria tahun 2005-2011, cenderung menurun yaitu sebesar 4.10% (tahun 2005) menjadi 1.38% (tahun 2013) dengan hampir 80% kasus terjadi di kawasan Indonesia Timur. Namun begitu, di daerah endemis angka kejadian malaria

masih sangat tinggi dibandingkan angka nasional, sedangkan di daerah endemis rendah sering terjadi KLB (Kejadian Luar Biasa) sebagai akibat adanya kasus malaria baru di daerah tersebut. Pada tahun 2010 jumlah kematian malaria yang dilaporkan di Indonesia adalah sebanyak 432 kasus. Daerah dengan kasus malaria tinggi dilaporkan dari Kawasan Timur Indonesia (provinsi Papua, Papua Barat, Nusa Tenggara Timur, Maluku dan Maluku Utara). Di kawasan lain juga dilaporkan masih cukup tinggi antara lain di provinsi Bengkulu, Bangka Belitung, Kalimantan Tengah, Lampung, dan Sulawesi Tengah (Kemenkes RI, 2014).

Malaria pada manusia dapat disebabkan oleh lima spesies *Plasmodium*, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*. Malaria karena *Plasmodium falciparum* adalah penyebab sebagian besar kematian akibat malaria. Parasit ini menghalangi aliran darah ke otak, menyebabkan koma, serta kematian (Soedarto, 2011). Distribusi spesies *Plasmodium* yang patogen bagi manusia menunjukkan dominan *Plasmodium falciparum* di daerah tropis Afrika, sementara *Plasmodium vivax* lebih banyak ditemukan dibanding *Plasmodium falciparum* di Amerika Selatan. *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* umumnya ditemukan di Asia Timur dan Pasifik Barat. Meskipun *Plasmodium malariae* dapat terjadi di seluruh daerah endemis malaria, prevalensinya umumnya rendah. Di daerah tropis Afrika, ko-infeksi dari *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae* terkadang terjadi. *Plasmodium ovale* tersebar luas terutama di tropis Afrika sedangkan infeksi *Plasmodium knowlesi* terjadi hanya di kawasan hutan tertentu di Asia Tenggara (Sullivan, 2010).

Malaria berat diketahui paling banyak disebabkan oleh jenis *Plasmodium falciparum*. Salah satu manifestasinya adalah kerusakan ginjal, dapat berupa gagal ginjal akut (GGA). Selain didapatkan pada infeksi *Plasmodium falciparum*, GGA juga terkadang didapatkan pada spesies *Plasmodium vivax* dan

*Plasmodium malariae*. Gagal Ginjal Akut (GGA) karena malaria umumnya ditemukan pada orang dewasa. Mekanisme pasti terjadinya GGA pada malaria belum diketahui sampai sekarang, namun terdapat beberapa hipotesis, yaitu obstruksi mekanik oleh eritrosit yang terinfeksi, mediasi sistem imun glomerular yang patologis, kehilangan cairan karena beberapa mekanisme, dan perubahan dalam mikrosirkulasi ginjal. Temuan histopatologi utama dalam malaria berat dengan GGA adalah nekrosis tubular akut dengan laporan terjadinya nefritis interstitial dan glomerulonefritis (Koopmans *et al.*, 2015).

Pada pasien malaria berat dengan kerusakan ginjal ditemukan sel eritrosit terinfeksi yang lebih banyak dan signifikan dibandingkan pasien tanpa kerusakan ginjal. Jika eritrosit terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum*, maka parasit akan mentraslokasikan proteinnya ke permukaan eritrosit sehingga eritrosit tersebut akan mampu mengalami sitoaderen, *rosetting*, autoaglutinasi, dan sekuestrasi pada pembuluh darah kecil pada berbagai organ vital antara lain otak, limpa, usus, hepar, dan ginjal. Eritrosit yang terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum* akan mengalami ruptur, kemudian akan melepaskan molekul toksin berupa *glycosylphosphatidyl inositol* (GPI), yang mampu menginduksi sel-sel mononuklear untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi (Das, 2008).

Mekanisme sekuestrasi pada pembuluh darah akan menyebabkan keadaan iskemia ginjal yang dapat mengakibatkan meningkatnya produksi protein protektif, salah satunya adalah *heat shock protein 70* (HSP70). *Heat shock protein 70* merupakan suatu protein intraselular yang penelitiannya banyak dikembangkan saat ini. *Heat shock protein 70* bertindak sebagai protein yang mengatur pelipatan protein di dalam sel. (Gitau dan Shonhai, 2010). *Heat shock protein 70* merupakan protein yang paling sering dikembangkan karena mempunyai efek terapeutik yang luas. *Heat shock protein 70* diketahui mempunyai peran sebagai anti inflamasi poten, stabilisasi sitoskeleton, dan

perlindungan intraselular. *Heat shock protein 70* ini akan meningkat saat kondisi stres, terutama di keadaan iskemia (O'Neill *et al.*, 2014). Meskipun peran HSP70 dalam memodulasi respon inflamasi melalui inhibisi aktivasi NFK $\beta$  telah diketahui pada beberapa penyakit, namun penelitian tentang hubungan antara HSP70, aktivasi NFK $\beta$ , dan produksi sitokin di penyakit malaria belum pernah dilakukan (Kempaiah *et al.*, 2016).

Faktor-faktor yang menginisiasi kerusakan sel dan memicu respon kaskade inflamasi dan kerusakan ginjal belum sepenuhnya diketahui setelah gangguan iskemia ginjal. Namun, telah diketahui bahwa setelah terjadi iskemia ginjal, tubuh akan mengeluarkan sinyal tanda bahaya endogen, salah satunya adalah molekul HMGB1. *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) adalah molekul yang terkait dengan adanya kerusakan yang terikat pada kromatin, yang berperan dalam translokasi protein dari nukleus-sitoplasma dan pelepasan sitokin-sitokin pro inflamasi dari sel-sel ginjal saat gangguan iskemia ginjal. (Rabadi *et al.*, 2012)

Malaria berat pada ginjal merupakan salah satu manifestasi dari malaria berat. Studi *in vivo* dengan menggunakan hewan coba telah banyak digunakan. Model malaria yang banyak digunakan adalah mencit dengan galur C57BL/6 yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* ANKA. Model malaria ini dapat digunakan untuk pembelajaran patogenesis malaria berat (Craig *et al.*, 2012).

Berdasarkan informasi mengenai peran HSP70 dan HMGB1 dalam beberapa mekanisme terkait patogenesis malaria pada ginjal seperti yang telah diuraikan diatas, belum ada literatur yang jelas mengenai peran HSP70 dan HMGB1 pada malaria berat di ginjal, oleh karena itu akan diteliti bagaimanakah Peran HSP70 dan HMGB1 pada model mencit malaria berat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana peran HSP70 dan HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada model mencit malaria berat?

### **1.2.1 Masalah Khusus**

1.2.1 Apakah ekspresi HSP70 pada ginjal mencit C57BL/6 kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol?

1.2.2 Apakah ekspresi HMGB1 pada ginjal mencit C57BL/6 kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol?

1.2.3 Apakah terdapat hubungan antara ekspresi HSP70 dengan ekspresi HMGB1?

1.2.4 Apakah terdapat hubungan antara ekspresi HSP70 dengan derajat parasitemia?

1.2.5 Apakah terdapat hubungan antara ekspresi HSP70 dengan derajat parasitemia?

1.2.6 Apakah HSP70 berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat?

1.2.7 Apakah HMGB1 berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui peran HSP70 dan HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada model mencit malaria berat melalui peningkatan ekspresi HSP70 dan HMGB1 pada sitoplasma sel ginjal.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Membuktikan bahwa ekspresi HSP70 pada ginjal mencit C57BL/6 kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

- 1.3.2.2 Membuktikan bahwa ekspresi HMGB1 pada ginjal mencit C57BL/6 kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- 1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara ekspresi HSP70 dengan ekspresi HMGB1.
- 1.3.2.4 Menganalisis hubungan antara ekspresi HSP70 dengan derajat parasitemia.
- 1.3.2.5 Menganalisis hubungan antara ekspresi HMGB1 dengan derajat parasitemia.
- 1.3.2.6 Membuktikan Peran HSP70 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat.
- 1.3.2.7 Membuktikan Peran HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria berat.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1 Manfaat Akademik

- 1.4.1.1 Dapat Memahami patofisiologi dari keterlibatan HSP70 dan HMGB1 dalam terjadinya kerusakan ginjal pada malaria.

##### 1.4.2 Manfaat Klinik

- 1.4.2.1 Sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai patofisiologi kerusakan ginjal pada malaria.
- 1.4.2.2 Dapat digunakan sebagai dasar teori dan dasar perkembangan terapi untuk mencegah terjadinya kerusakan ginjal pada malaria.