

Beberapa Kelainan Genetik yang Bersifat Protektif terhadap Infeksi Malaria

SYAMSUDIN*

Bagian Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
Srengseng sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, 12640

Diterima 14 Desember 2006, Disetujui 15 Februari 2007

Abstract: Resistance to malarial infection is dependent on the development of an immune response by the host and to a varying extent, a certain innate characteristics possessing protective value against infection. Innate resistance is not always absolute and genetically determined factors, but instead can act to reduce the severity of infection and improve survive. Mechanism of action resistance to malarial infection will be discussed in this article.

Key words: malarial infection, resistance, genetically

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit parasit yang disebabkan oleh protozoa darah genus *Plasmodium*. Di dalam siklus hidup parasit tersebut melibatkan inang vertebrata dan vektor artropoda. Berbagai inang vertebrata yang dapat terinfeksi oleh *Plasmodium* adalah reptil, burung, rodensia, kera, dan manusia. Spesies *Plasmodium* yang dapat menginfeksi manusia adalah *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*, keempatnya memiliki morfologi, siklus hidup dan manifestasi klinis yang berbeda⁽¹⁾.

Malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia baik di negara-negara berkembang maupun maju. Menurut Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization* = WHO) sekitar 41% penduduk dunia atau kurang lebih 2,3 milyar penduduk tinggal di daerah endemis yang berisiko terinfeksi malaria. Sebanyak 300-500 juta diantaranya terinfeksi malaria setiap tahunnya, dan diperkirakan 1,5-2,7 juta meninggal per tahun terutama balita dan ibu hamil⁽²⁾.

Beberapa individu dapat resisten terhadap infeksi malaria. Resistensi terhadap infeksi malaria tergantung pada pengembangan respons imun dari hospes yang karakteristik dari dalam yang dapat melindungi terhadap infeksi⁽³⁾. Beberapa kelainan genetik yang bersifat protektif terhadap infeksi malaria disajikan pada Tabel 1.

GOLONGAN DARAH DUFFY NEGATIVE

Pada tahun 1975, Miller dkk., melakukan penelitian terhadap eritrosit manusia dimana pada golongan darah Duffy dengan tidak adanya antigen pada permukaan (Fya-b-) ternyata resisten terhadap *P. knowlesi* secara *in vitro* yang identik dengan *P. vivax*. Tidak adanya Duffy antigen ini menyebabkan merozoit dari *P. knowlesi* mengalami kegagalan dalam menempel pada membran eritrosit. Reseptor pada eritrosit yang diperlukan untuk perlekatan parasit dengan membran eritrosit berbeda-beda pada masing-masing spesies. *P. vivax* menggunakan antigen Duffy yaitu reseptor untuk kemokin pada permukaan eritrosit, sedangkan *P. falciparum* menggunakan Glikoporin A⁽⁵⁾. Setelah masuk ke dalam eritrosit, merozoit bentuknya membulat dan semua organelnya hilang. Parasit berada dalam membran vakuola parasitoforus dan tampak berbentuk cincin. Parasit kemudian terus tumbuh besar dan bergerak secara amoeboid. Parasit dalam bentuk sel tunggal disebut trofozoid. Berikutnya terjadi pembelahan nukleus secara terus menerus sampai parasit *mature*. Selanjutnya proses skizogoni dengan pembentukan beberapa merozoit⁽⁶⁾.

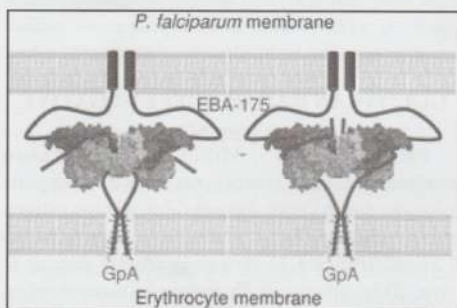
GLIKOPORIN A

Masuknya plasmodium ke dalam eritrosit sangat tergantung pada interaksi antara organel spesifik pada merozoit dan struktur khusus permukaan eritrosit. Eritrosit yang terdapat glikoporin A

* Penulis untuk korespondensi, Telp.: (021)7864727,
e-mail: Syamsudin27@yahoo.com

Tabel 1. Beberapa keadaan genetik individu yang resisten terhadap infeksi malaria

Komponen sel	Perubahan	Distribusi
Membran	Duffy negatif	Afrika
	Eliptosis	Melanesia
Hemoglobin	Hb S	Afrika, Asia tengah, India
	Hb C	Afrika
	Hb E	Asia tenggara
	Thalasemia α	Afrika, India, Asia tenggara
	Thalasemia β	Afrika, Mediteran, India, Melanesia
Enzim di dalam eritrosit	Defisiensi G6PD	Afrika, Mediteran, India, Asia Tenggara



Gambar 1. Glikoporiin sebagai reseptor dari *P. falciparum*.

penting untuk masuknya *P. falciparum*. Walaupun hasil penelitian menunjukkan suatu peran utama dari glikoporiin A dalam interaksi khusus dengan merozoit, model interaksi ini belum jelas⁽³⁾. Ada kemungkinan lebih dari satu langkah yang terlihat dalam proses pengikatan. Glikoporiin A bersambung dengan sitoskeleton terutama spektrin dan aktin melalui ikatan dua protein lain yang disebut *band 3* dan ankrin, dan ini merupakan transmembran utama. Pada tempat ini terjadi interaksi dengan *P. falciparum*⁽⁴⁾.

HEMOGLOBIN S

Hemoglobin tersusun dari hem dan globin. Hem merupakan suatu senyawa kompleks, yaitu porfirin dengan sebuah atom besi ditengahnya dan globin adalah suatu protein⁽⁷⁾.

Individu dengan gen *sickle cell* sering terdapat di daerah endemik malaria *P. falciparum* dan biasanya bentuk heterozigot (HbS/HbA) faktor gen tersebut

kemungkinan bentuk keseimbangan polimorfisme. Individu yang homozigot (SS) memperlihatkan gejala anemia dan sering kali fatal, tetapi individu yang heterozigot dapat bertahan terhadap infeksi malaria⁽⁴⁾.

Pada *sickle cell* terjadi perubahan di dalam molekul hemoglobin yang dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan parasit. Eritrosit dari individu normal dengan *sickle cell* terdapat perbedaan yang sangat signifikan dari tekanan oksigen di pembuluh darah vena. Tekanan oksigen yang sangat rendah menyebabkan perubahan bentuk eritrosit⁽⁸⁾. Perubahan bentuk eritrosit menjadi tidak normal tersebut menjadikan sel target parasit mengalami destruksi⁽⁹⁾.

THALASEMIA

Thalasemia adalah penyakit kelainan darah yang disebabkan oleh sintesis globin yang tidak seimbang sehingga mengakibatkan kerusakan hemoglobin dan diturunkan secara resesif menurut hukum Mendel⁽¹⁰⁾. Individu dengan thalasemia lebih tahan terhadap infeksi malaria. Ketidakseimbangan sintesis globin pada individu thalasemia menyebabkan terjadinya oksidasi membran sel eritrosit oleh hemikrom dan molekul spesies oksigen reaktif⁽¹¹⁾.

Gangguan pada sintesis rantai α akan menyebabkan produksi rantai α pada hemoglobin berkurang sehingga menyebabkan thalasemia α . Adanya delesi 2 gen pada thalasemia α juga dapat melindungi individu terhadap infeksi malaria. Penelitian secara *in vitro* yang dilakukan oleh Luzzi *et al.* memperlihatkan thalasemia α dapat melindungi terhadap infeksi malaria yang disebabkan oleh perubahan respon imunitas oleh parasit⁽¹²⁾.

Ketidakseimbangan produksi rantai globin menyebabkan terjadinya oksidasi membran eritrosit oleh hemikrom dan molekul lain yang termasuk spesies oksigen reaktif⁽¹³⁾. Spesies oksigen reaktif dapat menyebabkan kerusakan dan dapat membunuh parasit malaria⁽¹⁴⁾.

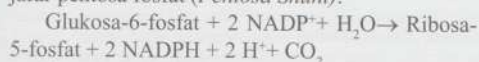
Pada bayi heterozigot yang baru lahir dengan thalasemia β dapat terjadi keterlambatan penggantian hemoglobin fetal (HbF) dengan hemoglobin *adult* (HbA) sehingga lebih tahan terhadap infeksi malaria. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pasvol, *et al.*⁽¹⁵⁾, eritrosit yang mengandung HbF dapat menghambat perkembangan *P. falciparum* dengan mekanisme yang belum jelas. Penggantian HbF dengan HbA yang terlambat dapat juga terjadi pada bayi yang baru lahir dengan varian struktur rantai β seperti HbC, HbD, HbE yang kemungkinan juga dapat melindungi terhadap infeksi malaria⁽¹⁶⁾.

Hemoglobin mengandung lebih dari 90% total protein yang ada di dalam eritrosit. Pada keadaan infeksi malaria dengan 20% parasitemia pada stadium trofozoid lebih 60% hemoglobin pada inangnya di cerna oleh parasit⁽¹⁶⁾. Sumber asam amino yang diperlukan parasit sebagian besar adalah hasil pencernaan hemoglobin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kaplan⁽⁴⁾ *P. falciparum* yang dikulturkan pada medium yang kekurangan asam amino akan terjadi hambatan pertumbuhan dari *P. falciparum*. Pada penderita thalasemia defisiensi hemoglobin menyebabkan eritrosit kekurangan asam amino.

DEFISIENSI G6PD

G6PD adalah *x-linked* dan banyak terdapat pada 10-20% populasi di daerah endemik malaria seperti Sardinia dan Afrika Tropis. Gen yang bertanggung jawab dalam mengatur produksi glukosa-6-fosfatase terdapat pada kromosom *x*. Pada orang Nigeria terdapat 3 bentuk varian dari G6PD yaitu GdA, GdB dan GdA-.

Glukosa adalah sumber energi yang dihasilkan melalui aktivitas metabolik dari eritrosit. Glukosa mengalami fosforilasi oleh enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase melalui reaksi heksokinase. Jalur metabolisme glukosa-6-fosfat melalui *Emboden Meyerhoff Glicolitic Pathway* yang berasal dari piruvat atau laktat dan membutuhkan ATP. Di dalam eritrosit glukosa-6-fosfat di metabolisme melalui jalur pentosa fosfat (*Pentosa Shunt*).



Konversi glukosa-6-fosfat menjadi ribose-5-fosfat pada tahap pertama dikatalis oleh enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase⁽⁴⁾. Pada orang dengan defisiensi G6PD terdapat kekurangan NADPH di dalam eritrosit. NADPH adalah kofaktor bagi glutathion, dimana eritrosit dapat mensintesis glutathion di dalam bentuk tereduksi (GSH). Pada orang dengan defisiensi G6PD produksi NADPH berkurang sehingga pembentukan GSH menjadi terganggu.

Pada orang dengan Defisiensi G6PD dapat resisten terhadap infeksi malaria terutama *P. falciparum*, mekanismenya belum jelas. Salah satu teori mengatakan kekurangan enzim G6PD yang membutuhkan GSH menyebabkan kekurangan ribose, sehingga merozoit menjadi terganggu dalam produksi DNA dan RNA dan terjadi penurunan multiplikasi pada sel hospes.

OVALOSITOSIS

Kelainan bentuk sitoskeleton eritrosit yang diturunkan secara autosomal dominan ini jelas memberikan perlindungan terhadap infeksi malaria. Mekanismenya adalah membran eritrosit ovalositosis yang kaku lebih tahan terhadap masuknya merozoit, selain itu lingkungan elektrolit intrasel tidak menguntungkan bagi pertumbuhan parasit⁽⁶⁾.

Ovalositosis herediter kadang-kadang ditemukan dengan frekwensi tinggi (lebih 30%) pada populasi Asia Tenggara, Melanesia khususnya di daerah Papua New Guinea^(3,6). Pada percobaan secara *in vitro* memperlihatkan eritrosit bentuk ovalositosis pada orang Melanesia lebih resisten terhadap invasi merozoit *P. falciparum* maupun *P. knowlesi*⁽¹³⁾ melakukan penelitian tentang rigiditas membran eritrosit. Eritrosit pada orang normal diberikan glutaraldehid dengan konsentrasi bertingkat sehingga dapat membentuk ikatan silang dengan membran protein dan meningkatkan rigiditas, ternyata lebih resisten terhadap infeksi *P. falciparum* dibandingkan dengan eritrosit tanpa perlakuan⁽⁶⁾.

SIMPULAN

Resistensi terhadap infeksi malaria dapat ditemukan pada daerah endemis malaria. Resistensi tersebut tergantung terhadap perkembangan sistem imunitas tubuh juga disebabkan karena kelainan genetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wiser WF. Malaria. diambil dari <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/malaria.html>. diakses 12 April, 2003.
2. WHO. The situation of malaria in the world. *J Epid Week*. 1994; 72: 269-92.
3. Ntoumi F, Rogler C, Dieye A. Imbalanced distribution of *Plasmodium falciparum* MSP-1 genotypes related to sickle cell trait. *Molecular Medicine*. 1997; 3(9): 581-92.
4. Kaplan J, Burns J, Vaidya A, Webster, Weidanz W. Malaria In: Immunology and molecular biology of parasitic infections. 3rdEd. Editor: Warren K. Blackwell Scientific Publication. 1989.p.302-33.
5. Bruce-Chwatt JI. In: Essential Malariology. Pathology and immunology of human malaria. William Heinemann Medical Books Ltd, 1980. p.53-63.
6. Wirth DF. Drug resistance and transfection in *Plasmodium* In: Molecular approaches to parasitology. Editor: Boothroyd JC, Komuniecki R. New York: John Wiley & Sons Inc; 1995. p.227- 41.

7. Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK, Murray RK. Biokimia. Harper Ed. 20. Jakarta EGC; 1987.
8. Martin TW, Weissman IM, Zeballos RJ, Stephenson SR. Exercise and hypoxia increase sickling in venous blood from an exercising limb in individuals with sickle cell trait. *Am J Med.* 1989; 87: 48-56.
9. Luzzato GA, Nwachuku-Jarett ES, Reddy S. Increased sickling of parasitized erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle cell trait. *Lancet.* 1970; 1(7642): 319 - 21.
10. Shinar E, Shalev O, Rachmilewitz EA, Schier SL. Erythrocyte membrane skeleton abnormalities in severe β -thalassemia. *Blood.* 1987; 70(1): 158-169.
11. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M. Hydroxyl radical generation in β -Thalassemic red blood cells. *Free Radic Biol Med.* 1995; 18: 611-15.
12. Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, Marsh K, Pasvol G, Weatherall DJ. Surface antigen expression on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes is modified in alpha and beta-Thalassemia. *J Exp Med.* 1991; 173: 785-91.