

Artikel Penelitian

Hubungan Tumor Necrosis Factor-Alfa (Tnf-A) dengan Kadar Hemoglobin dan Parasitemia pada Infeksi Malaria Falciparum

Lili Irawati

Abstrak

Malaria sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia terutama negara tropis karena menimbulkan angka kesakitan dan kematian yang masih tinggi. Infeksi yang disebabkan oleh plasmodium falciparum dapat menimbulkan gejala yang berat bahkan bisa menimbulkan kematian. Adanya perbedaan perjalanan penyakit pada masing-masing individu salah satunya dipengaruhi oleh sistem imun tubuh seseorang. Diantara zat yang ikut berpengaruh pada imunitas malaria adalah TNF- α . Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui hubungan TNF- α dengan kadar hemoglobin dan parasitemia pada infeksi malaria falciparum. Penelitian ini menggunakan rancangan explanatory secara cross sectional. Penelitian ini terdiri dari 25 penderita malaria falciparum dengan umur berkisar 14 – 60 tahun. Pengolahan data dilakukan dengan uji Pearson correlation menggunakan sistem komputerisasi dan hasil analisis statistik dinyatakan bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$. Arah korelasi ditandai dengan nilai positif atau negatif. Kadar TNF- α dianalisis dengan metoda enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa TNF- α dengan kadar hemoglobin ($r = -0,189$, $p > 0,05$), TNF- α dengan parasitemia ($r = 0,036$, $p > 0,05$). Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan bermakna antara TNF- α dengan kadar hemoglobin dan parasitemia, dan berkorelasi negatif dengan kadar hemoglobin, berkorelasi positif dengan parasitemia pada penderita infeksi malaria falciparum.

Kata kunci: Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF- α), hemoglobin, parasitemia, malaria falciparum

Abstract

A laboratory study on malaria still become health problem in the world, mainly in tropic country. It was still the causes of sickness and deadness highly. Infection that is caused by falciparum plasmodium can make heavy characteristic and may become death. The differences how illness spread out on each individual, once is effected by someone imune system. Concentration which effected on malaria imunitas are TNF- α . The research has aims to determine the relationship of TNF- α for hemoglobin and paracitemia in falciparum malaria infection. This study used explanatory design by cross sectional. This study consisted of twenty-five falciparum malaria patients as samples. Age was around 14 – 60 years old. The data processing Pearson correlation test by computerized system and it was consider to be significant if it gets $p < 0.05$. Direction of the correlation is characterized by a positive or negative value. TNF- α are analyzed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. The result of this study showed that TNF- α with hemoglobin ($r = -0.189$; $p > 0.05$), TNF- α with paracitemia ($r = 0.036$; $p > 0.05$). The result of this study concluded that not significant relationship between of TNF- α with hemoglobin and paracitemia, negative correlation with hemoglobin and positive correlation with paracitemia in falciparum malaria infection .

Keywords:Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF- α), hemoglobin, paracitemia, falciparum malaria

Affiliasi penulis : Bagian Fisika Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi :Lili Irawati, email: lili.irawati@gmail.com, Telp: 08126619536

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit infeksi parasit utama di dunia yang mengenai hampir 170 juta orang tiap tahunnya dihampir 103 negara endemis. Sedangkan angka kematian yang dilaporkan mencapai 1 – 1,5 juta penduduk per tahun, khususnya daerah yang kurang terjangkau oleh pelayanan kesehatan.^{1,2}

Di Indonesia, malaria masih menjadi masalah kesehatan, menurut Menteri Kesehatan, malaria ditemukan pada daerah-daerah terpencil dan sebagian besar penderitanya dari golongan ekonomi lemah. Angka kesakitan malaria sejak 4 tahun terakhir menunjukkan peningkatan.³

Penyakit malaria disebabkan oleh protozoa genus plasmodium, yang ditularkan oleh nyamuk anopheles betina, dan sudah dikenal sejak 3000 tahun yang lalu. Ada 4 jenis plasmodium yang menyebabkan penyakit malaria pada manusia yaitu Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, dan Plasmodium ovale. Diantaranya Plasmodium falciparum (P.falciparum) adalah yang terpenting karena penyebarannya luas, angka kesakitan tinggi serta bersifat ganas, hingga sering menyebabkan malaria berat dan menimbulkan lebih dari 2 juta kematian tiap tahun diseluruh dunia.^{1,2,4}

Plasmodium falciparum saat ini didunia sudah ditemukan lebih kurang 14 strain. Di Indonesia strain-strain dari P.falciparum sampai saat ini belum dilaporkan, begitu juga strain-strain yang ada di Sumatera Barat. P.falciparum terdiri dari lebih kurang 5300 gen dan 211 gen berfungsi sebagai imunogen

pada tubuh manusia. Karena perbedaan strain P. falciparum akan memberikan gejala klinik, patologi, sifat transmisi, maupun respons terhadap pengobatan yang berbeda pula.⁵

Secara umum dikatakan imunitas terhadap malaria sangat kompleks karena melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik imunitas spesifik maupun non spesifik, imunitas humorai maupun seluler yang timbul secara alami maupun didapat sebagai akibat infeksi. Sejak permulaan invasi stadium sporozoit yang diikuti stadium selanjutnya menimbulkan reaksi sitokin yang demikian kompleks terhadap parasit malaria sebagai akibat terpaparnya berbagai jenis sel sistem imun terhadap berbagai macam antigen plasmodium.^{6,7}

Sitokin adalah suatu glikoprotein yang berasal dari sel T helper, sel natural killer (NK) dan makrofag, yang berperan penting pada respon tubuh melawan infeksi malaria. Sel T helper terdiri dari dua subset, masing-masing menghasilkan sitokin yang mengatur perbedaan fungsi imun efektor dan bereaksi satu sama lain. Sel T helper tipe 1 (Th- 1) menghasilkan IFN- γ (Interferon gama), IL-2 (Interleukin-2) dan TNF- α (Tumor necrosis factor alfa). Sitokin ini mengaktifkan makrofag, untuk membentuk sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6, dan menginduksi mekanisme imun efektor sitotoksik dari makrofag. Sebaliknya, sel T helper tipe 2 (Th- 2) menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, sitokin ini menginduksi pembentukan antibodi tetapi juga menghambat fungsi makrofag disebut sitokin anti inflamasi.^{8,9}

TNF- α akan menyebabkan demam, depresi eritropoiesis dan meningkatnya eritrofagositosis yang akan berkontribusi terjadinya anemia dan secara langsung menyebabkan gejala non spesifik dari malaria.

TNF- α merupakan sitokin yang bersifat sebagai pirogen, pada kadar rendah dapat menghambat pertumbuhan stadium darah parasit dengan mengaktifkan sistem imun seluler, juga dapat membunuh parasit secara langsung namun aktifitasnya hanya lemah. Adanya peran ganda dari sitokin terutama TNF- α yaitu pada kadar yang tepat akan memberikan perlindungan dan penyembuhan, sedang pada kadar berlebihan yang mungkin merupakan tanggapan terhadap hiperparasitemia dan pertumbuhan parasit yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan yang sangat berat dan fatal.^{9,10}

Siklus hidup parasit berpengaruh pada molekul dan sel dapat menimbulkan bermacam penyakit. Penyakit itu timbul setelah parasit masuk pada stadium aseksual eritrosit setelah meninggalkan liver dan berkembang didalam sel darah merah (RBCs). Plasmodium falciparum menimbulkan parasitemia yang tinggi karena mempunyai fleksibilitas yang besar pada reseptornya sehingga dapat masuk pada semua RBCs.¹¹

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ekspresi Tumor Necrosis Factor- α , kadar hemoglobin, parasitemia pada infeksi malaria falciparum

METODE

Sampel penelitian adalah penderita infeksi malaria falciparum yang dirawat dibangsal penyakit dalam RS. Dr. M. Djamil Padang dan RS swasta di Padang, berasia lebih dari 12 tahun, tidak menggunakan kortikosteroid, sitostatika, terapi radiasi, tidak menderita penyakit kronis dan malnutrisi. Penelitian ini bersifat analitik dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling* dan metode studi *cross sectional*. Pengolahan data dilakukan dengan uji *Pearson correlation*. Hasil analisis statistik dinyatakan bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ dan arah korelasi ditandai dengan nilai positif dan negatif dengan menggunakan sistem komputerisasi. Variabel independennya adalah TNF- α pada penderita infeksi malaria falciparum dan variabel dependen adalah kadar hemoglobin, dan parasitemia

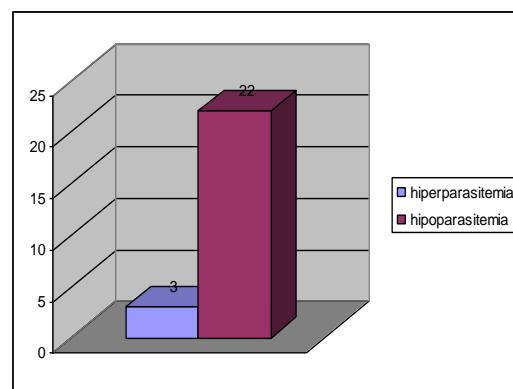
HASIL PENELITIAN

Jumlah populasi penelitian adalah 25 orang penderita malaria falciparum yang dirawat di RS Dr.M.Djamil, RS Selaguri, RS Yos Sudarso dan RS Asri.

Tabel 1. Distribusi kadar hemoglobin penderita malaria falciparum

Kadar Hemoglobin	f	%
< 6 gr% (berat)	1	4
6 – 8 gr% (sedang)	3	12
8 – 12 gr% (ringan)	7	28
> 12 gr% (normal)	14	56
Jumlah	25	100

Kebanyakan penderita malaria falciparum mempunyai kadar hemoglobin normal yaitu > 12 gr% (56%).



Gambar 1. Distribusi densitas parasit malaria falciparum

Densitas parasit malaria falciparum adalah 48.446 ± 118.950 dengan kisaran 400 – 500.000 par/ul. Hampir semua penderita ditemukan stadium tropozoit dan 1 penderita ditemukan stadium tropozoit, skizon dan gametosit. 3 orang penderita ditemui densitas parasitemanya ≥ 100.000 par/ul (hiperparasitemia).

Tabel 2. Distribusi kadar TNF- α penderita malaria falciparum

Sitokin (pg/ml)	TNF-α	
	f	%
0 - 100	4	16
101 - 200	10	40
201 - 300	5	20
301 - 400	0	0
> 400	6	24
Jumlah	25	100

Frekuensi yang terbanyak TNF-α antara 101 – 200 pg/ml (40%), Rerata TNF-α yang didapatkan $283,1044 \pm 267,7270$ pg/ml.

Tabel 3. Hubungan TNF- α dengan kadar hemoglobin penderita malaria falciparum

Sitokin	Hemoglobin	
	r	p
TNF- α	- 0,189	0,365

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna TNF- α dengan kadar hemoglobin, dengan $p > 0,05$ dan berkorelasi negatif.

Tabel 4. Hubungan TNF- α dengan derajat parasitemia penderita malaria falciparum

Sitokin	Parasitemia	
	r	p
TNF- α	0,036	0,865

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna TNF- α dengan parasitemia, dengan $p > 0,05$ dan berkorelasi positif.

PEMBAHASAN

Gambaran kadar hemoglobin dan parasitologi

56% penelitian ini mempunyai kadar hemoglobin normal, mungkin disebabkan karena penderita baru pertama kali terinfeksi malaria sehingga infeksinya tidak banyak menimbulkan kerusakan pada eritrosit.

Rerata densitas parasit pada penelitian ini adalah 48.446 ± 118.950 par/ μ l dengan kisaran nilai minimum 400 par/ μ l dan nilai maksimum 500.000 par/ μ l, ditemukan 3 penderita dengan densitas parasitnya ≥ 100.000 par/ μ l (hiperparasitemia). Penelitian yang dilakukan oleh Harun (2004) dengan densitas parasit 2884 ± 3721 par/ μ l dengan kisaran nilai 480 – 17.600 par/ μ l. Penelitian yang dilakukan oleh Syamsuri (2001) rerata densitas parasit $56,961 \pm 98,295$ par/ μ l dengan kisaran 216 – 78.000 par/ μ l, Evanita mendapatkan $8215,9 \pm 24496,8$ par/ μ l dengan kisaran 1200 – 165.000 par/ μ l. Perbedaan ini disebabkan karena pada penelitian Harun (2004) dan Syamsuri (2001) tidak ditemukan densitas parasit > 100.000 par/ μ l.

Hampir semua parasit yang ditemukan dalam bentuk tropozoit, 1 penderita ditemukan bentuk tropozoit, skizon dan gametosit, Penelitian Harun (2004), Syamsuri (2001) dan Evanita (2002)

semuanya ditemukan dalam bentuk tropozoit. Bentuk skizon jarang ada dalam sirkulasi darah tepi, dan jika ditemukan merupakan tanda malaria berat/komplikasi dan hiperparasitemia. Bentuk gametosit merupakan bentuk yang infektif untuk menularkan penyakit malaria falciparum.¹²

Ekspresi TNF-α pada penderita malaria falciparum

Pada penelitian ini rerata TNF-α yang didapat pada penderita malaria falciparum adalah $283,10 \pm 267,72$ pg/ml. Terjadi peningkatan TNF-α pada penderita malaria falciparum, sedangkan pada keadaan normal sitokin ini tidak terdeteksi.¹³

Berdasarkan hasil tersebut peningkatan TNF-α disebabkan karena aktivasi sel Th-1.

Hubungan TNF- α dengan kadar hemoglobin pada malaria falciparum

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara TNF-α dengan kadar hemoglobin menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = -0,189$ dan berkorelasi negatif, artinya semakin tinggi TNF-α maka semakin rendah kadar hemoglobin. Hasil uji statistik di dapatkan tidak ada hubungan bermakna antara TNF-α dengan kadar hemoglobin dengan $p > 0,05$. Penelitian Nussenblatt dkk pada tahun 2000 di Uganda pada penderita akut dan tanpa komplikasi malaria falciparum didapatkan korelasi negatif antara TNF-α dengan kadar hemoglobin.¹⁴

TNF-α dihubungkan dengan beratnya penyakit, bila TNF-α tinggi dapat menyebabkan terjadinya suppressi eritropoiesis, pengurangan produksi eritropoetin dan meningkatkan eritrofagositosis¹⁵.

Pada infeksi falciparum anemia yang terjadi adalah berat karena semua umur eritrosit dapat terserang. Eritrosit berparasit maupun tidak berparasit mengalami hemolisis, karena fragilitas osmotik meningkat atau perkembangan autohemolisis osmotik dari eritrosit berparasit maupun tidak berparasit meningkat dan karenanya waktu hidup eritrosit diperpendek dan mempercepat terjadinya anemia.¹⁶

Dengan kesimpulan bahwa terjadinya penurunan kadar hemoglobin dapat terjadi oleh parasit (pengrusakan eritrosit oleh parasit malaria) dan secara imunologi (karena peningkatan TNF-α).¹⁷

Hubungan TNF- α dengan derajat parasitemia pada malaria falciparum

Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara TNF-α dengan parasitemia menunjukkan hubungan yang lemah dengan $r = 0,036$ dan berkorelasi positif, artinya semakin tinggi TNF-α maka semakin tinggi parasitemia. Hasil uji statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara TNF-α dengan parasitemia dengan $p > 0,05$. Penelitian Nussenblatt dkk di tahun 2001 di Uganda pada penderita akut dan tanpa komplikasi malaria falciparum dan Luty et al., (2000) didapatkan hubungan bermakna antara TNF-α dengan parasitemia dan berkorelasi positif. May et al., (1999) menemukan TNF- α berkorelasi secara positif dengan parasitemia, yang berarti semakin tinggi TNF- α maka makin tinggi juga parasitemianya.^{14,18,19}

Beratnya penyakit pada malaria falciparum lebih disebabkan oleh jumlah parasit yang disekuester (parasit dalam eritrosit matang yang tinggal dalam jaringan mikrovaskular) dibanding jumlah yang disirkulasi. Bila hitung parasit rendah tidak selalu berarti penderita tidak mengalami manifestasi berat

atau penderita prognosanya baik. Hal ini disebabkan adanya sekuestrasi parasit yang mengakibatkan pemeriksaan parasit didarah tepi tidak cocok dengan adanya parasit sebenarnya di dalam jaringan.¹⁷

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti dapat menarik kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara TNF- α dengan kadar hemoglobin dan parasitemia, dan berkorelasi negatif dengan kadar hemoglobin, berkorelasi positif dengan parasitemia pada penderita infeksi malaria falciparum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Newton CR, Hien TT, White N. Cerebral malaria. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 433–41.
2. Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. *CMAJ*. 2004;170(11):1693 – 702.
3. Depkes RI. Penyakit malaria dan TBC menyebabkan 170.000 kematian setiap tahun di Indonesia. Jakarta; 2003.
4. Gunawan S. Epidemiologi malaria. Dalam: Harijanto PN, editor. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*. Jakarta. 2000; EGC:1-13.
5. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O,Berriman M, Hyman RW, et al. Genome sequenced of the human malaria parasite plasmodium falciparum. *Nature*. 2002;3:498-511.
6. Farouk SE. T Cell and antibody responses in plasmodium falciparum malaria and their relation to disease susceptibility. 2005. hlm. 1-74.
7. Perlmann P, Blomberg MT. Malaria and the Immune System in Humans. *Chem Immunol*. 2002;80:229–42.
8. Pichyangkul S, Saengkrai P, Webster HK. Plasmodium falciparum pigment induces monocytes to release high levels of tumor necrosis faktor-alpha and interleukin-1 Beta. *Am J Trop Med Hyg*.1994; 51(4):430 –5.
9. Plebanski M, Proudfoot O, Pouliotis D,Coppel RL, Apostolopoulos V, Flannery G. immunogenetics and the design of plasmodium falciparum vaccines for use in malaria-endemic populations. *J.Clin. Invest*.2002;110(3):295-301.
10. Nugroho A, Harijanto PN, Datau EA. Imunologi pada malaria. Dalam: Harijanto PN, editor. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*. Jakarta. 2000; EGC:128-47
11. Langi J, Harijanto PN, Richie TL. Patogenesa Malaria Berat. Dalam: Harijanto PN, editor. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*. Jakarta: EGC; 2000: 118-26.
12. Purwaningsih S. Diagnosis malaria. Dalam: Harijanto PN, editor. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*. Jakarta: EGC; 185-193.
13. Nasrul E. Ekspresi CD4 dan CD8 serta Kadar IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α ,INF- γ pada imunopatogenesis Hepatitis-C Kronik. 2005.
14. Nussenblatt V, Mukasa G, Metzger A, Ndeezi G, Garrett E,Semba RD. Anemia and interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, erythropoietin levels among children with acute, uncomplicated plasmodium falciparum malaria. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(6):1164 -70.
15. Weatherall DJ, Miller LH, Baruch DI, Marsh K,Doumbo OK, Casals-Pascual C, et al. Malaria and the red cell. *The American Society of Hematology*. 2002.
16. Bakta MI. Hematologi klinik ringkas. Jakarta: EGC; 2006.
17. Harijanto PN. gejala klinik malaria. Dalam: Harijanto PN, editor. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*. Jakarta. 2000; EGC: 151-64.
18. Luty AJF, Perkins DJ, Lell B,Schmidt-Ott R, Lehman LG, Luckner D, et al. Low interleukin-12 activity in severe plasmodium falciparum malaria. *Infect Immun*. 2000; 68(7): 3909-15.
19. May H, Nicholas JW. Molecular mechanisme of cytoadherence in malaria. *Am J. Physiol Cell Physiol*.1999; 276: C1231-C1242.