

**DETEKSI VEKTOR DAN HOST RESERVOIR PARASIT PENYEBAB
FILARIASIS DAN MALARIA DI SUMBA BARAT DAN PAPUA BARAT**

*DETECTION OF VECTORS AND RESERVOIR HOST PARASITES
CAUSING FILARIASIS AND MALARIA IN WEST SUMBA AND WEST
PAPUA*

MUNIRAH



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

DETEKSI VEKTOR DAN HOST RESERVOIR PARASIT PENYEBAB
FILARIASIS DAN MALARIA DI SUMBA BARAT DAN PAPUA BARAT

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

MUNIRAH

Nomor Pokok: C013181048

Kepada

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

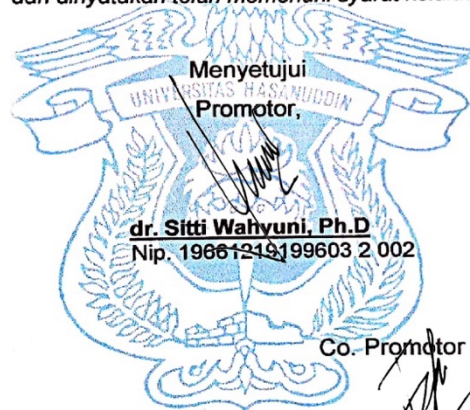
DISERTASI

**DETEKSI VEKTOR DAN HOST RESERVOIR PARASIT PENYEBAB
FILARIASIS DAN MALARIA DI SUMBA BARAT DAN PAPUA BARAT**

Disusun dan diajukan oleh

MUNIRAH
C013181048

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 04 Juni 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*



Menyetujui
Promotor,

dr. Sitti Wahyuni, Ph.D
Nip. 19661219199603 2 002

Co. Promotor

dr. Isra Wahid, Ph.D
Nip. 19681227199802 1 001

Co. Promotor

dr. Firdaus Hamid, Ph.D
Nip. 19771231200212 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agussalim Bukhar, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : MUNIRAH
NIM : C013181048
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Deteksi Vektor dan Host Reservoir Parasit Penyebab Filariasis dan Malaria di Sumba Barat dan Papua Barat.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Agustus 2021

Yang menyatakan,


MUNIRAH

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Alhamdulillah, segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga penulis dapat merampungkan disertasi dengan judul “Deteksi Vektor dan Host Reservoir Parasit Filaria dan Penyebab Malaria di Indonesia”. Disertasi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Doktor Ilmu Kedokteran dari Program Pascasarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Dengan tersusunnya disertasi ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada yang tercinta ibunda Jumiaty Ladu (Alm) yang dengan doa-doa selama hidupnya sehingga peneliti dapat berada pada titik sekarang ini. Ayahanda Kaso, S.Pd, yang senantiasa menjadi inspirasi serta memberi doa, dan dukungan selama berlangsungnya masa perkuliahan hingga selesai. Penulis juga mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada dr. Sitti Wahyuni, Ph.D selaku Ketua Tim Promotor, dr. Isra Wahid, Ph.D dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D selaku co Promotor, yang berkenan memberikan bimbingan, arahan dan masukan sehingga disertasi ini layak untuk disajikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar;
2. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa selaku Direktur Ketua Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar;
3. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
4. Prof. dr. Budu Ph. D., Sp. M (K)., M.Med.Ed) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;

5. Tim penguji; Prof. Dr. drg. A. Asrunan Arsin, M.Kes., Dr. Syahribulan, M.Si., Dr. drh. Dwi Kesuma Sari., Prof. dr. Hasanuddin Ishak, M.Sc, Ph.D., Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD-KPTI dan dr. Yenni Djuardi, Ph.D selaku penguji eksternal.
6. Terima kasih kepada suami tercinta Muhammad Walid Rafli yang selalu memberikan dukungan dan semangat. Nasehat dan saran yang ia berikan adalah hal yang membuat saya semangat dalam menyelesaikan disertasi ini.
7. Teman-teman seperjuangan di program PMDSU yang selalu memberikan motivasi, dorongan, dan informasi-informasi kepada peneliti sehingga peneliti dimudahkan selama ini.
8. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu kegiatan penelitian, perhatian, perkenan dan bantuan yang telah diberikan hingga tersusunnya disertasi ini .

Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua yang menggunakannya. Amin.

Makassar, 29 Juli 2021

Munirah

ABSTRACT

MUNIRAH. *Detection of Vectors and Reservoir Host Parasites Causing Filariasis and Malaria in West Sumba and West Papua* (Supervised by **Sitti Wahyuni, Isra Wahid, and Firdaus Hamid**)

The study aims: 1) to find domestic animals that can become host reservoirs of parasites that cause lymphatic filariasis and malaria; 2) to find mosquitoes species that can become vectors of parasites that cause lymphatic filariasis and malaria; 3) to analyze the presence of parasites that cause lymphatic filariasis and malaria that can infect one domestic animal simultaneously; and 4) to analyze the presence of parasites that cause lymphatic filariasis and malaria in one vector simultaneously.

Examination samples of domestic animal blood using PCR (Polymerase Chain Reaction), microscopic and sequencing methods, while examination of parasites in the body (head-thorax) of mosquitoes using the PCR method.

The results of the study find 32 positive *Plasmodium* animals, nine positive microfilariae in animals, and 2 *Plasmodium* positive in mosquitoes. The results of the examination find that: 1) Domestic animals that are served as reservoir hosts for malaria are buffalo, horses, goats, and dogs while the reservoir hosts for filariasis are buffalo and dogs; 2) The mosquito species that act as malaria vector is *Anopheles sundaicus*; 3) The parasite that causes filariasis lymphatic and malaria are found together infecting domestic buffalo; and 4) The parasites that cause lymphatic filariasis and malaria are not found in the same vector.

Keywords: *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax*, microfilaria, animal Domestic



ABSTRAK

MUNIRAH. *Deteksi Vektor dan Host Reservoir Parasit Penyebab Filariasis dan Malaria di Sumba Barat dan Papua Barat (dibimbing oleh Sitti Wahyuni, Isra Wahid, dan Firdaus Hamid).*

Penelitian ini bertujuan: (1) menemukan hewan domestik yang dapat menjadi *host* dari parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria; (2) menemukan spesies nyamuk yang dapat menjadi vektor dari parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria; (3) menganalisis keberadaan parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria yang dapat menginfeksi satu hewan domestik secara bersamaan; dan (4) menganalisis keberadaan parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria dalam satu vektor nyamuk secara bersamaan.

Pemeriksaan sampel darah hewan domestik menggunakan metode PCR (*polymerase chain reaction*), mikroskopis, dan sequencing. Adapun, pemeriksaan parasit dalam tubuh (*head-thorax*) nyamuk menggunakan metode PCR.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 32 hewan positif plasmodium, 9 hewan positif mikrofilaria, dan 2 nyamuk positif plasmodium. Hasil pemeriksaan menemukan bahwa: (1) hewan domestik yang berperan sebagai *host reservoir* malaria adalah kerbau, kuda, kambing, dan anjing. Adapun, *host reservoir* filariasis adalah kerbau dan anjing; (2) spesies nyamuk yang berperan sebagai vektor malaria adalah *anopheles sundaicus*; (3) parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria ditemukan bersama-sama menginfeksi hewan domestik kerbau; dan (4) parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria tidak ditemukan dalam satu vektor nyamuk secara bersamaan.

Kata kunci: *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, mikrofilaria, hewan Domestic



DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
KATA PENGANTAR	
ABSTRAK	
<i>ABSTRACT</i>	
DAFTAR ISI	
DAFTAR TABEL	
DAFTAR GAMBAR.....	
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN.....	
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	
1.2. Rumusan Masalah.....	
1.3. Tujuan Penelitian.....	
1.4. Manfaat Penelitian.....	
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Filariasis limfatik.....	
2.1.1. Epidemiologi	
2.1.2. Patogen, daur hidup dan gambaran klinik	
2.1.3. Host reservoir.....	
2.1.4. Vektor filaria.....	
2.2. Malaria	
2.1.1. Epidemiologi	
2.1.2. Patogen, daur hidup dan gambaran klinik	
2.1.3. Host reservoir.....	
2.1.4. Vektor filaria.....	
BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS PENGARAH	
3.1. Kerangka Teori	

3.2. Kerangka Konsep	
3.3. Hipotesis Pengarah.....	

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Pendekatan Penelitian	
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	
4.3. Populasi dan Subjek Penelitian	
4.4. Defenisi Operasional.....	
4.5. Etik Penelitian	
4.6. Prosedur Kerja	
4.6.1. Pengambilan darah hewan, pembuatan apusan darah dan pewarnaan giemsa.....	
4.6.2. Penangkapan dan identifikasi nyamuk	
4.6.3. Identifikasi <i>Plasmodium</i> dan mikrofilaria.....	
4.6.4. Ekstraksi DNA, Amplifikasi DNA, elektroforesis dan sequencing.....	
4.7. Alur Penelitian	

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1. Jumlah sampel darah hewan non primata	
5.2. Jumlah sampel nyamuk.....	
5.3. Penemuan spesies nyamuk baru	
5.4. <i>Plasmodium</i> pada hewan selain primata.....	
5.5. <i>Plasmodium</i> pada nyamuk	
5.6. Filaria pada hewan domestik non primata.....	
5.7. Filaria pada nyamuk	
5.8. Koinfeksi <i>Plasmodium</i> dan filaria pada hewan domestik	
5.9. Koinfeksi Plasmodium dan mikrofilaria pada nyamuk	

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Host <i>Plasmodium</i>	
6.2. Host filaria	
6.3. Vektor nyamuk	

BAB VII PENUTUP

7.1. Resume.....

7.2. Kesimpulan

7.3. Keterbatasan Penelitian.....

7.4. Saran

DAFTAR PUSTAKA.....

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Perbedaan umum lima genus nyamuk
- Tabel 2. Vektor dan *host* reservoir filariasis limfatik dan malaria
- Tabel 3. Panjang basepair dari produk PCR-RFLP dengan menggunakan primer ITS1 dan enzim *AseI*.
- Tabel 4. Jumlah hewan non primata yang diperoleh dari dua lokasi (Desa Gaura, Sumba Barat, Nusa Tenggara Timur dan Fakfak, Papua Barat)
- Tabel 5. Spesies nyamuk yang diperoleh di Gaura Kabupaten Sumba Barat dan Aimas, Kabupaten Sorong
- Tabel 6. Hasil blast *An. baileyi*.
- Tabel 7. Distribusi sampel positif *Plasmodium* menggunakan pemeriksaan molekuler (nested 2 PCR)
- Tabel 8. Hasil Blast dari seluruh sampel yang positif *Plasmodium* pada pemeriksaan nested PCR
- Tabel 9. Hasil pemeriksaan *Plasmodium* secara mikroskopis dan molekuler
- Tabel 10. Jumlah positif mikrofilaria pada pemeriksaan mikroskopis di hewan non primata dari Sumba Barat dan Papua Barat.
- Tabel 11. Jumlah positif *Plasmodium* dan mikrofilaria di hewan non primata.

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Jumlah kasus kronis filariasis di Indonesia pada tahun 2010-2019.
- Gambar 2. Jumlah kasus kronis filariasis berdasarkan Provinsi di Indonesia pada tahun 2018
- Gambar 3. *Wuchereria bancrofti*
- Gambar 4. *Brugia malayi*
- Gambar 5. *Brugia timori*
- Gambar 6. Siklus hidup *B.malayi*
- Gambar 7. Nyamuk *Anopheles* sp
- Gambar 8. Nyamuk *Culex*
- Gambar 9. Nyamuk *Mansonia*
- Gambar 10. Nyamuk *Aedes*
- Gambar 11. Nyamuk *Armigeres*
- Gambar 12. Peta endemisitas Malaria di Indonesia pada tahun 2019
- Gambar 13. Angka Kesakitan Malaria (*Annual Paracite Incidence/API*) per 1000 penduduk tahun 2009-2019)
- Gambar 14. Angka Kesakitan Malaria (*Annual Paracite Incidence/API*) per 1.000 penduduk berdasarkan Provinsi di Indonesia pada tahun 2019.
- Gambar 15. Trophozoit dari *Plasmodium falciparum*.
- Gambar 16. Trophozoit dari *Plasmodium vivax*.
- Gambar 17. Trophozoit dari *Plasmodium malariae*

- Gambar 18. Trophozoit tua dari *Plasmodium ovale*
- Gambar 19. Trophozoit dari *Plasmodium knowlesi*
- Gambar 20. Siklus *Plasmodium*
- Gambar 21. Bagan kerangka teori
- Gambar 22. Bagan kerangka konsep
- Gambar 23. Lokasi penelitian: Peta Desa Gaura Kabupaten Sumba Barat, Provinsi NTT, Desa Pariwari Kabupaten Fakfak dan Desa Aimas Kabupaten Sorong Papua Barat Indonesia (Sumber data: Indonesia Geospatial Portal, 2021). 63
- Gambar 24. Ilustrasi proses penangkapan, penyimpanan dan identifikasi nyamuk.-68
- Gambar 25. Diagram alur penelitian-77
- Gambar 25. Gametosit yang terdapat dalam sel darah merah kerbau.
- Gambar 26. Gametosit yang terdapat dalam sel darah merah kerbau.
- Gambar 27. *Plasmodium* trophozoit muda yang terdapat dalam sel darah merah kuda
- Gambar 28. Gametosit dan stadium ring yang terdapat dalam sel darah merah kambing
- Gambar 29. Tampilan gel produk PCR *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum* pada DNA hewan non primata di Gaura, Sumba Barat (LD = Ladder DNA, PS = sampel positif, CN = kontrol negatif, CP = kontrol positif) dengan nested PCR (multiplex PCR). 120 bp untuk *Plasmodium vivax* dan 205 bp untuk *Plasmodium falciparum*.
- Gambar 30. Salah satu dari hasil Blast sampel *P. falciparum* (A) dan *P. vivax* (B) dari Desa Gaura.

Gambar 31. Urutan penjajaran DNA *Plasmodium* dari desa Gaura menggunakan ClustalW multiple sequence alignment (A= Adenin, G= Guanin, C= Sitosin, dan T= Timin).

Gambar 32. Gel view multiple nested PCR sampel nyamuk. (LD=DNA ladder, C- = kontrol negatif, C+ = kontrol positif, 2 = *An. sundaicus* positif *P. falciparum*=205 bp dan 4 = *An. sundaicus* positif *P. Vivax*=120 bp).

Gambar 32. Mikrofilaria pada darah kerbau (A, B, C) dan mikrofilaria pada darah anjing (D)

DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

WHO	:	World Health Organization
<i>An</i>	:	<i>Anopheles</i>
<i>Cx</i>	:	<i>Culex</i>
<i>Ae</i>	:	<i>Aedes</i>
<i>Mn</i>	:	<i>Mansonia</i>
<i>Arm</i>	:	<i>Armigeres</i>
API	:	Annual Parasites Incidence
<i>P. falciparum</i>	:	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	:	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. malariae</i>	:	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	:	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. knowlesi</i>	:	<i>Plasmodium knowlesi</i>
BPS	:	Badan Pusat Statistik
<i>D. repens</i>	:	<i>Dirofilaria repens</i>
<i>D. immitis</i>	:	<i>Dirofilaria immitis</i>
<i>W. bancrofti</i> ,	:	<i>Wuchereria bancrofti</i>
<i>B. malayi</i> ,	:	<i>Brugia malayi</i>
<i>B. timori</i> ,	:	<i>Brugia timori</i>
<i>B. pahangi</i>	:	<i>Brugia pahangi</i>
LLIN	:	Long-Lasting Insecticidal Nets
IRS	:	Indoor Residual Spraying
IgE	:	Immunoglobulin E
L1	:	Larva stadium 1
L2	:	Larva stadium 2
L3	:	Larva stadium 3
µm	:	Nano meter
±	:	Kurang lebih
DNA	:	Deoxyribonucleic acid
PCR	:	Polymerase Chain Reaction

µl	:	Nano liter
rpm	:	Revolutions per minute
°C	:	Derajat Celsius
5´	:	5 aksen
3´	:	3 aksen
PCR-RFLP	:	Polimerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism
ddH ₂ O	:	Double-distilled water
%	:	Persen
KLB	:	Kejadian Luar Biasa

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

1. Filariasis

Penyakit filariasis limfatik disebabkan oleh filaria yang tersebar di daerah tropis dan subtropis. Lebih dari 886 juta orang di 52 negara di seluruh dunia berisiko terkena filariasis limfatik dan telah diidentifikasi oleh WHO sebagai penyebab kecacatan permanen (WHO, 2019). Di Indonesia filariasis limfatik tersebar diberbagai pulau dengan tingkat endemisitas yang bervariasi. Pada tahun 2018 dilaporkan terjadi penurunan angka kejadian filariasis dari 13.032 pada tahun 2015 menjadi 10.681 kasus (Pusdatin, 2016). Namun untuk Provinsi Papua terjadi peningkatan kasus dari 1.184 di tahun 2015 menjadi 3.615 di tahun 2018 (Pusdatin, 2016).

Ada tiga spesies filaria yang menjadi parasit pada manusia yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *B. timori* (WHO, 1997), ketiganya ditemukan di Indonesia dan lebih dari 70% kasus filariasis di Indonesia disebabkan oleh *B. malayi* (Kemenkes, 2010).

Sampai saat ini *W. bancrofti* dan *B. timori* dilaporkan hanya ditemukan pada manusia sedangkan *B. malayi* selain pada manusia juga telah ditemukan pada kucing (Masbar et al., 1981;

Wongkamchai et al., 2014). *Filaria* yang berasal dari hewan yaitu *B. pahangi* telah dilaporkan dapat menginfeksi manusia (Muslim, A. et al., 2013).

WHO pada tahun 2000 menetapkan tahun 2020 sebagai tahun bebas filariasis limfatik. Berbagai upaya telah dilakukan agar target tersebut bisa dipenuhi antara lain dengan pengobatan massal untuk filariasis limfatik. Namun sejumlah negara termasuk Indonesia masih melaporkan keberadaan penyakit ini. Yang menjadi pertanyaan adalah apakah mungkin ada hewan, selain kucing, yang bisa menjadi host reservoir penyakit filarasi limfatik.

2. Malaria

Menurut WHO pada tahun 2015, diperkirakan 212 juta kasus malaria terjadi di seluruh dunia, Ethiopia, India, Indonesia, dan Pakistan menyumbang 78% kasus *Plasmodium vivax* (WHO, 2016).

Di Indonesia, malaria paling banyak dilaporkan dari wilayah Indonesia timur yaitu dari Provinsi Papua dengan angka *Annual Parasite Incidence* (API) sebanyak 31,93, Provinsi Papua Barat dengan API 31,29 dan Nusa Tenggara Timur 7.04 tahun 2015 (Kemenkes RI, 2016).

Penyakit malaria pada manusia disebabkan oleh *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie*, dan *P. ovale* sedangkan *P. knowlesi* awalnya berasal golongan primata yang belakangan diketahui juga menginfeksi manusia (Kantele and Jokiranta, 2011). *P. falciparum* dan *P. vivax*

adalah merupakan jenis yang paling banyak menyebabkan kematian di Indonesia (Kemenkes RI, 2011).

Selama ini *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria* dan *P. ovale* dikenal hanya terdapat pada manusia, namun di Afrika dilaporkan bahwa *P. ovale* dan *P. malariae* ditemukan pada simpanse (Duval et al., 2009; Duval et al., 2010), *P. falciparum* dan *P. vivax* pada gorila dan simpanse (Liu et al., 2010; Duval et al., 2010; Liu et al., 2014). Hingga saat ini belum ada laporan adanya *Plasmodium* manusia pada hewan selain primata.

Indonesia mencanangkan eliminasi malaria pada tahun 2030 namun masih terdapat daerah yang dilaporkan mengalami peningkatan kasus. Provinsi Papua, Papua Barat dan Nusa Tenggara Timur menyumbang kurang lebih 70% kasus malaria saat ini (Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, 2020).

Upaya untuk memberantas penyakit filariasis dan malaria telah banyak dilakukan mulai dari deteksi dini, pengobatan dan pemberantasan vektor nyamuk, namun kedua penyakit tersebut hingga saat ini belum dapat dieliminasi. Hal ini menjadi alasan peneliti untuk menemukan keberadaan host reservoir dari parasit filaria dan *Plasmodium* pada hewan-hewan non primata yang ada di daerah endemis filariasis limfatik dan malaria yang mungkin berpotensi sebagai sumber penularan bagi manusia. Selain itu penting juga untuk

mencari kemungkinan adanya vektor tambahan yang berperan dalam transmisi untuk kedua parasit.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dirumuskan beberapa masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Apakah ada hewan selain primata yang dapat menjadi host reservoir dari parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria?
2. Apakah ada spesies nyamuk selain yang di laporkan selama ini yang dapat menjadi vektor dari parasit penyebab malaria dan filariasis limfatik?
3. Apakah mungkin terjadi koinfeksi parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria pada satu hewan?
4. Apakah mungkin terjadi koinfeksi parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria pada satu vektor?

1.3. Tujuan Penelitian

Sebagaimana rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Menemukan hewan selain primata yang dapat menjadi host reservoir dari parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria.
2. Menemukan spesies nyamuk yang dapat menjadi vektor dari parasit penyebab malaria dan filariasis limfatik.
3. Menemukan koinfeksi parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria pada satu hewan.

4. Menemukan koinfeksi parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria pada satu vektor.

1.4. Manfaat Penelitian

- Manfaat penemuan host reservoir adalah dapat dilakukan penanganan atau pengobatan bagi hewan yang terbukti dapat menjadi sumber infeksi. Dan diharapkan agar setelah pengobatan massal penyakit ini tidak muncul kembali
- Manfaat penemuan vektor adalah agar dapat mempelajari lebih lanjut bionominya untuk menemukan langkah pemberantasan vektor tersebut.

Terdapat beberapa hal dari penelitian ini yang menjadi manfaat praktis bagi penulis dan penulis lainnya serta masyarakat antara lain:

a. Bagi penulis

Penelitian ini menjadi awal bagi peneliti untuk selanjutnya dilakukan penelitian-penelitian yang berkaitan dengan vektor dan host reservoir bagi parasit filaria dan parasit penyebab malaria.

b. Bagi penulis lainnya

Menjadi salah satu sumber informasi dan referensi untuk penelitian-penelitian lainnya yang berhubungan dengan parasit penyebab penyakit filariasis dan malaria.

c. Bagi masyarakat

Untuk masyarakat khususnya yang berada di lokasi penelitian dapat menjadi sumber informasi mengenai parasit penyebab filariasis dan

malaria yang dapat hidup di hewan non primata, sehingga masyarakat dapat menemukan solusi bagaimana dalam memelihara hewan non primata agar paparan vektor pada hewan dapat dikurangi atau bahkan dihentikan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.2. Filariasis limfatik

Filaria termasuk kedalam kelompok Nematoda jaringan dari superfamili filarioidea yang bertanggung jawab atas beberapa penyakit yang terjadi pada manusia maupun pada hewan salah satunya adalah penyakit kaki gajah yang diakibatkan oleh 3 spesies *W. bancrofti*, *B. malayi* dan *B. timori* namun akhir-akhir ini dilaporkan satu spesies yaitu *B. pahangi* yang biasanya ditemukan pada hewan ternyata juga dapat menginfeksi manusia (Muslim et al., 2013; Tan et al., 2011). Hospes dari filaria yang dilaporkan adalah hewan dan manusia.

Penyakit ini menyebar melalui tusukan nyamuk. Ketika nyamuk menghisap seseorang/hewan yang menderita filariasis maka mikrofilaria yang bersirkulasi dalam darah masuk dan menginfeksi nyamuk. Ketika nyamuk yang terinfeksi menusuk orang lain, mikrofilaria akan masuk kedalam aliran darah melalui tusukan nyamuk lalu menuju ke pembuluh getah bening. Di pembuluh getah bening mikrofilaria tumbuh menjadi dewasa. Cacing dewasa hidup sekitar 5-7 tahun. Cacing dewasa kawin dan melepaskan jutaan mikrofilaria, kedalam darah. Orang yang terinfeksi filaria dapat memberikan infeksi kepada orang lain melalui nyamuk (CDC, 2018b).

Orang yang berpotensi terinfeksi oleh filaria adalah orang yang telah mendapatkan tusukan nyamuk yang terinfeksi secara berulang selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun. Orang-orang yang tinggal lama di daerah tropis atau sub-tropis di mana penyakit ini umumnya dijumpai memiliki risiko terbesar untuk terinfeksi sedangkan wisatawan jangka pendek memiliki risiko yang lebih rendah (CDC, 2018b). Infeksi cacing filaria pada anak-anak dipengaruhi oleh faktor genetik sedangkan pada orang dewasa lebih kepada pengaruh lingkungan (Wahyuni et al., 2004).

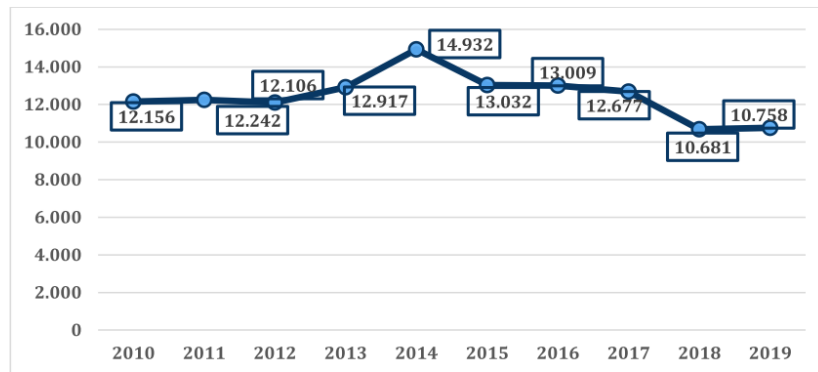
2.2.1. Epidemiologi

Filariasis merupakan penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia. Secara global, wilayah Asia Tenggara merupakan daerah dengan penderita filariasis terbanyak, mencapai 63%. Negara endemik yang termasuk di dalamnya adalah Bangladesh, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Thailand, dan Timor Leste (World Health Organization, 2012, 2018).

WHO mencanangkan *Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis* (GPELF) pada tahun 2000, dengan tujuan mengeliminasi filariasis secara global pada tahun 2020. Program ini dijalankan dengan memberikan obat cacing massal secara regular, yang dikenal dengan program *Mass Drug Administration* (MDA), pada masyarakat risiko tinggi filariasis di

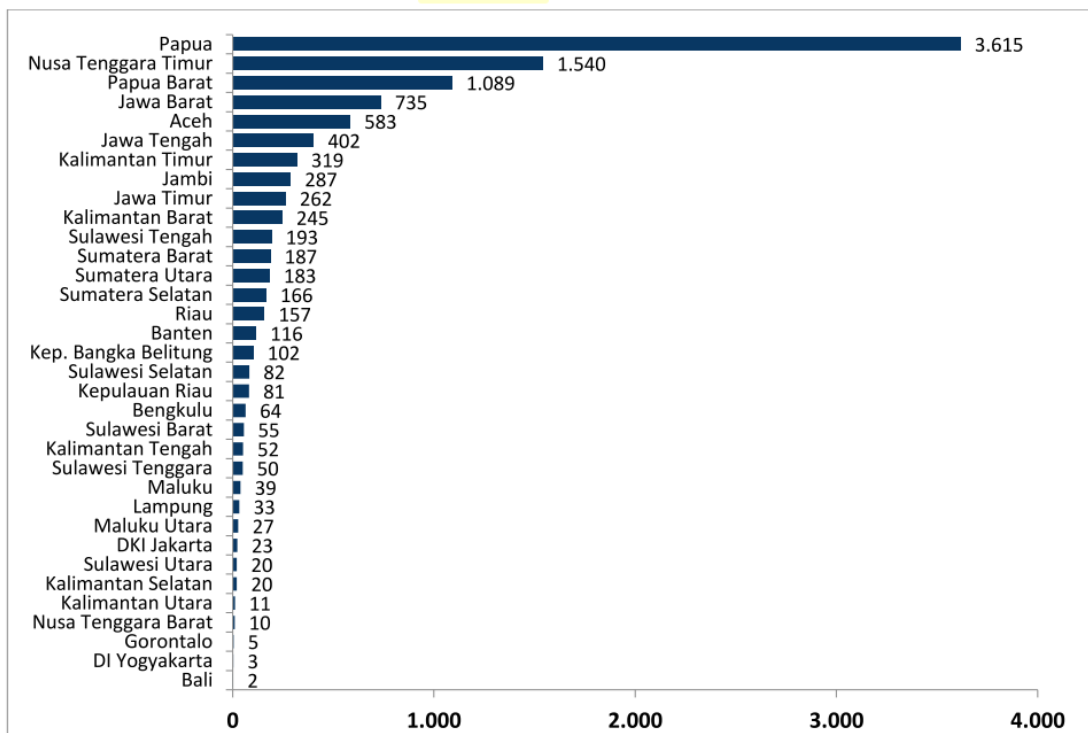
60 negara, termasuk Indonesia (World Health Organization, 2013). Program eliminasi Filariasis bertujuan untuk menurunkan angka mikrofilaria menjadi kurang dari 1% dari setiap kabupaten/kota sehingga filariasis tidak menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Pada tahun 2017, WHO menerbitkan laporan perkembangan pelaksanaan GPELF yang menyebutkan bahwa sebanyak 465,4 juta orang di 37 negara telah mendapat terapi filariasis. Di Afrika, tercatat 202,1 juta orang telah bebas filariasis dengan cakupan kasus mencapai 59% (cakupan tertinggi dibanding negara lain), dan pada tahun 2017 kebutuhan MDA turun sebesar 25%. Di wilayah Asia Tenggara dan Asia Pasifik, sudah ada tiga wilayah yang dinyatakan bebas filariasis yaitu Thailand, Sri Lanka, dan Maldives dengan kebutuhan MDA turun sebesar 42%. Dengan program ini, jumlah kasus filariasis hidrokela menurun hingga 49% dan limfedema menurun sebesar 23% (World Health Organization, 2012, 2018).

Laporan tahun 2018 kasus filariasis di Indonesia mencapai 10.758 kasus yang tersebar di 34 provinsi. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Grafik berikut (gambar 8) menggambarkan peningkatan dan penurunan kasus filariasis di Indonesia sejak tahun 2010.



Gambar 1. Jumlah kasus kronis filariasis di Indonesia pada tahun 2010-2019 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Lima provinsi dengan kasus kronis filariasis terbanyak pada tahun 2018 adalah Papua (3.615 kasus), Nusa Tenggara Timur (1.542 kasus), Jawa Barat (781 kasus), Papua Barat (622 kasus) dan Aceh (578 kasus). Provinsi dengan jumlah kasus kronis filariasis terendah adalah di Yogyakarta (3 kasus) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Jumlah kasus kronis filariasis menurut provinsi pada tahun 2019 dapat dilihat pada gambar 9.



Gambar 2. Jumlah kasus kronis filariasis berdasarkan Provinsi di Indonesia pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Keberhasilan program pengendalian filariasis di antaranya dapat diketahui dengan jumlah kabupaten/kota yang berhasil menurunkan angka mikrofilaria menjadi $< 1\%$. Terdapat 236 kabupaten/kota yang merupakan wilayah endemis filariasis yang tersebar di 28 provinsi di Indonesia pada tahun 2019. Dengan demikian, terdapat enam provinsi yang tidak memiliki kabupaten/kota endemis sehingga provinsi tersebut ditetapkan sebagai provinsi non-endemis filariasis. Keenam provinsi tersebut yaitu DKI Jakarta, DI Yogyakarta, Jawa Timur, Bali, Nusa Tenggara Barat, dan Sulawesi Utara. Secara nasional,

jumlah kabupaten/kota non-endemis sebanyak 278 kabupaten/kota (54,1%). Sebanyak 75 kabupaten/kota telah memenuhi target keberhasilan pengendalian filariasis pada tahun 2019, dan terdapat delapan provinsi yang seluruh kabupaten/kotanya telah menurunkan angka mikrofilaria < 1%, yaitu Gorontalo, Banten, Lampung, Bengkulu, Jambi, Riau, dan Sumatera Barat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Upaya lain dari pengendalian penyakit filariasis adalah Pemberian Obat Pencegahan Massal (POPM) Filariasis. Pada tahun 2019 tidak semua provinsi melaksanakan POPM filariasis karena termasuk daerah non-endemis atau seluruh kabupaten/kota endemis di provinsi tersebut sedang berada pada fase surveilans pasca POPM filariasis. Sebanyak enam provinsi merupakan daerah non- endemis seperti yang sudah disebutkan pada bagian sebelumnya, dan 7 provinsi seluruh kabupaten/kota endemisnya sedang menjalani surveilans pasca POPM filariasis, yaitu Sumatera Barat, Riau, Jambi, Bengkulu, Lampung, Banten, Gorontalo. Cakupan POPM Filariasis mencerminkan tingginya kesadaran masyarakat dalam berpartisipasi memutus rantai penularan filariasis melalui pemberian obat pencegahan massal. Meskipun pada tahun 2019, hanya 50% jumlah kabupaten/kota endemis yang masih

melaksanakan POPM filariasis, namun tren cakupan POPM filariasis dalam 10 tahun terakhir tetap menunjukkan peningkatan, persentase pada tahun 2010 hanya 39,4% dan pada tahun 2019 persentase cakupan POPM filariasis 79,31% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Adapun penelitian pada hewan, antara lain yang telah dilakukan di Kalimantan Selatan pada tahun 1985, yang dilakukan oleh (Palmieri et al., 1985). Palmieri dkk. mengumpulkan sampel dari kucing non primata sebanyak 325 sampel. Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis, ditemukan sebanyak 66 positif mikrofilaria, dimana 61 (92.4%) diantaranya positif *B. pahangi*, 4 (6.1%) sampel positif *B. malayi* dan 1 (1.5%) sampel positif *Dirofilaria repens*. Penelitian ini membedakan spesies *B. pahangi* dan *B. malayi* berdasarkan innerkorper. Penelitian lain juga menemukan *B. pahangi* dan *B. malayi* pada kucing dan anjing (Mak et al., 1980; Masbar et al., 1981). Sebelumnya *B. pahangi* hanya ditemukan pada hewan namun pada tahun 2010 ditemukan kasus filariasis di Malaysia yang disebabkan oleh *B. pahangi* (A Muslim et al., 2013; Tan et al., 2011).

Penelitian yang dilakukan di India untuk menentukan prevalensi dan distribusi geografis dari spesies filaria yang ada di anjing menggunakan pemeriksaan mikroskop, PCR dan

sequencing. sebanyak 525 anjing dikumpulkan. Hasil pemeriksaan ditemukan 27 positif secara mikroskopis dan 139 positif pada pemeriksaan PCR. Spesies yang banyak ditemukan adalah *Acanthocheilonema reconditum* (9.3%) lalu *D. repens* (6.6%) dan yang paling sedikit adalah *D. immitis* (1.5%) (Rani et al., 2010). Pemeriksaan PCR dengan primer COXI dengan panjang 633 bp menemukan nyamuk *Armigeres subalbatus* sebagai vektor zoonosis *B. pahangi* di Malaysia. (Azdayanti Muslim et al., 2013).

2.2.2. Patogen, daur hidup dan gambaran klinik

1. Patogen dan daur hidup penyebab filariasis

Empat spesies filaria yang menginfeksi manusia yaitu *W. bancrofti*, *B. malayi* dan *B. timori*, dan *B. pahangi* (A Muslim et al., 2013; Tan et al., 2011).

Adapun klasifikasi dari famili Onchocercidae adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Phylum : Nematoda
Kelas : Secernentea
Ordo : Spirurida
Famili : Onchocercidae
Genus : *Wuchereria*, *Brugia* dan lain-lain

a. *Wuchereria bancrofti*

Jenis ini terbagi menjadi dua tipe yaitu tipe perkotaan dan tipe pedesaan. tipe perkotaan biasanya ditemukan di beberapa daerah di pulau Jawa sedangkan tipe pedesaan ditemukan di Indonesia bagian timur. Kedua tipe ini bersifat nokturna atau hanya dapat ditemukan dalam darah pada malam hari. Tipe perkotaan biasanya ditularkan oleh nyamuk *Culex quinquefasciatus* sedangkan tipe pedesaan ditularkan oleh nyamuk dari genus *Anopheles*, *Culex* dan *Aedes*. Jenis-jenis vektor yang telah dilaporkan antara lain *Cx. annulirostris*, *Cx. bitaeniorhynchus*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. pipiens*, *An. arabinensis*, *An. bancrofti*, *An. farauti*, *An. funestus*, *An. gambiae*, *An. koliensis*, *An. melas*, *An. merus*, *An. punctulatus*, *An. wellcomei*, *Ae. aegypti*, *Ae. aquasalis*, *Ae. bellator*, *Ae. cooki*, *Ae. darlingi*, *Ae. kochi*, *Ae. Polynesiensis*, *Ae. Pseudoscutellaris*, *Ae. Rotumae*, *Ae. Scapularis*, *Ae. vigilax*, *Mn. pseudotitillans*, *Mn. uniformis* dan *Coquillettidia juxtamansonia* (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).



Gambar 3. *Wuchereria bancrofti*

Secara morfologi, ukuran *Wuchereria bancrofti* dewasa berkisar 244-296 x 7,5-10 mikron. *Wuchereria bancrofti* memiliki lengkung tubuh halus, anterior bulat dan posterior lancip. Selain itu, filarial ini memiliki selubung yang biasanya tidak terwarnai di pemeriksaan Giemsa yang tampak seperti daerah kosong disepanjang tubuh mikrofilaria atau biasa berwarna pink muda (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002). *W. bancrofti* memiliki *cephalic space* di bagian anterior yang tidak berinti dengan rasio (1:1) (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002). Selain itu, ia memiliki inti tubuh yang lebih sedikit dibandingkan dengan *B. malayi*, inti lebih teratur dan tidak memiliki inti tambahan (*caudal nuclei*) (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002). *W. bancrofti* juga mempunyai *innenkorper* yang berada di tengah tubuh posterior yang berwarna pink dan terlihat berbeda dengan tubuh lainnya (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).

b. *Brugia malayi*

Tipe *B. malayi* terbagi menjadi tiga berdasarkan waktu ditemukannya di dalam darah antara lain; tipe nokturna dimana mikrofilaria ditemukan di darah tepi pada malam hari. Nyamuk penularnya adalah *Anopheles barbirostris* yang ditemukan di daerah persawahan. Kedua tipe Subperiodik nokturna dimana mikrofilaria ditemukan di darah tepi pada siang dan malam hari, tetapi lebih banyak ditemukan pada malam hari. Nyamuk penularnya adalah *Mansonia spp* yang ditemukan di daerah rawa. Dan tipe ketiga adalah *B. malayi* tipe non periodik dimana mikrofilaria dapat ditemukan di darah tepi baik malam hari maupun siang hari. Nyamuk penularnya adalah *Mansonia bonneae* dan *Mansonia uniformis* yang ditemukan di hutan rimba. Sedangkan yang dilaporkan oleh (CDC, 2018a) vektor dari *B. malayi* adalah dari genus *Mansonia* dan *Aedes*.

Secara morfologi, *Brugia malayi* memiliki karakteristik sebagai berikut:

- Ukuran 200-275 x 5-6 mikron, lengkung tubuh kaku dengan sudut yang tajam dan mampu menyerap warna dengan baik dibanding dengan *Wb*.
- Selubung memiliki warna merah muda. Memiliki *cephalic space* yang panjangnya 2:1, juga terdapat *innenkorper*, inti

tubuh lebih padat dan tidak teratur dan memiliki dua inti tambahan yang terpisah (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).



Gambar 4. *Brugia malayi*

c. *Brugia timori*

Mikrofilaria dari spesies *B. timori* ditemukan di darah tepi pada malam hari. Nyamuk penularnya adalah *Anopheles barbirostris* yang ditemukan di daerah persawahan di Nusa Tenggara Timur, Maluku Tenggara.

Ukuran mikrofilaria 290-325 x 5-6 mikron, lengkung tubuh kurang kaku dibanding dengan *B. malayi*. Memiliki selubung yang pucat dengan panjang *cephalic space* 3:1. Innenkorper juga berada pada pertengahan posterior berwarna pink kemerahan dan memiliki dua buah caudal nuclei yang terletak berjauhan (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).



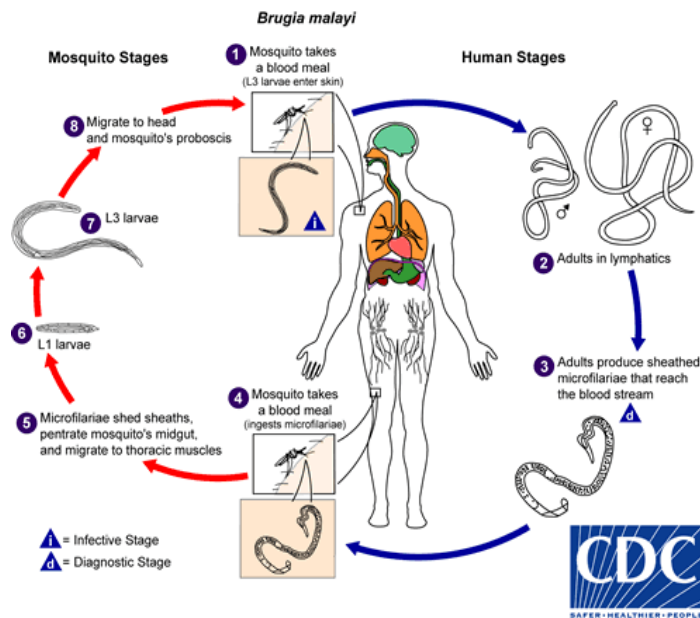
Gambar 5. *Brugia timori* (WHO, 1997)

d. *Brugia pahangi*

Spesies ini ditemukan di hewan seperti kera dan kucing namun beberapa laporan terakhir di daerah Malaysia menyebutkan bahwa spesies ini juga dapat menginfeksi manusia. Belum ada laporan mengenai bagaimana sifat mikrofilaria dan karakter dari spesies *B. pahangi* pada manusia.

Siklus hidup *B. malayi*, yang merupakan salah satu spesies agen penyebab malaria digambarkan pada gambar 10. Filaria dalam bentuk larva terbagi dalam 3 stadium. Stadium satu (L1) berbentuk bulat panjang selama 3 hari, stadium dua (L2) dengan ekor tumpul dan memendek selama 6 hari, stadium tiga (L3) bentuk panjang dan ramping hari ke 10 sampai dengan 14 hari. Pada saat vektor menghisap darah manusia atau hewan yang mengandung mikrofilaria, maka mikrofilaria akan terbawa masuk kedalam lambung nyamuk dan selanjutnya bergerak menuju otot atau jaringan lemak di bagian dada. Setelah \pm 3 hari mikrofilaria

akan berkembang dari larva stadium satu (L1) sampai larva stadium 3 (L3) di dalam tubuh vektor tersebut.



Gambar 6. Siklus hidup *B.malayi* (CDC, 2018a)

Selama mengalami perkembangan larva melepaskan kulitnya sehingga berkembang menjadi dewasa. Pada stadium satu (L1) larva berukuran 125-250 μm x 10-17 μm , larva stadium 2 (L2) berukuran 200-300 μm x 15-30 μm dan untuk larva stadium 3 (L3) berukuran 1400 μm x 20 μm . Waktu yang diperlukan oleh larva untuk mengalami perubahan yaitu ± 3 hari untuk menjadi larva stadium satu, setelah ± 6 hari menjadi larva stadium dua pada hari ke-10 sampai 14 menjadi larva stadium tiga. Untuk spesies *B. malayi* dan *B. timori* pada hari ke-8 sampai 10 telah mengalami perubahan menjadi larva stadium tiga. Sedangkan

spesies *W. bancrofti* baru pada hari 10 sampai 14 menjadi larva stadium tiga. Pada saat larva telah memasuki stadium 3 pada nyamuk maka larva tersebut akan bergerak menuju toraks nyamuk lalu bergerak ke probocis untuk siap ditularkan.

2. Gambaran klinik filariasis

Kebanyakan orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala klinis, meskipun faktanya parasit tersebut telah merusak sistem getah bening. Sebagian kecil orang akan mengalami limfedema atau pada pria terjadi pembengkakan skrotum yang disebut hidrokel. Limfedema adalah pembengkakan yang umumnya terjadi pada salah satu atau kedua lengan dan tungkai, yang disebabkan oleh penghambatan atau gangguan pada sistem limfatik, yang merupakan bagian dari sistem imun dalam tubuh. Sebagian besar terjadi pada kaki, tetapi juga bisa terjadi pada lengan, payudara, dan genitalia. Kebanyakan manifestasi klinis ini dapat diketahui setelah bertahun-tahun setelah terjadinya infeksi (CDC, 2018b).

Pembengkakan dan penurunan fungsi sistem getah bening menyulitkan tubuh untuk melawan kuman dan infeksi. Orang yang terkena akan memiliki lebih banyak infeksi bakteri di kulit dan sistem getah bening. Ini menyebabkan pengerasan dan penebalan kulit, yang disebut elephantiasis. Banyak dari infeksi

bakteri ini dapat dicegah dengan menjaga kebersihan kulit dan merawat luka (CDC, 2018b).

Pada pria biasa dijumpai hidrokela atau pembengkakan skrotum karena infeksi dengan salah satu spesies parasit yang menyebabkan LF, khususnya *Wuchereria bancrofti*. Infeksi filaria juga dapat menyebabkan sindrom eosinofilia paru tropis. Eosinofilia adalah tingkat yang lebih tinggi dari sel darah putih yang melawan penyakit, yang disebut eosinofil. Sindrom ini biasanya ditemukan pada orang yang terinfeksi di Asia. Manifestasi klinis dari sindrom eosinofilia paru tropis meliputi batuk dan sesak napas. Eosinofilia sering disertai dengan tingginya Immunoglobulin E (IgE) dan antibodi antifilaria dalam darah (CDC, 2018b).

2.2.3. Host reservoir filaria

Adapun inang (*host*) dalam Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) daring berarti organisme tempat parasit tumbuh dan makan (Badan Pengembangan dan Pembinaan Bahasa Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, 2016). Menurut (Chandra, 2005), *host* reservoir adalah hewan-hewan yang memiliki kuman patogen di dalam tubuhnya namun hewan tersebut tidak terkena penyakit.

Reservoir adalah manusia, hewan, tumbuhan, tanah, atau zat organik yang menjadi tempat tumbuh dan berkembang biak agen.

Sewaktu agen berkembang biak dalam reservoir, mereka melakukannya sedemikian rupa sehingga penyakit dapat ditularkan pada pejamu yang rentan (Timmreck & Thomas.C, 2004). Sedangkan konsep reservoir menurut (Soeharsono, 2005) adalah hewan vertebrata yang merupakan sumber pembawa agen, sehingga penyakit tersebut dapat eksis tanpa hewan tersebut menunjukkan gejala klinik atau gejala penyakit bersifat ringan.

Penelitian di Kalimantan Selatan tahun 1985 dilakukan oleh (Palmieri et al., 1985) yang mengumpulkan sampel dari kucing non primata sebanyak 325 sampel. Setelah dilakukan pemeriksaan mikroskopis ditemukan sebanyak 66 positif mikrofilaria. 61 (92.4%) diantaranya positif *B. pahangi*, 4 (6.1%) positif *B. malayi* dan 1 (1.5%) positif *Dirofilaria repens*. Penelitian ini membedakan spesies *B. pahangi* dan *B. malayi* berdasarkan innenkorper. Penelitian lain juga menemukan *B. pahangi* dan *B. malayi* pada kucing dan anjing (Mak et al., 1980)(Masbar et al., 1981). Sebelumnya *B. pahangi* hanya ditemukan pada hewan namun pada tahun 2010 ditemukan kasus filariasis di Malaysia yang disebabkan oleh *B. pahangi* (Tan et al., 2011; Muslim et al., 2013).

Penelitian yang dilakukan di India untuk menentukan prevalensi dan distribusi geografis dari spesies filaria yang ada di anjing menggunakan pemeriksaan mikroskop, PCR dan sequencing. sebanyak 525 anjing dikumpulkan. Hasil pemeriksaan ditemukan 27

positif secara mikroskopis dan 139 positif pada pemeriksaan PCR. Spesies yang banyak ditemukan adalah *Acanthocheilonema reconditum* (9.3%) lalu *D. repens* (6.6%) dan yang paling sedikit adalah *D. immitis* (1.5%) (Rani et al., 2010).

2.2.4. Vektor filaria

Vektor adalah hewan avertebrata yang dapat membawa suatu penyakit dari suatu makhluk hidup ke makhluk hidup lainnya. Vektor dibedakan menjadi dua yaitu vektor mekanik dan vektor biologik. Vektor mekanik yaitu hewan avertebrata yang menularkan penyakit tetapi agen tersebut tidak mengalami perubahan, sedangkan vektor biologik agen tersebut mengalami pertumbuhan dari satu tahap ke tahap yang lebih lanjut (Soeharsono, 2005).

Nyamuk termasuk ke dalam famili Culicidae. Nyamuk dikenal sebagai vektor dari beberapa penyakit salah satunya adalah filariasis. Secara umum, nyamuk yang menjadi vektor utama adalah dari subfamili Culicinae yaitu *Aedes*, *Culex* dan *Mansonia*, sedangkan dari subfamili Anophelinae adalah *Anopheles* (R. Harbach, 2008).

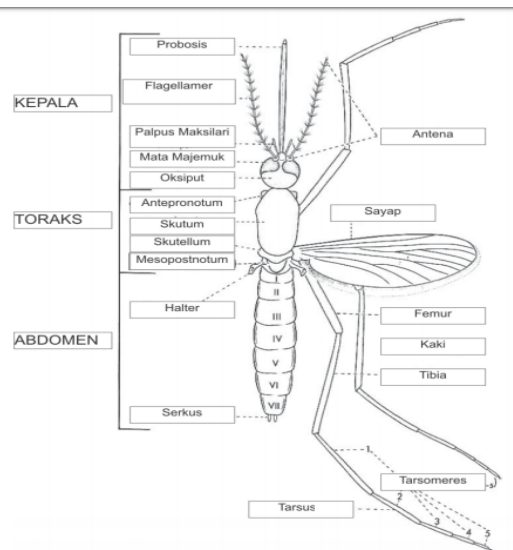
Nyamuk membutuhkan air untuk kelangsungan hidup karena larva nyamuk hanya dapat berkembang di dalam air, setelah dewasa nyamuk akan hidup di darat atau terbang. Terdapat beberapa kebiasaan nyamuk betina berdasarkan pada tempat peletakan telurnya antara lain; ada yang menyukai air bersih, air kotor, air payau atau tempat-tempat bekas penampungan (Syahribulan, 2011).

Nyamuk merupakan serangga bertubuh kecil dengan ukuran 3-6 mm dan bagian tubuh umumnya terbagi menjadi tiga bagian yaitu kepala, toraks (dada), dan abdomen (perut). Nyamuk memiliki probocis atau alat mulut yang dapat digunakan untuk menghisap darah. Sebagian besar nyamuk betina menghisap darah manusia atau hewan seperti kuda, sapi, babi burung dan hewan yang lain dalam jumlah yang cukup untuk nutrisi perkembangan telurnya. Namun ada jenis nyamuk yang bersifat spesifik dan hanya menghisap manusia atau mamalia sedangkan nyamuk jantan biasanya hidup dengan memakan cairan tumbuhan (Dantje T. Sembel, 2009).

Menurut (Womack, 1993) klasifikasi nyamuk adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Arthropoda
Kelas	: Insecta
Ordo	: Diptera
Famili	: Culicidae
Sub-famili	: Anophelini
Genus	: <i>Anopheles, Culex, Aedes, Mansonia, Armigeres</i>

Untuk perkembangan telur nyamuk betina kebanyakan menghisap darah manusia atau hewan seperti, kuda, sapi dan burung alam jumlah yang cukup, beberapa nyamuk akan mati jika tidak mendapatkan darah. Terdapat nyamuk yang bersifat spesifik yang hanya menghisap manusia atau mamalia (Sembel, 2008).



Gambar 1. Sketsa morfologi tubuh nyamuk (Darsie & Ward, 2000).

Vektor filaria berasal dari genus nyamuk *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* dan *Armigeres*.

a. Nyamuk *Anopheles*

Nyamuk *Anopheles* dapat berkembang biak di dalam air tawar yang bersih, air kotor, air payau maupun air yang tergenang di pinggiran laut. Nyamuk ini senang berada di dalam rumah dan ada pula yang aktif di luar. Ada yang terbang pada malam, pagi, siang maupun sore hari (Sembel, 2008). Nyamuk ini diketahui lebih dominan menghisap darah pada malam hari (Gatton et al., 2013).

Nyamuk ini dikenal sebagai nyamuk pembawa penyakit malaria. Ciri-ciri dari nyamuk ini antara lain jika menghisap posisinya seperti menukik, kebanyakan spesiesnya memiliki kaki yang berciri belang hitam putih dan yang paling khas adalah palpus ukuran yang sama panjang dengan proboscis.



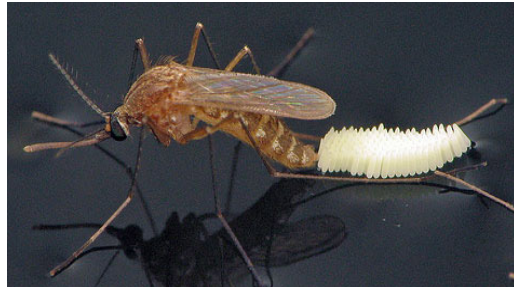
Gambar 7. Nyamuk *Anopheles* sp. (Gathany, 2019)

b. Nyamuk *Culex*

Tubuh nyamuk *Culex* ada yang kecil dan ada pula spesies yang memiliki tubuh besar. Nyamuk ini berwarna kecoklatan, proboscis gelap, ada pula yang memiliki titik putih pada proboscisnya. Sayap biasanya gelap dan palpus sangat pendek dari proboscis. Seluruh kaki berwarna gelap tetapi kadang ada beberapa spesies yang memiliki titik putih pada persendian kakinya.

Nyamuk *Culex* biasanya aktif pada waktu pagi, siang dan adapula yang aktif pada sore dan malam hari. Nyamuk *Culex* menyukai tempat seperti selokan yang berisi air bersih, air selokan pembuangan, dan air hujan yang tergenang untuk menempatkan telurnya (Sembel, 2008).

Culex diketahui dapat menjadi vektor bagi penyakit filariasis. Spesies dari *Culex* telah dilaporkan menjadi vektor filariasis yaitu *Culex quinquefasciatus* (vektor *W. bancrofti* tipe perkotaan).



Gambar 8. Nyamuk *Culex* (Hill & Newman, 2013)

c. Nyamuk *Mansonia*

Umumnya nyamuk *Mansonia* ditemukan berada di daerah rawa-rawa, kolam-kolam air tawar, kolam ikan, dekat sungai dan tepi hutan. Larva dan pupa biasanya menempel pada akar-akar tanaman air (Arsin, 2016). Larva nyamuk *Mansonia* bernafas dengan menetrasi akar tanaman air (Sembel, 2008), larvanya memiliki kait (*saw*) untuk mengambil O_2 untuk pernapasannya (Arsin, 2016). Tubuh nyamuk *Mansonia* biasanya lebih berwarna dan lebih menarik dibandingkan dengan nyamuk lainnya. Nyamuk *Mansonia* bersifat zoofilik, eksofagik, eksofilik, nokturnal (aktif pada malam hari). Nyamuk ini diketahui lebih agresif dalam menghisap darah manusia di lingkungan luar pada malam hari air (Arsin, 2016).



Gambar 9. Nyamuk *Mansonia* (Ridhwan, 2019)

d. Nyamuk *Aedes*

Genus *Aedes* ditemukan di daerah dengan iklim tropis seperti Indonesia. Selain penyakit demam berdarah (virus dengue) dan demam kuning nyamuk ini juga bertindak sebagai vektor penyebaran penyakit filariasis.

Spesies dari genus *Aedes* umumnya lebih menyukai tempat seperti air yang tertampung, bak air, gelas plastik bekas, drum dan tempat yang dapat menampung air lainnya untuk meletakkan telurnya dan berkembang biak (Arsin, 2016). Salah satu ciri jentik nyamuk *Aedes* yaitu dapat berenang naik turun di tempat penampungan air. Ciri khas dari *Aedes* antara lain memiliki proboscis yang lebih panjang dari pada nyamuk lainnya. Spesies seperti *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* diketahui aktif pada siang hari.



Gambar 10. Nyamuk *Aedes* (Cutwa & Castner, 2011)

e. Nyamuk *Armigeres*

Tubuh nyamuk *Armigeres* umumnya besar dibandingkan dengan nyamuk lainnya dan abdomen mempunyai belang-belang putih hampir sama dengan nyamuk *Aedes* namun motif belang-belangnya berbeda. Proboscis yang khas pada nyamuk ini yaitu memiliki bentuk yang melengkung. Nyamuk *Armigeres* lebih menyukai air tergenang yang beralaskan tanah berbanding terbalik dengan nyamuk *Aedes*. Nyamuk ini diketahui lebih aktif menghisap pada pagi hari dan bersifat zoofilik dan thropofilik yaitu menyukai darah hewan dan manusia. Nyamuk ini termasuk dalam nyamuk eksofagik yaitu lebih menyukai menghisap dan istirahat di luar rumah daripada di dalam rumah.



Gambar 11. Nyamuk *Armigeres* (Harbach, 2013)

Tabel 1. Perbedaan umum lima genus nyamuk

Genus	Tempat berkembang biak	Behavior	Ciri-ciri secara umum
<i>Anopheles</i>	Air tawar, air bersih, air kotor, air payau.	Aktif sepanjang hari	Palpus sama panjang dengan proboscis
<i>Culex</i>	Selokan, air hujan yang tergenang.	Aktif sepanjang hari	Warna tubuh kecokelatan, palpus lebih pendek daripada proboscis
<i>Aedes</i>	Sumur, pot, gelas plastik bekas, drum	Aktif pada pagi dan sore hari	Warna Tubuh belang-belang hitam, proboscis lebih panjang dari nyamuk lainnya
<i>Mansonia</i>	Rawa-rawa, kolam, sungai tepi hutan.	Aktif pada malam hari	Warna <i>Mansonia</i> lebih terang dari nyamuk lainnya.
<i>Armigeres</i>	Air tergenang beralaskan tanah	Aktif pada pagi hari	Tubuh lebih besar dari nyamuk lainnya, proboscis melengkung

2.3. Malaria

Kata malaria berasal dari bahasa Italia yang terdiri dari dua kata yaitu *mal* yang berarti buruk dan *area* yang berarti udara atau udara buruk karena malaria dahulunya banyak terdapat di daerah rawa-rawa yang mengeluarkan bau yang tidak sedap.

Penyakit malaria yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang bersifat intraseluler yang dapat menular melalui vektor nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi (*vector borne disease*). Malaria merupakan salah satu penyakit yang tersebar di daerah tropis dan subtropis termasuk Indonesia. Menurut WHO tahun 2019 perkiraan jumlah kematian akibat malaria sebanyak 409.000 yang sebagian besar terjadi pada anak-anak.

Eliminasi penyakit malaria tergantung dari sejauh mana evolusi parasit terjadi. Dewasa ini, pengendalian dan pengobatan malaria menjadi semakin sulit diakibatkan karena beberapa strain dari parasit *Plasmodium* telah menjadi kebal terhadap obat anti malaria (Noisang et al., 2019) dan juga vektor parasit ini menjadi semakin kebal terhadap insektisida (Zogo et al., 2019) (J. Hamon & Garrett-Jones, 1963) (M. Soerono et al., 1965). Perkembangan parasit *Plasmodium* berdasarkan pada nutrisi hostnya. Semakin baik nutrisi yang dimiliki oleh *host* maka perkembangan parasit ini akan semakin baik pula, begitupun sebaliknya (Mancio-Silva et al., 2017).

Siapa pun rentan terhadap malaria. Sebagian besar kasus malaria terjadi pada orang yang tinggal di daerah dengan endemis malaria. Orang-orang dari daerah tanpa malaria juga dapat terinfeksi ketika mereka bepergian ke daerah-daerah endemis malaria selain itu malaria juga dapat menular melalui transfusi darah (meskipun jarang terjadi). Juga, seorang ibu yang terinfeksi dapat menularkan malaria kepada bayinya sebelum atau selama persalinan.

Penularan penyakit malaria terjadi secara terus menerus sepanjang tahun diakibatkan oleh vektor parasit *Plasmodium* tidak mengenal musim di beberapa daerah endemis. Kasus malaria di Indonesia di temukan hampir disetiap pulau dengan kasus terbanyak terjadi di Indonesia bagian Timur. Malaria di Indonesia sendiri dapat

ditemukan di sepanjang tahun mengingat iklim di Indonesia menjadikan vektor parasit ini dapat ditemukan sepanjang tahun.

Menurut (Onori & Grab, 1980) terdapat beberapa faktor langsung dan faktor tidak langsung yang mempengaruhi penularan malaria pada suatu wilayah endemik.

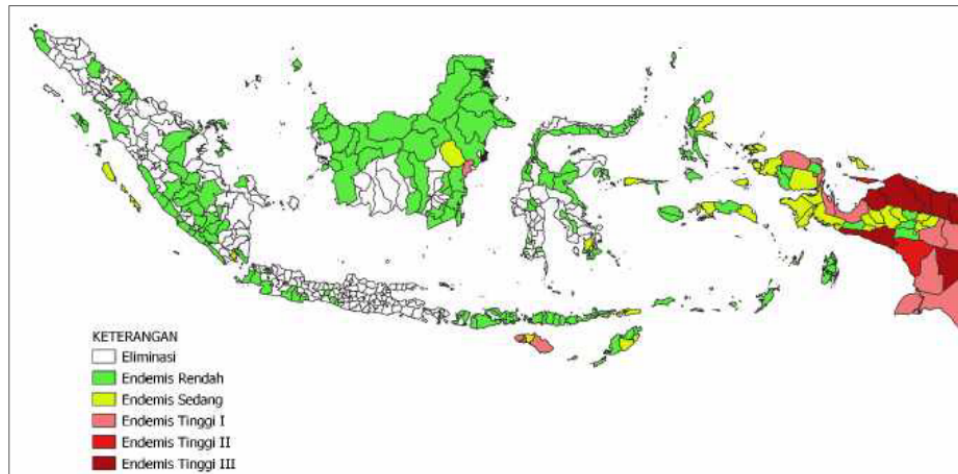
- a. Faktor-faktor langsung yaitu dari segi entomologi dimana banyaknya vektor yang dapat membawa parasit *Plasmodium* hingga ke manusia, lamanya vektor dapat bertahan hidup serta frekuensi menusuk vektor. Dari segi parasit dimana frekuensi parasit dalam menghasilkan gametosit yang memungkinkan transmisi dapat terjadi. Dan yang terakhir adalah dari segi imunologi, jika sistem imun seseorang berlangsung dengan baik maka parasit yang masuk dapat dieliminasi, namun jika sistem imun menurun maka parasit dengan mudah dapat menginfeksi.
- b. Faktor-faktor tidak langsung yaitu dari segi iklim, dimana curah hujan, suhu atau kelembaban berpengaruh pada kelangsungan hidup vektor. Dari segi faktor lingkungan dimana aktifitas manusia dapat menjadi pemicu bagi vektor untuk menusuk yang secara tidak langsung dapat menjadi penyebab terjadinya perubahan pada kebiasaan nyamuk dalam menusuk manusia atau hewan, serta perpindahan manusia yang non imun ke tempat endemik malaria.

2.3.1. Epidemiologi

Pada tingkat nasional, program eliminasi malaria ditetapkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 293/Menkes/SK/IV/2009 tanggal 28 April 2009 tentang “Eliminasi Malaria di Indonesia”. Target program eliminasi malaria adalah seluruh wilayah di Indonesia bebas dari malaria selambat-lambatnya tahun 2030. Penilaian eliminasi malaria diawali dari tingkat kabupaten/kota. Pada tahun 2019 terdapat tiga provinsi yang seluruh kabupaten/kotanya telah dinyatakan bebas malaria, yaitu DKI Jakarta, Bali, dan Jawa Timur. Lima provinsi di Indonesia bagian timur belum memiliki kabupaten/kota yang berstatus eliminasi malaria, yaitu Nusa Tenggara Timur, Maluku, Maluku Utara, Papua Barat, dan Papua. Meskipun belum ada kabupaten/kota yang eliminasi di 5 provinsi tersebut namun sudah ada beberapa kabupaten yang mencapai endemis rendah dan bersiap menuju eliminasi malaria (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

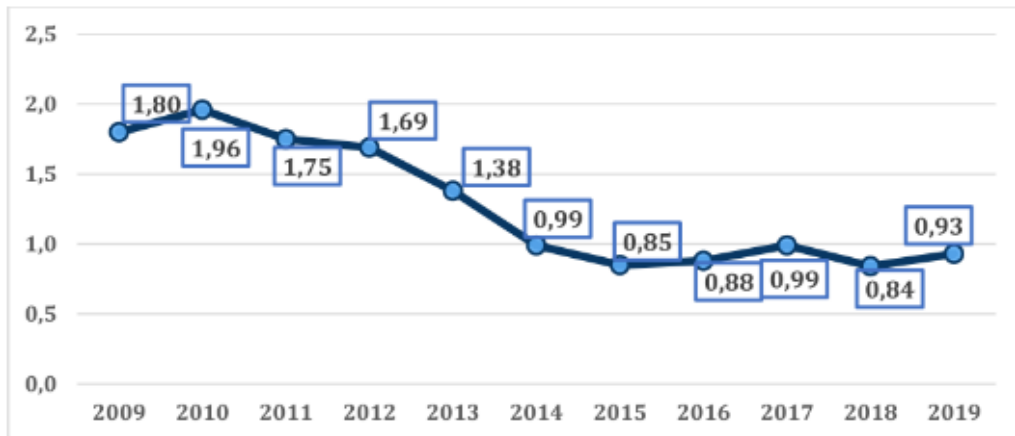
Secara nasional, terdapat 300 kabupaten/kota yang telah dinyatakan bebas malaria pada tahun 2019. Jumlah ini meningkat dibandingkan tahun 2018 ketika 285 kabupaten/kota telah berstatus eliminasi malaria. Capaian indikator lain seperti persentase konfirmasi kesediaan darah dan persentase pengobatan standar merupakan beberapa upaya yang

berkontribusi terhadap peningkatan capaian eliminasi malaria (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Gambar dibawah ini menunjukkan persebaran kabupaten/kota endemis malaria pada tahun 2019 di seluruh Indonesia.



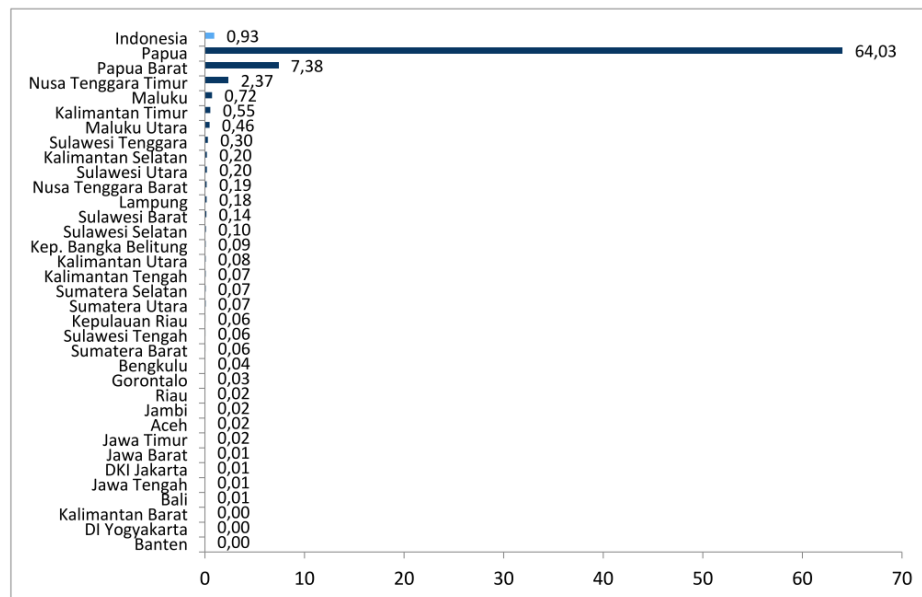
Gambar 12. Peta endemisitas Malaria di Indonesia pada tahun 2019. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Angka kesakitan malaria digambarkan dengan indikator *Annual Parasite Incidence* (API) per 1.000 penduduk, yaitu proporsi antara pasien positif malaria terhadap penduduk berisiko di wilayah tersebut dengan konstanta 1.000. API malaria di Indonesia pada tahun 2019 meningkat dibandingkan tahun 2018, yaitu dari 0,84 menjadi sebesar 0,93 per 1.000 penduduk. Namun demikian, API malaria di Indonesia menunjukkan kecenderungan penurunan sejak tahun 2009 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).



Gambar 13. Angka Kesakitan Malaria (*Annual Parasite Incidence/API*) per 1000 penduduk tahun 2009-2019) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Pada gambar di atas dapat diketahui bahwa API malaria pada tahun 2009 sebesar 1,8 per 1.000 penduduk menurun hingga angka terendah pada tahun 2018 sebesar 0,84 per 1.000 penduduk. Pada tingkat provinsi, Provinsi Papua, NTT dan Papua Barat menjadi penyumbang kasus terbanyak dan memiliki API malaria yang tinggi dibandingkan provinsi lainnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020), seperti yang ditampilkan pada gambar di bawah.



Gambar 14. Angka Kesakitan Malaria (*Annual Parasite Incidence/API*) per 1.000 penduduk berdasarkan Provinsi di Indonesia pada tahun 2019 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

API malaria per 1.000 penduduk juga menjadi landasan tingkat endemisitas malaria menjadi rendah (< 1), sedang (1-5), dan tinggi (> 5). Pada tahun 2019 terdapat 160 kabupaten/kota (31,9%) endemis rendah, 31 kabupaten/kota (5,4%) endemis sedang, dan 23 kabupaten/kota (4,3%) endemis tinggi. Sebagian besar kabupaten/kota di Indonesia telah berstatus bebas malaria ataupun memiliki API < 1 per 1.000 penduduk. Namun, masih terdapat 11 provinsi yang belum memenuhi dua kriteria tersebut, Yaitu Sumatera Utara, Sumatera Barat, Sulawesi Tenggara, Lampung, Kepulauan Riau, Maluku Utara, Kalimantan Timur, Maluku, Nusa Tenggara Timur, Papua Barat,

dan Papua. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.3.2. Patogen, daur hidup dan gambaran klinik

Plasmodium merupakan agen penyebab malaria. Adapun klasifikasi *Plasmodium* menurut (E.Keas, 1999) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Protista
Subkingdom : Protozoa
Filum : Apicomplexa
Kelas : Aconoidasida
Ordo : Eucoccidiorida
Famili : Plasmodiidae
Genus : *Plasmodium*

Spesies *Plasmodium* antara lain *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, dan masih banyak lagi spesies lainnya.

a. *Plasmodium falciparum*

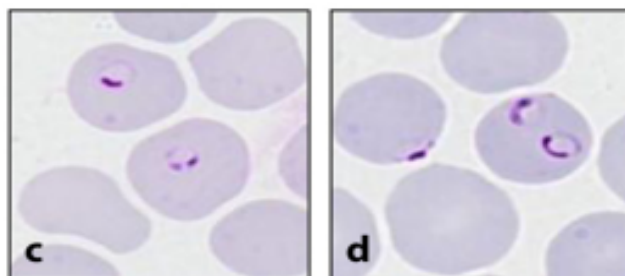
Jenis *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab penyakit tropika (Arsin, 2012) yang dikenal sebagai penyebab malaria terberat di dunia. Masa inkubasi dari parasit ini selama 9-14 hari (12 hari).

Adapun ciri-ciri morfologi *Plasmodium falciparum* antara lain:

- Stadium ring muda; sitoplasma parasit halus 1/5-1/4 kali diameter eritrosit berwarna biru keunguan dengan inti merah

dan berbentuk seperti cincin. Stadium ring tua; sitoplasma parasite tebal dan tidak beraturan dan pada sitoplasma eritrosit terdapat titik titik kasar yang jarang (*maurer's cleft*, *Maurer's spot*) serta membrane eritrosit kadang berbentuk gerigi (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).

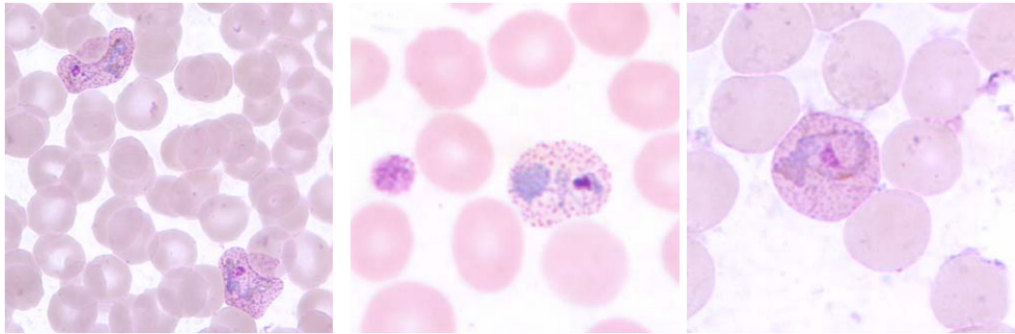
- Stadium trofozoit muda; terdapat pigmen hitam kompak, menggumpal. Stadium trofozoit tua; dengan ukuran parasite lebih kecil dari eritrosit dan pigmen hitam menggumpal (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).
- Stadium skizon muda; parasite lebih kecil dari eritrosit, pigmen hitam menggumpal dan memiliki 2-7 inti. Stadium skizon muda; ukuran parasite lebih kecil dari eritrosit dan memiliki inti 8-36 (Sri Hidajati Bayu Santoso et al., 2002).
- Stadium gametosit muda; parasit lebih kecil dari eritrosit berbentuk bulat, oval atau seperti kumparan dengan ujung lancip dan inti besar. Stadium gametosit muda; parasit berbentuk seperti pisang dengan kedua ujung membulat, pigmen seperti inti yang kompak dan sitoplasma berwarna kemerahan (Santoso et al., 2002).



Gambar 15. Trofozoit dari *Plasmodium falciparum* (Singh dan Daneshvar, 2013)

b. *Plasmodium vivax*

Jenis *P. vivax* merupakan penyebab penyakit malaria tertiana yang gejala serangannya timbul berselang setiap tiga hari. Masa inkubasi 12-17 hari (15 hari).



Large, amoeboid trophozoites in thin blood smears. Note the presence of Schüffner's dots, which are best seen when the blood is stained with Giemsa, and not Wright's stain.

Gambar 16. Trophozoit dari *Plasmodium vivax* (CDC, 2017)

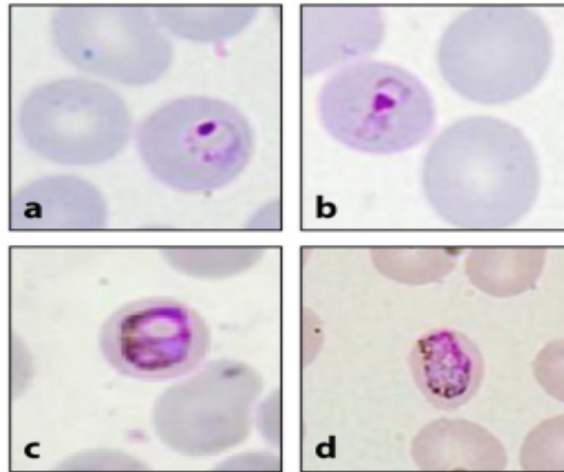
Adapun ciri-ciri morfologi *Plasmodium vivax* antara lain:

- Stadium ring muda; double dots seperti pada *Plasmodium falciparum* jarang ditemukan. sitoplasma parasite berukuran besar 1/3 diameter eritrosit. Eritrosit membesar dan pada sitoplasmanya memiliki titik-titik kemerahan yang banyak (*scuffner dots*). Stadium ring tua; sitoplasma parasit tebal dan mulai tidak beraturan (Santoso et al., 2002).
- Stadium trophozoit muda; sitoplasma parasite tidak beraturan, pigmen warna kuning tersebar dan eritrosit membesar dari yang normal. Stadium trophozoit tua; sitoplasma amoeboid dan terdapat vakuola, pigmen kuning tersebar, eritrosit membesar dan sitoplasmanya berisi titik-titik Scuffner (Santoso et al., 2002).

- Stadium skizon muda; ukuran parasite sama dengan atau lebih besar dari eritrosit, sitoplasma parasite besar dan kompak, jumlah inti kurang dari 12, pigmen tersebar dan pada sitoplasma eritrosit terdapat titik-titik Scuffner. Stadium skizon tua; sitoplasma parasite ditengah dan kompak dan besar, jumlah inti terdiri dari 12-24, pigmen menggumpal dengan warna kecoklatan dan pada sitoplasma eritrosit terdapat titik-titik Scuffner. Skizon matang memiliki ciri pigmen yang menggumpal dan hamper pecah dengan mengeluarkan merozoit-merozoit (Santoso et al., 2002).
- Stadium mikrogametosit; parasit bulat kompak dengan ukuran lebih kecil atau sama dengan eritrosit dengan inti besar. Pigmen coklat kasar dan tersebar di sitoplasma, parasite berwarna kemerahan dan titik-titik *schuffner* terlihat jelas. stadium makrogametosit; ukuran parasite lebih kecil dari eritrosit berbentuk bulat dan kompak, inti bulat kompak, ukuran eritrosit sama dengan atau lebih besar dari 12 mikron dan terdapat titik-titik *schuffner* (Santoso et al., 2002).

c. *Plasmodium malariae*

Merupakan penyebab penyakit malaria quartana yang gejala serangannya timbul berselang setiap empat hari. Masa inkubasi selama 18-40 hari (28 hari).



Gambar 17. Trofozoit dari *Plasmodium malariae* (Singh dan Daneshvar, 2013)

Adapun ciri-ciri morfologi *Plasmodium malariae* antara lain:

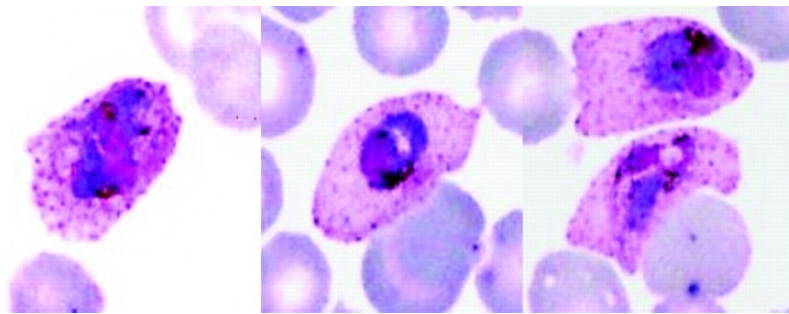
- Stadium ring; sitoplasma parasite tebal dengan inti menonjol pada permukaan dapat juga berada pada bagian dalam cincin berbentuk seperti *bird eyes* (Santoso et al., 2002).
- Stadium trofozoit muda; sitoplasma parasite tidak beraturan atau berbentuk pita dan pigmen cokelat kekuningan tersebar. Stadium trofozoit tua; sitoplasma parasite berbentuk pita (*bdanform*) dan pigmen cokelat kekuningan tersebar, sitoplasma memiliki vakuola (*basket form*) dan titik Ziemann sulit terlihat (Santoso et al., 2002).
- Stadium skizon muda; ukuran sitoplasma parasite sama dengan eritrosit normal dan inti kurang dari 8. Stadium skizon tua; sitoplasma parasite kompak, berukuran sebesar eritrosit normal dan intinya berjumlah 8-12 yang tersusun rosset, pigmen

berwarna coklat tua menggumpal dibagian tengah. Skizon matang memiliki 8-12 merozoit (Santoso et al., 2002).

- Stadium mikrogametosit; inti besar, sitoplasma parasite kemerahan dengan pigmen coklat tengguli kasar tersebar. Stadium makrogametosit; eritrosit normal, parasite berbentuk bulat atau memanjang, ukurannya lebih kecil dari eritrosit, inti bula kompak, sitoplasma parasite kebiruan dengan pigmen coklat tengguli tersebar kasar (Santoso et al., 2002).

d. *Plasmodium ovale*

Plasmodium ovale merupakan jenis yang jarang ditemui di Indonesia namun banyak dijumpai di Afrika dan Pasifik Barat. Masa inkubasi *P. ovale* sekitar 16-18 hari (17 hari).



Gambar18. Trophozoit tua dari *Plasmodium ovale* (Collins dan Jeffery, 2005)

Adapun ciri-ciri morfologi *Plasmodium ovale* antara lain:

- Stadium ring; eritrosit oval, membesar dan salah satu atau kedua ujungnya berjumbai (*fimbriated*), pada sitoplasma eritrosit terdapat *James's dots* yang homogen yang lebih kasar dan

jarang dibandingkan dengan titik *Scuffner*, sitoplasma parasite lebih tebal dan tampak kompak (Santoso et al., 2002).

- Stadium trophozoit; sitoplasma parasite kompak dan terdapat vakuola. Eritrosit membesar, oval, dan salah satu atau kedua ujungnya *fimbriated* dan pada sitoplasma terdapat *James's dots* (Santoso et al., 2002).
- Stadium skizon muda; eritrosit yang terinfeksi berukuran 10 mikron atau kurang, berbentuk seperti oval, salah satu atau kedua ujungnya *fimbriated* dan inti kurang dari 8. Stadium skizon tua; inti berjumlah 8-12, pigmen coklat tua menggumpal (Santoso et al., 2002).
- Stadium makrogametosit; parasite bulat, kompak, ukuran lebih kecil dari eritrosit, inti bulat, dan sitoplasma kebiruan. Eritrosit oval membesar dan terdapat *James's dots*. Stadium mikrogametosit; parasite bulat, kompak, inti besar dan sitoplasma kemerahan (Santoso et al., 2002).

e. *Plasmodium knowlesi*

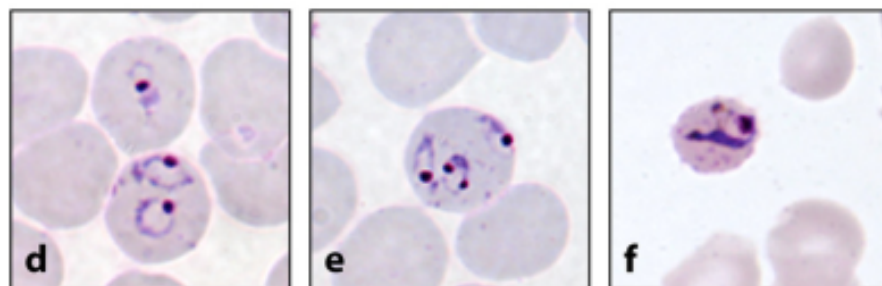
Plasmodium knowlesi pertamanya hanya ditemukan di monyet namun akhir-akhir ini telah dilaporkan dapat menginfeksi manusia.

Adapun ciri-ciri morfologi *Plasmodium knowlesi* antara lain:

- Stadium ring; parasit memiliki sitoplasma yang halus dan terdapat 1-2 bintik kromatin kadang terlihat seperti bentuk

applique (accrole) dan parasite berada pada tepi eritrosit. Eritrosit yang teinfeksi mempunyai ukuran yang normal atau lebih kecil dari ukuran normalnya (Soedarto, 2011).

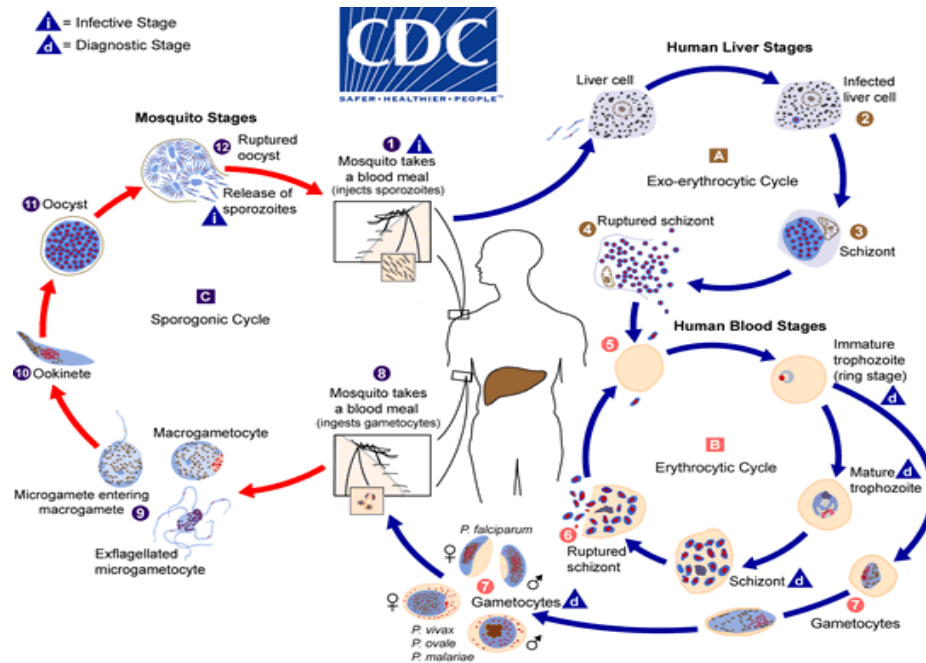
- Stadium trophozoit; sitoplasma trophozoit tampak padat dengan kromatin berukuran besar dan kadang parasite berbentuk pita hamper mirip dengan trophozoit *Plasmodium malariae* dan terdapat pigmen kasar coklat tua dan jarang tampak bintik Sinton dan Mulligan (Soedarto, 2011).
- Stadium skizon; skizon matang memiliki merozoit sampai 16 dan berinti besar yang tersusun mengelilingi masa kasar pigmen yang berwarna coklat tua, bintik Sinton dan Mulligan jarang ditemukan (Soedarto, 2011).
- Stadium gametosit; berbentuk bulat atau lonjong. Sitoplasma parasit mengisi hampir semua bagian eritrosit. Kromatin tampak kompak, pada makrogametosit letaknya eksentrik (ganjil) sedangkan mikrogametosit susunan kromatin tampak lebih difusi dan juga dapat terlihat pigmen berwarna coklat yang letaknya tersebar (Soedarto, 2011).



Gambar 19. Trophozoit dari *Plasmodium knowlesi* (Singh dan Daneshvar, 2013)

Siklus hidup *Plasmodium* melibatkan manusia yang menjadi *host* dan nyamuk betina sebagai vektor penyebarannya digambarkan pada gambar 21. Di dalam tubuh manusia parasit *Plasmodium* berkembang di sel-sel hati dan kemudian masuk ke dalam darah. Di dalam darah parasite berkembang dengan mengeluarkan merozoit-merozoit baru dan akan menginfeksi sel-sel darah merah lainnya. Pada saat parasit di dalam sel-sel darah merah maka terjadi gejala klinis pada hostnya.

Selain membentuk merozoit-merozoit baru parasit juga dapat membentuk gametosit jantan dan betina dimana pada saat vektor menghisap darah *host* yang telah terinfeksi maka parasit-parasit ini termasuk gametosit akan masuk bersamaan pada saat vektor menghisap darah *host* yang telah terinfeksi. Gametosit jantan dan betina yang masuk ke dalam lambung nyamuk akan melakukan proses seksual dan memulai siklus pertumbuhan dan multiplikasi pada nyamuk. Setelah 10-18 hari tergantung spesies parasit yang berbentuk sporozoit akan bermigrasi ke dalam kelenjar liur nyamuk. Jika nyamuk ini menghisap darah *host* yang baru maka sporozoit ini akan masuk ke dalam sel-sel hati *host* dan akan berkembang menjadi merozoit-merozoit baru dan siklus berulang. Lebih detailnya akan dijelaskan dengan membedakan siklus vertebrata dan siklus invertebrate sebagai berikut.



Gambar 20. Siklus *Plasmodium* (CDC, 2018c)

a. Fase vertebrata (siklus aseksual)

Fase vertebrata dimulai pada saat nyamuk yang terinfeksi parasit *Plasmodium* menghisap darah vertebrata (manusia/hewan) lalu saliva yang mengandung sporozoit yang berada di proboscis nyamuk akan masuk ke dalam aliran darah vertebrata seiring dengan waktu menusuk nyamuk tersebut.

Fase pertama dalam vertebrata disebut fase pre-eritrosit atau biasa disebut fase schizogoni. Dalam waktu kurang lebih 1 jam sporozoit ini akan masuk kedalam sel-sel hati atau organ internal lainnya yang akan bermetamorfosis menjadi tropozoit. Keberlangsungan hidup dari tropozoit ini dengan cara mengambil sitoplasma vertebrata sebagai sumber makanannya. Setelah

kurang lebih satu minggu trophozoit ini akan mengalami kematangan dan mulai mengalami proses schizogoni. Di dalam proses schizogoni terbentuk beberapa anak nuclei yang akan berubah bentuk menjadi schizont yang disebut *cryptozoit*. Pada saat pembelahan inti membrane nukleus/inti masih utuh. Mitokondria akan membesar ketika masa perkembangan dari trophozoit dan terbentuk banyak mitokondria lainnya selanjutnya terjadi proses sitokenesis dan akan terbentuk merozoit-merozoit yang bentuknya lebih pendek daripada sporozoit. Merozoit ini akan keluar dan menginfeksi sel-sel hati lainnya dan membentuk schizont dan akan membentuk merozoit kembali (Sucipto, 2014).

Merozoit-merozoit sebagian akan keluar ke sel-sel darah merah yang menjadi fase awal dari *erythrocytic*. Merozoit akan menginfeksi sel-sel darah merah akan kembali membentuk trophozoit. Jika perkembangan merozoit telah sempurna maka sel darah merah akan pecah. Beberapa merozoit akan kembali menginfeksi sel darah merah dan membentuk makrogametosit dan mikrogametosit. Semua proses di invertebrate berlangsung secara aseksual (Sucipto, 2014).

b. Fase invertebrate (siklus seksual)

Fase invertebrate dimulai pada saat vektor nyamuk betina menghisap darah vertebrata yang terinfeksi dan gametosit akan otomatis terisap seiring dengan pengisapan darah yang

dilakukan oleh vektor (dari genus *Anopheles*). Di dalam vektor nyamuk gametosit mengalami proses perkembangan secara seksual. Makrogametosis akan berkembang menjadi makrogamet dan mikrogamet berubah bentuk menjadi *exflagelasi*. Setelah mikrogamet keluar dari eritrosit maka dalam waktu 10-12 menit nucleus akan membelah diri menjadi 6-8 nuklei yang akan membentuk menjadi axonema. Maka ketika mikrogamet pecah maka setiap flagella yang terbentuk akan memiliki masing-masing nuklei yang akan bergerak menuju makrogamet lalu berpenetrasi sehingga proses fertilisasi terjadi dan terbentuk zigot yang bersifat diploid yang dengan cepat membentuk ookinet yang bersifat motil. Ookinet akan menuju membrane peritropik dinding usus nyamuk lalu berpenetrasi kemudian akan bermigrasi ke haemocoel usus dan berubah bentuk menjadi oosit yang ditutupi oleh kapsul dan keluar dari haemocoel. Selama proses tersebut zigot membelah secara haploid. Oosit yang matang akan pecah dan mengeluarkan sporozoit yang kemudian bermigrasi ke tubuh nyamuk dan terakhir masuk ke dalam kelenjer saliva. Nyamuk yang terinfeksi dan telah berada pada fase terakhir ini jika menghisap darah vertebrata maka secara otomatis sporozoit akan masuk ke dalam aliran darah vertebrata tersebut (Sucipto, 2014).

Gambaran klinis malaria antara lain demam paroksismal, sakit kepala (ditemukan pada hampir semua pasien malaria), malaise, rasa lelah berlebihan, dapat disebabkan karena anemia, dalam hal ini anemia hemolisis. Patofisiologi munculnya gejala pada malaria berkaitan dengan siklus eritrositik parasit. Parasitemia meningkat setiap kali terjadi lisis eritrosit dan ruptur skizon eritrosit yang melepaskan ribuan parasit dalam bentuk merozoit dan zat sisa metabolik ke sirkulasi darah. Tubuh yang mengenali antigen tersebut kemudian melepaskan makrofag, monosit, limfosit, dan berbagai sitokin, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (Giribaldi et al., 2015; Siddiqui et al., 2020)

Sitokin TNF- α dalam sirkulasi darah yang sampai ke hipotalamus akan menstimulasi demam. Demam bertahan selama 6–10 jam, lalu suhu tubuh kembali normal, dan meningkat kembali setiap 48–72 jam saat siklus eritrositik lengkap. Selain TNF- α , ditemukan juga sitokin proinflamasi lainnya, seperti interleukin 10 (IL-10) dan interferon γ (IFN- γ). Pada fase infeksi lanjutan, tubuh memproduksi antibodi yang membantu proses pembersihan parasit melalui jalur makrofag-sel T-sel B (Giribaldi et al., 2015; Milner, 2018; Siddiqui et al., 2020).

Parasitemia pada malaria *falciparum* lebih hebat dibandingkan parasitemia spesies lain. Hal ini disebabkan karena *Plasmodium falciparum* dapat menginvasi semua fase eritrosit,

sedangkan *Plasmodium vivax* lebih dominan menginfeksi retikulosit dan *Plasmodium malariae* menginvasi eritrosit matur. Tingkat parasitemia biasanya sebanding dengan respons tubuh manusia dan keparahan gejala klinis (Oakley et al., 2011; WHO, 2016; Zekar & Sharman, 2020).

Anemia pada malaria terjadi akibat proses hemolisis dan fagositosis eritrosit, baik yang terinfeksi maupun normal oleh sistem retikuloendotelial pada limpa. Peningkatan aktivitas limpa menyebabkan splenomegali. Anemia berat juga dipengaruhi oleh gangguan respons imun monosit dan limfosit akibat hemozoin (pigmen toksik hasil metabolisme *Plasmodium*), sehingga terjadi gangguan eritropoiesis dan destruksi eritrosit normal (Coronado et al., 2014; Milner, 2018).

Hemolisis dapat juga diinduksi oleh kuinin atau primaquine pada orang dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) herediter. Pigmen yang keluar ke dalam sirkulasi saat hemolisis dapat terakumulasi di sel retikuloendotelial limpa, sehingga folikelnya menjadi hiperplastik dan kadang-kadang nekrotik. Pigmen juga dapat mengendap dalam sel Kupffer hati, sumsum tulang, otak, dan berbagai organ lain. Hemolisis dapat meningkatkan serum bilirubin sehingga menimbulkan jaundice. Malaria *falciparum* dapat disertai

hemolisis berat yang menyebabkan hemoglobinuria (*blackwater fever*) (Milner, 2018).

2.3.3. Host reservoir malaria

Host parasit malaria bukan hanya pada manusia namun juga pada hewan. Adapun hewan-hewan yang telah dilaporkan menjadi *host* bagi *Plasmodium* manusia yaitu gorila, simpanse, dan monyet (Liu et al., 2010; Duval et al., 2010; Liu et al., 2014; Kantele dan Jokiranta, 2011)

Penelitian yang dilakukan oleh Prugnolle dkk. pada tahun 2010 di wilayah Kamerun ditemukan *P. falciparum*, *P. reichenowi*, *P. gaboni*, *Plasmodium GorA*, dan *P. GorB* pada simpanse dan gorila. Dari 125 sampel feses simpanse yang terkumpul 22 diantaranya positif *Plasmodium* sedangkan dari 84 sampel gorila ditemukan 18 positif *Plasmodium*. Dari data yang Prugnolle dkk., diketahui bahwa prevalensi *Plasmodium* di simpanse dan gorila di habitat alaminya sangat tinggi, filogenetik *Plasmodium reichenowi* diketahui sangat dekat dengan *Plasmodium falciparum*, dan dari penelitian ini juga diketahui bahwa gorila dan simpanse dapat menjadi *host* bagi *Plasmodium falciparum* (Prugnolle et al., 2010). Pada penelitian lain disebutkan juga bahwa gorila diketahui sebagai *host Plasmodium falciparum* sedangkan simpanse selain

Plasmodium falciparum juga diketahui sebagai *host Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* (Duval et al., 2010).

Penelitian lainnya yaitu deteksi parasit *Plasmodium* dari sampel darah kambing yang dilakukan di lima negara yaitu Thailand, Myanmar, Iran, Kenya, dan Sudan pada tahun 2014 sampai tahun 2017. Pada penelitian tersebut, pemeriksaan parasit *Plasmodium* dilakukan dengan menggunakan metode pemeriksaan PCR dengan target gen *cytochrome b (cytb)* dan pewarnaan Giemsa. Hasil yang diperoleh menunjukkan prevalensi parasit malaria (*Plasmodium ceprae*) di Thailand sebanyak 0%-5%, Myanmar 40%, Iran 0%-31%, Sudan 3%-8% dan Kenya 0%-9% (Kaewthamasorn et al., 2018).

Penelitian lainnya di Afrika pada tahun 2009 mengumpulkan sampel dari simpanse (*Pan troglodytes*) dan gorila (*Gorilla gorilla*). Pemeriksaan dilakukan dengan metode PCR dan analisis filogenetik. Hasil penelitian ini memberikan bukti pertama kemungkinan alami pertukaran lintas spesies *Plasmodium ovale* antara manusia dan simpanse subspecies *Pan t. Troglodytes* (Duval et al., 2009). *P. odocoilei* diketahui pertama kali menjadi spesies *Plasmodium* yang endemik di Mamalia (rusa ekor putih/white-tiled deer) yang berada di wilayah Amerika, penelitian ini dilakukan oleh Martinsen et al. tahun 2016 dimana mereka juga mengambil sampel dari *An.*

punctipennis dan mengetahui bahwa vektor yang membawa parasit *P. odocoilei* di mamalia adalah *An. punctipennis* (Martinsen et al., 2016).

Penelitian lain juga menyebutkan bahwa seperempat dari rusa ekor putih yang ada di Amerika Utara terinfeksi parasit *P. odocoilei* dan diketahui rusa ekor putih yang terinfeksi *P. odocoilei* memiliki umur yang pendek. Meskipun belum diketahui secara pasti bagaimana kejadian klinis malaria yang terjadi (Guggisberg et al., 2018).

Deteksi *Plasmodium* pada kerbau air (*Bubalus bubalis*) di Thailand tahun 2008 dengan menggunakan pewarnaan Giemsa menunjukkan tingkat parasitemia kurang dari 0,05% secara mikroskopis seperti yang dijelaskan oleh (Sheather, 1919) sebagai *Plasmodium bubalis* dan juga positif *Plasmodium bubalis* pada pemeriksaan PCR (Templeton et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Prugnolle et al. tahun 2013 menyebutkan bahwa terdapat kaitan antara *P. vivax* yang ada di kera dan manusia. Dari hasil penelitiannya menyebutkan bahwa kemungkinan terjadi transfer alami dari manusia ke kera begitupun sebaliknya terutama jika hewan berada di sekitar manusia yang memungkinkan transfer parasit yang terjadi secara terus menerus melalui vektor (Prugnolle et al., 2013). Penelitian yang lain dilakukan oleh Mu et al. tahun 2005

memberikan kesimpulan bahwa *Plasmodium vivax* merupakan parasit yang bersifat zoonosis (Mu et al., 2005).

2.3.4. Vektor malaria

Vektor malaria yang diketahui selama ini adalah dari genus *Anopheles*. Lebih dari 422 spesies *Anopheles* di dunia dan sekitar 60 spesies berperan sebagai vektor malaria. Di Indonesia terdapat 80 spesies. Dari 80 spesies hanya 22 yang diketahui dapat menjadi vektor bagi penyakit malaria, 18 diantaranya telah dikonfirmasi sebagai vektor malaria. Adapun spesies yang telah terkonfirmasi diantaranya *An. balabacensis*, *An. sundaicus*, *An. letifer*, *An. maculatus*, *An. aconitus*, *An. barbirostris*, *An. subpictus*, *An. farauti*, *An. punctulatus*, *An. sinensis* dan *An. koliensis* (Soedarto, 2011) (Arsin, 2012).

Dari pembahasan di atas, vektor dan *host* reservoir filariasis limfatik dan malaria dirangkum pada tabel 1 di bawah ini berdasarkan publikasi yang ada sebelumnya.

Tabel 2. Vektor dan *host* reservoir filariasis limfatik dan malaria

Penyakit	Parasit/agen	Vektor	Reservoir
Filariasis limfatik	<i>W. bancrofti</i> , <i>B. malayi</i> , <i>B. timori</i> , <i>B. pahangi</i> ²⁰	<i>Cx. quinquefasciatus</i> ^{1,2,3,4,6} , <i>An. punctulatus</i> ⁵ , <i>An. farauti</i> ⁵ , <i>Ae. polynesiensis</i> , <i>An. gambiae</i> ^{2,5,6} , <i>An. funestus</i> ^{2,5,6} , <i>An. koliensis</i> ⁵ , <i>Arm. subalbatus</i> ¹⁴ , <i>Ae. polynesiensis</i> ⁵ , <i>Ae. niveus</i> ⁵ , <i>Ae. poecilus</i> ⁵ , <i>Ae. samoanus</i> ⁵ , <i>Ae. scutellaris group</i> ⁵ , <i>Ae. togoi</i> ⁵ , <i>Ae. polynesiensis</i> ⁵ , <i>An. arabiensis</i> ¹⁵ , <i>An. melas</i> ¹⁵ , <i>An. merus</i> ¹⁵ , <i>An. quadriannulatus</i> ¹⁵ , <i>An. bwambae</i> ¹⁵ , <i>An. barbirostris</i> ¹⁵ ,	Kucing ^{11,12,13,26} , anjing ^{12,13,26} , tikus putih ¹⁷ , monyet ²⁵

		<i>Ochlerotatus (F). niveus</i> ¹⁵ , <i>Ochlerotatus (F). poicilius</i> ¹⁵ , <i>Ochlerotatus (F). kochi</i> ¹⁵ , <i>Ochlerotatus (F). fijiensis</i> ¹⁵ , <i>Ochlerotatus (F). samoanus</i> ¹⁵ , <i>Ochlerotatus</i> ¹⁵ , Ae.(S). <i>polynesiensis</i> ¹⁵ , <i>Mn. annulifera</i> ¹⁵ , <i>Mn. uniformis</i> ¹⁵ , <i>Mn. indiana</i> ¹⁵	
Malaria	<i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i>	<i>An. aconitus</i> ^{16,24} , <i>An. balabacensis</i> ^{16, 24} , <i>An. bancrofti</i> ^{16,24} , <i>An. barbirostris</i> ^{16,22,24} , <i>An. farauti</i> ^{16,21,24} , <i>An. flavirostris</i> ^{16,24} , <i>An. koliensis</i> ^{16,21,24} , <i>An. letner</i> ¹⁶ , <i>An. ludlowe</i> ¹⁶ , <i>An. maculatus</i> ^{16,24} , <i>An. minimus</i> ¹⁶ , <i>An. nigerrimus</i> ^{16,24} , <i>An. punctulatus</i> ^{16,21,24} , <i>An. sinensis</i> ^{16,24} , <i>An. subpicus</i> ^{16,18,24} , <i>An. sundaicus</i> ^{16,24} , <i>An. vagus</i> ^{18,22,24} , <i>An. leucosphyrus</i> ^{19,24} <i>An. latens Sallum</i> ¹⁹ , <i>An. Introlatus</i> <i>Colless</i> ¹⁹ , <i>An. dirus Peyton</i> ¹⁹ , <i>An. cracens Sallum</i> ¹⁹ , <i>An. baimaii</i> <i>Sallum</i> ¹⁹ , <i>An. hackeri Edwards</i> ¹⁹ , <i>An. peditaeniatus</i> ²² , <i>An. tessellatus</i> ^{22,24} , <i>An. barbumbrosus</i> ²⁴ , <i>An. karwari</i> ²⁴ , <i>An. kochi</i> ²⁴ , <i>An. parangensis</i> ²⁴ , <i>An. stephensi</i> ²⁷ , <i>An. vaneedeni</i> ²⁸	Gorilla dan simpanse ^{7,8} , ^{9,1} , kera/ monyet ²³ ,

Ket: Tabel 1; ¹(Ramadhani & Sumarni, 2010), ²(Derua et al., 2017), ³(Bøgh et al., 1998), ⁴(Simonsen et al., 2010), ⁵(Bockarie et al., 2009), ⁶(Rwegoshora et al., 2005), ⁷(Prugnolle et al., 2010), ⁸(Duval et al., 2010), ⁹(Duval et al., 2009), ¹⁰(Mu et al., 2005), ¹⁰(Palmieri et al., 1985), ¹²(Mak et al., 1980), ¹³(Masbar et al., 1981), ¹⁴(Azdayanti Muslim et al., 2013), ¹⁵(Das & Shenoy, 2008), ¹⁶(Hoedoyo, 1989), ¹⁷(C.P.Ramachandran & Pacheco, 1965), ¹⁸(Budiyanto et al., 2017), ¹⁹(Vythilingam & Hii, 2013), ²⁰(Tan et al., 2011), ²¹(Sandy, 2014), ²²(Chadijah et al., 2010), ²³(Lee et al., 2011), ²⁴(Elyazar et al., 2013), ²⁵(S.Elbihari & A.Ewert, 2016), ²⁶(Mallawarachchi et al., 2018), ²⁷(Tadesse et al., 2021), ²⁸(Burke et al., 2017).

2.2.5. Adaptasi dan koevolusi

Adaptasi parasit merupakan kemampuan parasit dalam bersirkulasi dan menyebabkan penyakit baik pada *host* manusia maupun hewan. Kemampuan untuk menyebabkan penyakit menunjukkan bahwa parasit tersebut dapat beradaptasi dengan *host*. Dalam hal ini, kemampuan parasit untuk beradaptasi dengan lingkungan inangnya adalah indikator virulensi parasit. Jika parasit memiliki kemampuan hidup yang baik di lingkungan inang atau virulen, parasit akan dapat tumbuh dan menyebar dengan cepat di dalam inangnya. Sebaliknya, jika parasit tidak beradaptasi dengan baik dengan lingkungan inangnya, maka parasit tidak akan menyebar atau menginfeksi seperti parasit yang beradaptasi dengan baik (Cressler et al., 2016).

Kemampuan adaptasi nyamuk yang terjadi sejauh ini menyebabkan sulitnya untuk melakukan proses pengendalian vektor nyamuk (Corbel et al., 2012). Pemakaian metode Long-Lasting Insecticidal Nets (LLIN) menyebabkan perubahan kebiasaan nyamuk dalam mencari *host* nya, jika biasanya nyamuk menghisap pada malam hari maka dengan penggunaan LLIN pada malam hari menyebabkan perubahan kebiasaan menghisap nyamuk dari malam hari menjadi siang hari (Moiroux et al., 2012) atau kebiasaan nyamuk menghisap di dalam ruangan berubah menjadi di luar ruangan akibat penggunaan kelambu yang diberi insektisida piretroit (Russell et al.,

2011). Meskipun demikian, kebiasaan menghisap nyamuk juga dapat diakibatkan oleh perubahan ekologi (Silver, 2008a). Faktor-faktor lingkungan yang mempengaruhi kebiasaan menghisap nyamuk antara lain suhu, hujan dan angin (Silver, 2008b).

Blood feeding sangat berpengaruh besar terhadap fisiologi dan perilaku nyamuk (Briegel, 2003) dan juga berdampak pada kemampuan pathogen untuk menginfeksi nyamuk (Hurd, 2003). Untuk menyelesaikan siklus transmisi, patogen harus menavigasi melalui tiga kompartemen nyamuk yaitu usus tengah, hemokel, dan kelenjar ludah. Masing-masing kompartemen ini memiliki tantangan tersendiri sebelum patogen dapat ditularkan. Sejarah koevolusi yang panjang telah membentuk kemampuan patogen untuk tidak hanya bertahan dan berkembang dalam setiap lingkungan jaringan yang berbeda ini (Simoes et al., 2018) tetapi juga mempengaruhi fisiologi dan perilaku nyamuk untuk meningkatkan kemungkinan transmisi patogen (Murdock et al., 2017).

Untuk dapat menghisap darah, nyamuk memiliki strategi untuk mengatasi mekanisme hemostatik *host* (Ribeiro et al., 2010). Hematofag telah berevolusi setidaknya 10 kali dalam Diptera, yang menunjukkan tidak hanya ada profitabilitas substansial yang mendasari strategi ini, tetapi juga, ada banyak peluang untuk koevolusi patogen (Mans, 2011). Untuk menandai darah di bawah kulit, nyamuk menyuntikkan campuran 100-200 protein saliva serta

RNA. Studi transkriptomik, proteomik, dan genomik mengungkapkan kompleksitas air liur pada nyamuk, yang meliputi berbagai komponen yang ditujukan untuk melawan hemostasis *host* seperti, vasodilator, inhibitor trombosit agregasi dan kaskade pembekuan darah, dan komponen anti-hemostatik lainnya (Ribeiro dan Arca, 2009).

Selain faktor yang membuat darah tetap mengalir selama pembengkakan, air liur nyamuk juga mengandung protein yang memodulasi respon imun bawaan dan adaptif dari *host* (Coutinho et al., 2015). Air liur nyamuk memodulasi respon imun vertebrata, yang membantu kelangsungan hidup patogen di usus nyamuk (Simoes et al., 2018). Peningkatan infektivitas yang diperantarai air liur adalah merupakan hasil dari molekul imunomodulator, penghambat inflamasi dan senyawa lain yang membantu patogen eksis di lokasi gigitan (Conway et al., 2014). Molekul saliva menghambat komponen kekebalan bawaan yang memfasilitasi patogen hidup dalam usus vektor serangga (Barros et al., 2009). Dalam beberapa kasus, interaksi antara air liur nyamuk dan patogen kurang menguntungkan bagi patogen. Protein saliva *Anopheles*, dengan kemiripan dengan interferon gamma manusia menginduksi thiol reductase (GILT), sehingga memiliki dampak negatif pada kecepatan dan aktivitas masuk sel *Plasmodium*, dan mengganggu pergerakan sporozoit di dalam inang (Schleicher et al, 2018).

2.2.6. Koinfeksi

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Tabar, dkk. yang bertujuan untuk mengevaluasi prevalensi koinfeksi *Leishmania infantum*, filaria dan *Wolbachia* serta hubungannya dengan gambaran klinis. Tabar menemukan sebanyak 98 anjing terinfeksi *Leishmania* 49 anjing memiliki infeksi filarial, dan 29 anjing koinfeksi dengan keduanya. DNA *Wolbachia* terdeteksi pada 30,6% anjing yang positif filaria (15/49). Anjing koinfeksi dengan *Leishmania* dan filaria memiliki tanda klinis yang lebih parah. Studi Tabar dkk. tersebut menyoroti peningkatan PCR (*polymerase chain reaction*) dalam diagnosis filariasis, menegaskan peningkatan keparahan tanda-tanda klinis ketika terdapat koinfeksi *Leishmania*-filaria (Tabar et al., 2013).

Penelitian lainnya telah melaporkan parasit filaria dari genus *Dipetalonema* dan *Mansonella* dari monyet Guyana Prancis (*French Guiana monkeys*), berdasarkan taksonomi morfologi. Dalam penelitian ini, Laidoudi menyaring sampel darah dari sembilan monyet howler (*Alouatta macconnelli*) untuk mengetahui keberadaan filaria dan DNA *Wolbachia*. Tingkat infeksi adalah 88,9% untuk filaria dan 55,6% untuk *wolbachiae*. Hasilnya mengungkapkan koinfeksi *Mansonella-Brugia* pada 75% sampel (Laidoudi et al., 2020).

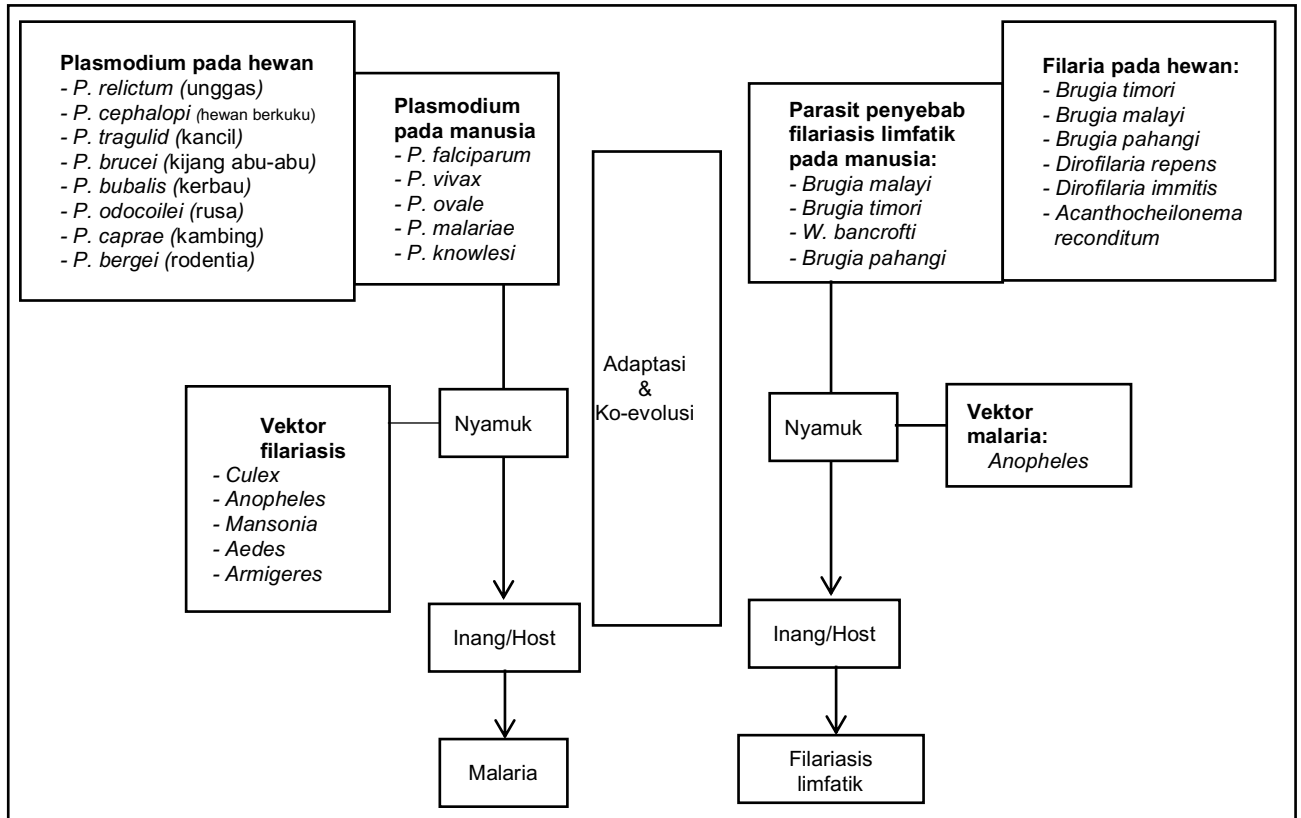
Koinfeksi malaria dan parasit filaria dalam satu inang telah ada di manusia (Muturi et al., 2008). Juga terdapat bukti koinfeksi parasit pada satwa liar juga ditemukan, dimana sebanyak 36% dari *New*

Caledoman Zosterops sp. (burung liar) yang terinfeksi *Plasmodium* juga ditemukan mikrofilaria (Clark et al., 2016). Koinfeksi *Brugia pahangi* dengan *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) pada hewan gerbil juga ditemukan dimana dilaporkan bahwa koinfeksi menyebabkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dari gerbil daripada yang hanya terinfeksi PbA. Konsumsi makanan dan air berkurang secara signifikan pada gerbil yang terinfeksi PbA dan *Brugia* meskipun kehilangan berat badan dan hipotermia, anemia kurang parah pada gerbil yang koinfeksi. Penelitian ini menunjukkan bahwa koinfeksi *B. pahangi* melindungi terhadap anemia berat dan hipoglikemia, yang merupakan manifestasi dari infeksi PbA (Junaid et al., 2020).

BAB III

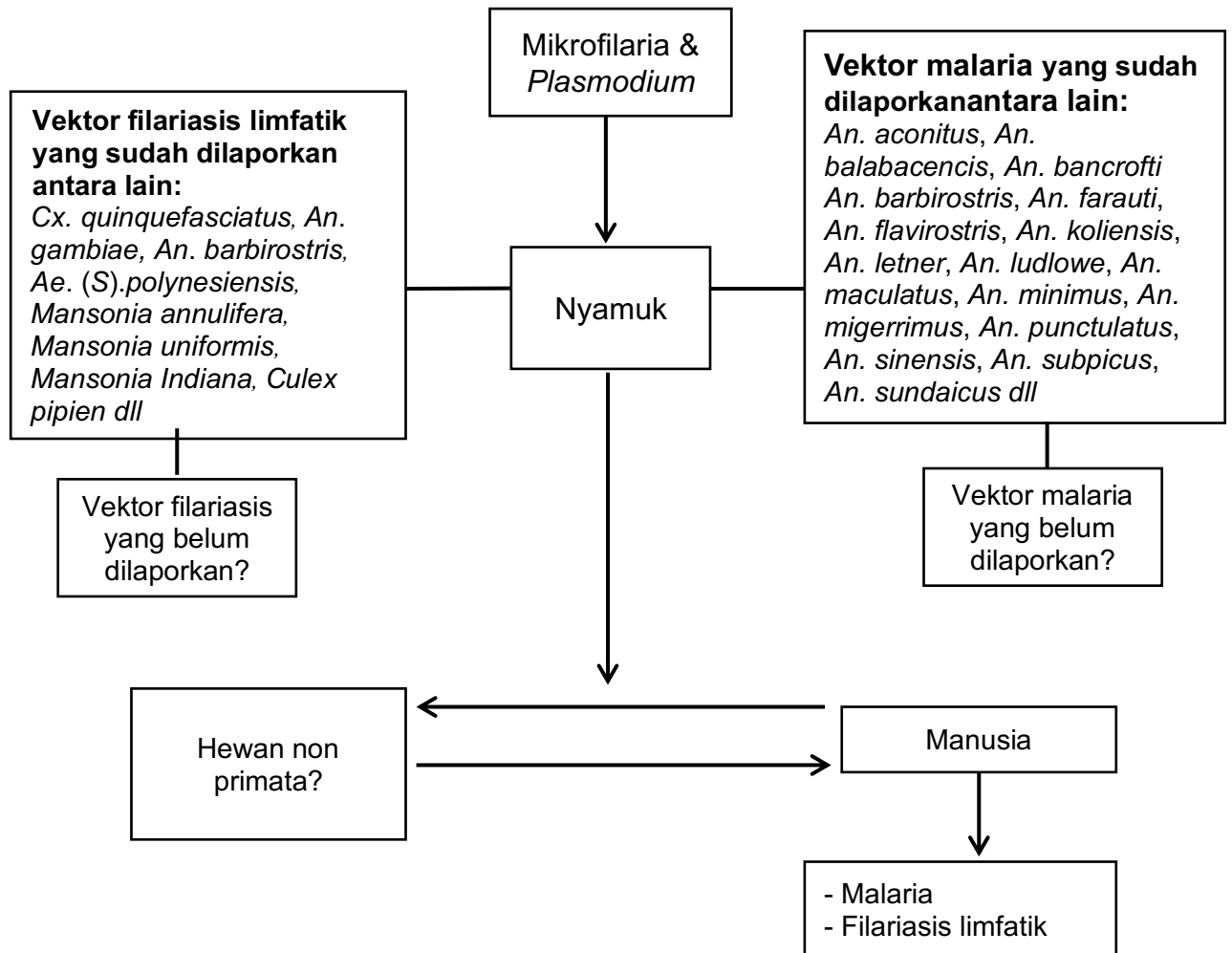
KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS PENGARAH

3.1. Kerangka Teori



Gambar 21. Bagan kerangka teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 22. Bagan kerangka konsep

3.3. Hipotesis

1. Terdapat hewan non primata yang dapat menjadi host reservoir dari parasit penyebab malaria.
2. Terdapat hewan non primata yang dapat menjadi host reservoir dari parasit penyebab filariasis limfatik.
3. Terdapat nyamuk yang dapat menjadi vektor dari parasit penyebab filariasis limfatik dan malaria selain yang telah diketahui sebelumnya.
4. Cacing filaria dan *Plasmodium* bisa ditemukan bersamaan pada satu hewan.
5. Cacing filaria dan *Plasmodium* bisa ditemukan pada satu nyamuk.