

© 2004 R. Susanti
Makalah Individu
Pengantar Falsafah Sains (PPS702)
Program Pasca Sarjana/S3
Institut Pertanian Bogor
November 2004

Posted 27 November 2004

Dosen:
Prof. Dr. Ir. Rudy C. Tarumingkeng (Penanggung jawab)
Prof. Dr. Ir. Zahrial Coto
Dr. Hardjanto, MS

DEFEK ERITROSIT SEBAGAI FAKTOR RESISTENSI ALAMI TERHADAP PENYAKIT MALARIA

Oleh:

R. Susanti
B063040041/SVT
susan_veter@yahoo.com

Latar Belakang

Malaria adalah penyakit parasiter yang sampai saat ini belum dapat diatasi secara sempurna. Berdasarkan laporan WHO (2000), terdapat lebih dari 2400 juta penduduk atau 40% dari penduduk dunia tinggal di daerah endemis malaria. Prevalensi penyakit malaria di seluruh dunia diperkirakan lebih dari 250 juta setiap tahunnya, dengan angka kematian mencapai 2 juta penduduk per tahun. Dari 300-500 kasus malaria, paling banyak disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* (Warrel *et al.*, 1990). Di Indonesia, sampai saat ini angka kesakitan penyakit malaria masih cukup tinggi, terutama di daerah luar Jawa dan Bali. Namun, kini di daerah Jawa dan Bali juga terjadi peningkatan jumlah penderita malaria, karena banyaknya pengungsi yang berasal dari daerah yang dilanda konflik. Pengungsian tersebut berperan sebagai media penyebaran malaria dari daerah endemis ke daerah non-endemis (Fahmi, 2001).

Malaria disebabkan oleh parasit golongan protozoa, yaitu *Plasmodium sp.* Protozoa ini mempunyai hospes definitif nyamuk *Anopheles sp.* Infeksi *Plasmodium sp* pada manusia dimulai ketika nyamuk *Anopheles sp* pembawa sporozoit *Plasmodium sp* menggigit manusia. Sporozoit yang masuk melalui gigitan nyamuk, selanjutnya melalui sistem sirkulasi menuju hati dan memasuki stadium intrasel hati. Di dalam hepatosit, sporozoit mengalami replikasi aseksual membentuk merozoit. Merozoit selanjutnya menyerbu dan masuk ke sel-sel eritrosit, dan dimulailah periode intrasel eritrosit (Wakelin, 1988; Wiser, 2004). Di dalam eritrosit, merozoit melakukan metabolisme aktif termasuk mengingesti sitoplasma eritrosit hospes dan

menghancurkan hemoglobin menjadi asam amino. Akibatnya, penderita mengalami gejala anemia (Hyde, 1990).

Stadium intraseluler (dalam sel hepatosit dan eritrosit) merupakan mekanisme parasit untuk menghindari dari sistem imunitas hospes. Dengan berada di dalam sel hospes, komponen-komponen pertahanan tubuh hospes tidak mengenalnya sebagai bahan asing. Stadium intrasel eritrosit, merupakan stadium paling toksik dari merozoit bagi hospes. Stadium ini diawali dengan proses invasi merozoit ke dalam eritrosit, diikuti pertumbuhan dan replikasi merozoit di dalam eritrosit. Keberhasilan mekanisme invasi dan pertumbuhan merozoit sangat ditentukan oleh kondisi eritrosit sebagai habitatnya.

Beberapa defek eritrosit secara herediter disebutkan merupakan pertahanan alami terhadap malaria. Defek pada komponen membran eritrosit secara herediter, seperti defisiensi glikoprotein dan antigen duffy berturut-turut dapat menghambat invasi *P. falciparum* dan *P. vivax*. Defisiensi enzim G6PD, dan mutasi hemoglobin seperti talasemia, HbS, dan HbC akan mengganggu pertumbuhan dan replikasi merozoit. Bagaimana hal ini dapat terjadi? Tulisan berikut ini akan menguraikan mekanisme resistensi alami dari defek eritrosit terhadap malaria, sehingga dapat dipahami bahwa pada penderita defek eritrosit justru tahan terhadap infeksi malaria. Untuk memudahkan memahami mekanisme tersebut, berturut-turut akan diuraikan siklus hidup *Plasmodium sp.* dan metabolisme eritrosit normal.

Siklus Hidup *Plasmodium sp*

Siklus hidup *Plasmodium sp* melibatkan insekta sebagai hospes definitif (yaitu nyamuk) dan hospes intermedier yaitu vertebrata (termasuk manusia) (Wakelin, 1988). Dalam hospes definitif, plasmodium mengalami stadium seksual dan sporogoni, sedangkan dalam hospes intermedier mengalami stadium aseksual yaitu intrasel hati dan eritrosit. Dalam siklus hidupnya, *Plasmodium sp* melalui 3 stadium aseksual, yaitu eksoeritrositik skizogoni, stadium eritrositik skizogoni dan sporogoni, menghasilkan bentuk invasif merozoit dan sporozoit. Seperti pada spesies apikompleksa pada umumnya, semua stadium invasif *Plasmodium sp* mempunyai karakteristik pada organela apeknanya (Wiser, 2004). Secara keseluruhan, siklus hidup *Plasmodium sp* terdiri dari 4 stadium yaitu stadium intrasel hati, stadium intrasel eritrosit, stadium seksual dan sporogoni (Wiser, 2004). Stadium intrasel merupakan salah satu strategi parasit ini menghindari dari sistem pertahanan tubuh hospes.

Infeksi *Plasmodium sp* pada manusia dimulai ketika nyamuk *Anopheles sp* pembawa sporozoit *Plasmodium sp* menggigit manusia. Sporozoit yang masuk melalui gigitan nyamuk, selanjutnya melalui sistem sirkulasi menuju hati dan memasuki stadium intrasel hati (sporozoit masuk ke sel-sel hepatosit hati) (Wakelin, 1988). Pemasukan sporozoit ke dalam hepatosit diperantarai oleh ikatan antara *circumsporozoit protein* (CSP) pada membran sporozoit dengan protein membran hepatosit yaitu heparin sulfat proteoglikan (Sinnis and Sim, 1997). Selama berada dalam hepatosit (stadium intrasel), sporozoit mengalami skizogoni (replikasi secara

aseksual), yaitu pembelahan inti sporozoit tanpa diikuti sitogenesis. Proses skizogoni menghasilkan schizont (disebut schizont eksoeritrositik/preeritrositik) yang mengandung ribuan merozoit. Merozoit-merozoit dalam schizont eksoeritrositik selanjutnya keluar dari hepatosit menuju sistem sirkulasi (Wakelin, 1988; Wiser, 2004). Selama stadium intrasel hati, *P. vivax* dan *P. ovale* mengalami stadium dorman dengan membentuk hipnozoit. Hipnozoit tersebut akan reaktif setelah beberapa minggu, bulan atau tahun dan akan mengalami replikasi aseksual (Wiser, 2004).

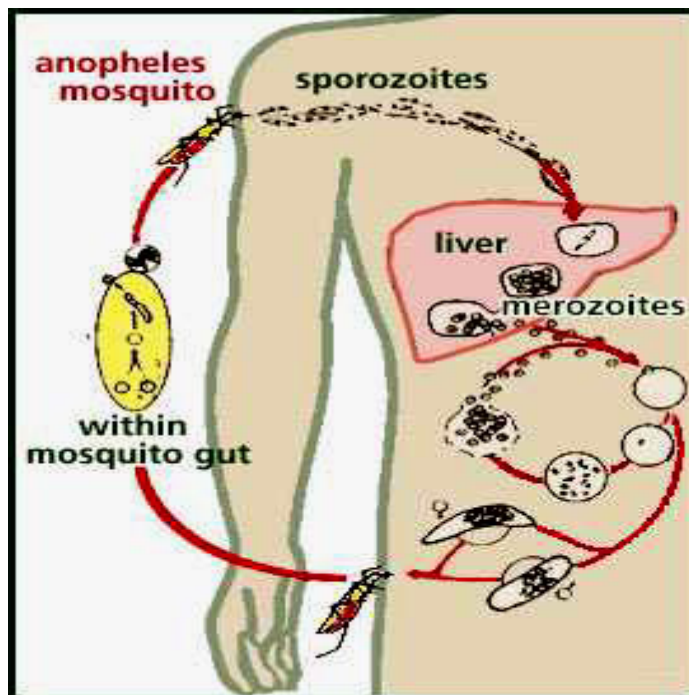
Merozoit selanjutnya menyerbu dan masuk ke sel-sel eritrosit, dan dimulailah periode intrasel eritrosit (Wakelin, 1988). Stadium intraseluler eritrosit melibatkan interaksi seluler antara eritrosit-merozoit. Periode ini disebut juga periode tropik (Wiser, 2004), kemungkinan karena pada stadium ini menyebabkan gejala demam dengan suhu tubuh mencapai 41°C pada penderitanya. Merozoit dalam eritrosit mengalami pertumbuhan dan pembelahan. Pada awalnya merozoit dalam eritrosit berbentuk cincin (*ring form*) dan diikuti dengan penambahan volume merozoit (membentuk tropozoit) (Wakelin, 1988; Wiser, 2004). Pertambahan volume merozoit terjadi karena merozoit melakukan metabolisme aktif termasuk mengingesti sitoplasma eritrosit hospes dan menghancurkan hemoglobin menjadi asam amino. Akibatnya, penderita mengalami gejala anemia (Hyde, 1990).

Selanjutnya tropozoit melakukan skizogoni membentuk schizont (disebut schizont eritrositik), yang kurang lebih mengandung 32 merozoit (Wakelin, 1988). Merozoit-merozoit dalam schizont selanjutnya dilepaskan dari eritrosit dengan merusak dinding eritrosit, dan menginfeksi eritrosit lain. Dalam eritrosit, merozoit ini akan mengalami pertumbuhan dan perkembangan yang sama seperti merozoit sebelumnya (Wakelin, 1988; Wiser, 2004). Demam tinggi pada penderita malaria dikarenakan multiplikasi merozoit, rupturnya eritrosit ketika melepaskan merozoitnya dan re-invasi ke eritrosit lain (Hyde, 1990). Ketika pelepasan merozoit, pigmen dan semua produk metabolitnya juga dilepaskan ke sirkulasi sehingga menginduksi perubahan-perubahan patologis hospes (Wakelin, 1988).

Pada infeksi *P. falciparum*, eritrosit yang mengandung merozoit, selain ditemukan di darah perifer juga ditemukan menempel pada sel endotel pembuluh darah kapiler organ-organ visceral. Agregasi dan blokade merozoit pada kapiler tersebut menyebabkan kerusakan ginjal, paru dan otak sehingga menyebabkan kematian (Wakelin, 1988; Hyde, 1990). Penempelan merozoit pada endotel kapiler darah merupakan salah satu mekanisme parasit untuk bersembunyi dari sistem pertahanan tubuh hospes (Wiser, 2004).

Selain replikasi secara aseksual, parasit juga mengalami stadium seksual dengan terlebih dahulu membentuk makrogametosit dan mikrogametosit. Stadium ini disebut preseksual (Hyde, 1990). Gametosit (mikrogamet dan makrogamet) adalah merozoit yang besar dan hampir memenuhi eritrosit, dan setiap eritrosit hanya mengandung 1 merozoit (Wiser, 2004). Pada saat nyamuk *Anopheles sp* betina menggigit manusia yang eritrositnya mengandung gametosit, gametosit teringesti oleh nyamuk, menginduksi gametogenesis dan keluar dari eritrosit. Beberapa faktor

yang menginduksi gametogenesis adalah turunnya suhu, peningkatan karbondioksida dan metabolit nyamuk. Mikrogamet dan makrogamet selanjutnya mengalami fertilisasi di dalam saluran pencernaan nyamuk membentuk zigot. Zigot selanjutnya berkembang menjadi bentuk motil (disebut ookinet) dan masuk ke dinding usus. Ookinet berkembang menjadi ookista. Ookista mengalami stadium aseksual (sporogoni) sehingga membentuk sporozoit. Sporozoit selanjutnya migrasi ke glandula saliva. Jika nyamuk ini kemudian menggigit manusia, siklus akan kembali berulang seperti semula (Wakelin, 1988; Wiser, 2004). Secara garis besar, siklus hidup *Plasmodium sp* terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Siklus hidup Plasmodium sp. (<http://whyfiles.org/016skeeter/malaria2.html>)

Metabolisme eritrosit normal

Meskipun ada 2 bentuk stadium invasif, yaitu merozoit dan sporozoit, bentuk invasif merozoit (terutama intra eritrosit) banyak mendapat perhatian karena banyak menimbulkan efek patologis pada hospes vertebrata (termasuk manusia). Merozoit secara cepat dan spesifik menginfeksi eritrosit, melibatkan interaksi reseptor dan ligan (Wiser, 2004). Proses invasi merozoit pada eritrosit terdiri dari 4 tahap yaitu pengikatan merozoit pada membran eritrosit, reorientasi eritrosit, pembentukan junction dan pemasukan parasit (Gratzer and Dluzewski, 1993). Selama di dalam eritrosit, merozoit membutuhkan asam amino untuk dibentuk menjadi protein. Asam amino diperoleh merozoit dari 3 sumber yaitu sintesis de novo, import

dari hospes dan degradasi hemoglobin eritrosit. Degradasi hemoglobin merupakan sumber asam amino utama bagi merozoit.

Mengingat eritrosit merupakan habitat bagi merozoit selama stadium intrasel eritrosit, berikut ini diuraikan tentang metabolisme eritrosit secara normal, serta hemoglobin sebagai sumber utama asam amino bagi merozoit. Eritrosit manusia tidak mempunyai inti, mitokondria dan organela-organela lainnya. Glukosa yang diperoleh dari ekstrasel, merupakan satu-satunya molekul utama untuk dioksidasi menjadi energi melalui glikolisis (Koolman dan Rohm, 2001). Glukosa masuk ke dalam sel dengan bantuan protein glukosa-transporter, selanjutnya melalui proses glikolisis diubah menjadi 2 molekul asam laktat dan menghasilkan 2 molekul ATP. Karena eritrosit tidak memiliki mitokondria, molekul hasil proses glikolisis tidak dioksidasi lebih lanjut melalui siklus krebs maupun fosforilasi oksidatif (Murray *et al.*, 2000; Marks *et al.*, 2001). ATP yang dihasilkan terutama menyediakan energi bagi Na^+/K^+ -ATP-ase untuk menjaga lingkungan ion di dalam sel (Koolman dan Rohm, 2001).

Selain melalui jalur glikolisis, glukosa juga dimetabolisme melalui jalur *penthosaphosphate shunt* (PPS)/*hexosa monophosphate shunt* (HMPS) (Murray *et al.*, 2000; Marks *et al.*, 2001). Jalur PPS ini merupakan jalur penting untuk melindungi eritrosit dari kerusakan oksidatif, dengan menghasilkan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-H* (NADPH). *Reaktif oxygen species* (ROS) yaitu oksigen dan derivatnya, selain dapat mengubah hemoglobin menjadi methemoglobin juga bersifat sangat toksik bagi membran eritrosit (Koolman dan Rohm, 2001). ROS akan menyebabkan lisis (hemolisis) akibat kerusakan membran. Pembentukan ROS dapat dicegah jika dalam sel terdapat glutathion reduktase, yaitu enzim yang mengubah GSSG (glutathion teroksidasi) menjadi GSH (glutathion). Regenerasi GSH ini memerlukan NADPH sebagai koenzim (Koolman dan Rohm, 2001).

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi pertama jalur PPS, yaitu mengkatalisis glukosa-6 fosfat menjadi 6-fosfoglukonolakton (fosfoglukonat) (Koolman dan Rohm, 2001). Defisiensi G6PD mengakibatkan reaksi selanjutnya dalam PPS terganggu, sehingga pembentukan NADPH juga mengalami hambatan. Gagalnya detoksifikasi ROS menjadi molekul non toksik akibat defisiensi NADPH, menyebabkan eritrosit mengalami stress oksidatif sehingga mudah lisis (Marks *et al.*, 2001). Beberapa mutasi G6PD menyebabkan eritrosit dihancurkan sistem fagosit secara prematur, sehingga menimbulkan gejala anemia pada individu penderitanya. Bayi penderita yang baru lahir akan menunjukkan gejala kekuningan pada mata, kulit dan membran mukosa disebabkan oleh tingginya deposisi bilirubin pada jaringan (<http://www.as.ua.edu/ant/bindon/ant475/g6pd/img003.jpg>).

Hemoglobin (Hb) adalah protein utama dalam eritrosit, berfungsi sebagai pembawa oksigen. Penyebutan hemoglobin didasarkan pada komponen penyusunnya, yaitu globin dan heme. Hemoglobin orang dewasa merupakan tetramer globin terdiri dari 2 rantai α dan 2 rantai β masing-masing sekitar 16 kDa. Setiap subunit globin membawa satu gugus heme (molekul anorganik mengandung besi)

(<http://www.brainyencyclopedia.com/encyclopedia/h/he/hemoglobin.html>). Kurang lebih 80% asam amino globin membentuk heliks alpha yang dinamai dengan huruf A-H (Koolman dan Rohm, 2001). Oksigen berikatan pada atom besi gugus heme yang bervalensi dua dan terletak di pusat (Koolman dan Rohm, 2001; Murray *et al.*, 2000; Marks *et al.*, 2001).

Mekanisme Defek Eritrosit Sebagai Faktor Resistensi Alami terhadap Malaria

Stadium intrasel eritrosit, merupakan stadium paling toksik dari merozoit bagi hospes. Stadium ini diawali dengan proses invasi merozoit ke dalam eritrosit, diikuti pertumbuhan dan replikasi merozoit di dalam eritrosit. Keberhasilan mekanisme invasi dan pertumbuhan merozoit sangat ditentukan oleh kondisi eritrosit sebagai habitatnya. Mekanisme invasi melibatkan interaksi membran eritrosit dan membran merozoit, sehingga defek pada membran eritrosit akan menyebabkan berkurangnya kekuatan interaksi dan invasi gagal dilakukan. Defek pada komponen membran eritrosit secara herediter, seperti defisiensi glikoporin dan antigen duffy berturut-turut dapat menghambat invasi *P. falciparum* dan *P. vivax*. Pertumbuhan dan perkembangan merozoit selama di dalam eritrosit, sangat ditentukan oleh kondisi sitoplasma eritrosit. Jika di dalam sitoplasma eritrosit mengandung faktor-faktor yang memberi suasana tidak nyaman bagi merozoit, pertumbuhan dan perkembangannya terganggu bahkan terhambat. Defisiensi enzim G6PD, dan mutasi hemoglobin seperti talasemia, HbS, dan HbC akan mengganggu pertumbuhan dan replikasi merozoit. Secara alami, defek eritrosit merupakan pertahanan terhadap penyakit malaria. Berikut ini akan diuraikan beberapa bentuk defek eritrosit dan peranannya sebagai faktor resistensi terhadap parasit penyebab malaria.

1. Defisiensi *Glucosa 6-Phosphat Dehidrogenase (G6PD)*

Enzim G6PD terdiri dari polipeptida tetramer yang identik, masing-masing polipeptida tersusun dari 515 asam amino. Gen G6PD terletak di bagian telomere lengan panjang kromosom-x. Terdapat 4 macam variasi gen G6PD pada manusia, yaitu Gd^B , Gd^A , Gd^{A-} , dan Gd^{Med} .

- a. Gen Gd^B (normal)
- b. Gen Gd^A , terjadi substitusi nukleotida nomor 367 (dari guanin menjadi adenin), sehingga menyebabkan perubahan asam amino nomor 126 (dari asparagin menjadi asam aspartat)
- c. Gen Gd^{A-} , terjadi substitusi nukleotida nomor 2027 (dari adenin menjadi guanin), sehingga mengubah asam amino nomor 67 (dari valin menjadi metionin). Pada gen ini juga terjadi substitusi nukleotida nomor 367 (dari guanin menjadi adenin), sehingga menyebabkan perubahan asam amino nomor 126 (dari asparagin menjadi asam aspartat).
- d. Gen Gd^{Med} , terjadi substitusi nukleotida nomor 563 (dari sitosin menjadi timin), sehingga mengubah asam amino nomor 188 (dari serin menjadi fenilalanin)

Enzim G6PD yang dibawa gen Gd^B dan Gd^A mempunyai aktivitas normal, gen Gd^A mempunyai aktivitas normal 8-20% dan Gd^{med} hanya 5% yang beraktivitas normal. Secara normal, G6PD mempunyai *half life* 62 hari, sehingga dapat mempertahankan GSH selama 100-120 hari (*life span* eritrosit). Pada individu yang mempunyai gen Gd^A , enzim G6PD mempunyai *half life* hanya 13 hari, sehingga eritrosit akan mengalami kerusakan secara prematur (<http://www.as.ua.edu/ant/bindon/ant475/g6pd/img003.jpg>).

Defisiensi enzim G6PD merupakan faktor resistensi alami terhadap malaria (Ruwende *et al.*, 1995; Tishkoff *et al.*, 2001). Defisiensi G6PD mengakibatkan pembentukan NADPH mengalami hambatan, sehingga detoksifikasi ROS menjadi molekul non toksik akibat defisiensi NADPH menyebabkan eritrosit mengalami stress oksidatif sehingga mudah lisis (Marks *et al.*, 2001). Tingginya produk ROS pada penderita defisiensi G6PD, selain menghancurkan eritrosit secara dini juga akan menghancurkan merozoit yang berada di dalamnya (Janney, *et al.*, 1986; Friedman, 1979). Disebutkan juga bahwa *P. falciparum* tumbuh sangat lambat di dalam eritrosit yang defisien G6PD (Roth *et al.*, 1983).

2. Talasemia

Talasemia yaitu penyakit hereditas yang disebabkan oleh kekurangan rantai globin pembentuk hemoglobin, baik rantai globin α (talasemia α) maupun rantai globin β (talasemia β) (Suryohudoyo, 2000). Talasemia disebutkan juga merupakan pertahanan alami terhadap malaria. Ketidakseimbangan rantai globin pada talasemia menyebabkan oksidasi membran oleh hemikrom dan molekul-molekul derivat ROS (Grinberg *et al.*, 1995; Sorensen *et al.*, 1990). ROS, selain menghancurkan membran eritrosit juga menghancurkan merozoit di dalamnya (Clark *et al.*, 1989). Secara *in vitro*, eritrosit dengan hemoglobin H sangat toksik terhadap merozoit (Ifediba *et al.*, 1985; Yathavong *et al.*, 1988). Hemoglobin H dapat terjadi pada manusia dengan delesi 3 gen α talasemia (Zhu *et al.*, 1993) dan delesi 2 gen α talasemia (Derry *et al.*, 1988). Alpha talasemia merupakan pertahanan terhadap malaria dengan jalan mengganggu respon imun terhadap eritrosit yang mengandung parasit malaria (Luzzi *et al.*, 1991). Eritrosit talasemia yang terinfeksi *P. falciparum*, kemampuannya untuk menempel pada sel endotel lebih rendah dibanding eritrosit normal (Carlson *et al.*, 1994).

3. Eliptositosis/Ovalositosis

Ovalosit adalah kelainan hereditas yang ditandai dengan eritrosit berbentuk oval (elip), terutama terdapat di Asia Tenggara. Kelainan ini diturunkan secara autosom dominan (Castelio *et al.* (1981) in Suryohudoyo, 2000). Ciri khas ovalositosis adalah kekakuan eritrosit yang berbentuk oval, namun tanpa disertai anemia dan hemolisis. Percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa ovalositosis tahan terhadap invasi *P. falciparum* (Kidson *et al.* (1981) in Suryohudoyo, 2000) dan *P. knowlesi* (Hardly *et al.* (1983) in Suryohudoyo, 2000).

Secara seluler diketahui bahwa eritrosit ovalosit mempunyai kelainan pada protein *band-3* (sebagai *anion channel*), yaitu protein transmembran, dengan ujung N terletak di sisi sitoplasma dan berfungsi sebagai saluran yang mengalirkan ion Cl^- dan HCO_3^- . Daerah sitoplasma protein *band-3* terkait dengan sitoskeleton melalui protein ankirin dan spektrin B (Suryohudoyo, 2000). Penelitian menunjukkan bahwa ovalositosis mengalami perubahan protein *band-3* sebagai berikut:

1. mutasi titik pada nukleotida nomor 166 (dari adenin menjadi guanine), sehingga menghasilkan perubahna asam amino nomor 58 (dari lisin menjadi glutamate) (Jarolim *et al.* (1991) *in* Suryohudoyo, 2000). Mutasi ini disebutkan hanya merupakan bentuk polimorfisme protein *band-3*, karena juga ditemukan pada eritrosit normal.
2. delesi nukleotida nomor 1190-1224 yang mengakibatkan hilangnya 9 asam amino (Jarolim *et al.* (1991) *in* Suryohudoyo, 2000).
3. ada tambahan 13 asam amino pada protein *band-3* (Jones *et al.* (1991) *in* Suryohudoyo, 2000). Belum diketahui dengan pasti apakah tambahan 13 asam amino tersebut murni merupakan mutasi protein *band-3* atau kontaminan dari parasit malaria, karena ke-13 asam amino tersebut mirip dengan protein *ring infected erythrocyte surface antigen* (RESA) (Christy dan Ruff, (1991) *in* Suryohudoyo, 2000).

Ovalositosis dapat memproteksi penderitanya dari invasi parasit malaria. Proteksi tersebut berhubungan dengan kekakuan membran ovalosit, sehingga menghambat proses invaginasi dan endositosis merozoit ke dalam eritrosit (Mohandas *et al.* (1984) *in* Suryohudoyo, 2000). Delesi asam amino protein transmembran *band-3* menyebabkan ikatan yang lebih erat dengan protein ankirin sehingga mengurangi mobilitas lateral membran. Eratnya ikatan protein *band-3*-ankirin menyebabkan hambatan proses invaginasi, karena protein tersebut tidak dapat didorong keluar dari daerah tempat pengikatan merozoit. Dijelaskan bahwa ikatan merozoit-eritrosit akan diikuti perubahan drastis komponen proteinnya, sehingga pada daerah kontak antara membran eritrosit-merozoit tidak lagi mengandung protein *band-3* (Dluzewski *et al.* (1989) *in* Suryohudoyo, 2000).

Kekakuan membran bukan satu-satunya penyebab hambatan invasi merozoit pada ovalosit (Dluzewski *et al.* (1992) *in* Suryohudoyo, 2000). Rendahnya kadar ATP sel ovalosit dibandingkan eritrosit normal, menyebabkan merozoit tidak dapat masuk sel. Merozoit tidak dapat memasuki sel jika kadar ATP intrasel di bawah nilai ambang tertentu yaitu 0,11mM. Rendahnya kadar ATP pada ovalosit, kemungkinan disebabkan oleh gangguan saluran anion, sehingga pengeluaran HCO_3^- terganggu dan menyebabkan pH ovalosit meningkat. Peningkatan pH selanjutnya akan mengganggu enzim-enzim tertentu yang terlibat dalam proses glikolisis, yaitu satu-satunya sumber ATP bagi eritrosit (Suryohudoyo, 2000).

4. Tidak Mempunyai Antigen Duffy

Antigen Duffy pada membran eritrosit digunakan sebagai perantara *P. vivax* dan *P. knowlesi* masuk ke dalam eritrosit (Gelpi and King, 1976). Merozoit Plasmodium tersebut mempunyai protein *Duffy binding protein* (DBP), ligan dari reseptor Duffy pada eritrosit. Ikatan antigen Duffy-DBP berperan dalam mekanisme invasi, terutama dalam pembentukan *tight junction* (Reed, 2000). Ketiadaan antigen Duffy akan menurunkan kekuatan intraksi merozoit-eritrosit sehingga invasi gagal dilakukan. Manusia yang mempunyai abnormalitas antigen duffy, menunjukkan resisten terhadap *P. vivax* (Hamblin dan DiRienzo, 2000). Di Afrika barat tidak banyak terjadi infeksi oleh *P. vivax*, karena sebagian besar penduduk di daerah ini eritrositnya tidak mengandung antigen duffy (Wakelin, 1988).

5. *Sickle Cell* (Sel Bulan Sabit)/ HbS

Eritrosit yang mengandung hemoglobin S (*Sickle*) berbentuk bulan sabit, sehingga disebut sel bulan sabit. Secara epidemiologis terlihat bahwa distribusi gen HbS banyak terdapat di daerah endemik malaria. Manusia yang terinfeksi *P. falciparum* nampak lebih survive terhadap infeksi akut pada mereka yang mempunyai sel bulan sabit dari pada eritrosit normal. Manusia dengan homozigot HbS (HbS/HbS) rentan terhadap kematian akibat komplikasi antara malaria dengan penyakit *sickle cell*. Pada penderita heterozigot HbS (HbA/HbS) tahan terhadap malaria, karena tidak ada komplikasi dengan keberadaan gen HbS. Anak dengan HbS/HbA survive terhadap infeksi akut malaria dibanding HbA/HbA (Ringelmann *et al.*, 1976). Dapat disimpulkan bahwa penderita sel bulan sabit yang tahan terhadap malaria adalah heterozigot HbS (HbA/HbS), dan bukan penderita sel bulan sabit homozigot (HbS/HbS)

Eritrosit pada heterozigot HbS tidak menunjukkan bentuk sel seperti bulan sabit jika tekanan oksigen dalam darahnya normal, dan baru berbentuk bulan sabit jika terjadi penurunan tekanan oksigen dalam darah. Pada manusia heterozigot HbS yang melakukan aktivitas berlebihan, menyebabkan jumlah sel bulan sabit mengalami peningkatan (Martin *et al.*, 1989). Sel heterozigot HbS yang terinfeksi *P. falciparum* akan mengalami deformasi menjadi sel bulan sabit, karena parasit tersebut menyebabkan penurunan tekanan oksigen dalam eritrosit sampai di bawah ambang. Deformasi eritrosit tersebut merupakan tanda bahwa sel tersebut abnormal, sehingga menjadi target sel-sel fagosit untuk didestruksi (Luzzato *et al.*, 1970). Penelitian Anastasi (1984) menunjukkan bahwa pembentukan ROS dalam sel bulan sabit menyebabkan hambatan pertumbuhan *P. falciparum* dan kematian parasit tersebut. Sel bulan sabit menghasilkan lebih banyak ROS seperti *superoxide anion* (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) dibandingkan eritrosit normal (Rank *et al.*, 1985).

6. Hemoglobin C (HbC)

Hemoglobin C disebutkan dapat menghambat infeksi malaria. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa manusia dengan homozigot atau heterozigot HbC tahan terhadap infeksi parasit malaria (Willcox *et al.*, 1983). *P. falciparum* secara

signifikan lebih rendah menyerang manusia heterozigot HbC dibanding HbA. Namun jika dibandingkan, resiko malaria lebih rendah pada homozigot HbC dibandingkan heterozigot HbC. Homozigot HbC yang terserang malaria hanya menunjukkan anemia dan splenomegali ringan (Modiano *et al.*, 2001). Mekanisme penghambatan invasi *Plasmodium sp.* pada HbC mungkin berhubungan dengan defek pengikatan oksigen oleh eritrosit.

Kesimpulan

Keberhasilan mekanisme invasi dan pertumbuhan merozoit sangat ditentukan oleh kondisi eritrosit sebagai habitatnya. Mekanisme invasi melibatkan interaksi membran eritrosit dan membran merozoit, sehingga defek pada membran eritrosit seperti defisiensi glikoporin, antigen Duffy dan defek protein band-3 akan menyebabkan berkurangnya kekuatan interaksi dan invasi gagal dilakukan. Pertumbuhan dan perkembangan merozoit selama di dalam eritrosit, sangat ditentukan oleh kondisi sitoplasma eritrosit. Jika di dalam sitoplasma eritrosit mengandung faktor-faktor yang memberi suasana tidak nyaman bagi merozoit, seperti defisiensi enzim G6PD, dan mutasi hemoglobin seperti talasemia, HbS, dan HbC akan mengganggu pertumbuhan dan replikasi merozoit.

Daftar Pustaka

- Anastasi, J. 1984. Hemoglobin S-mediated membrane oxidant injury: protection from malaria and pathology in sickle cell disease. *Med. Hypotheses*. 14: 311-320
- Carlson, J., Nash, G.B., Gabutti, V., al-Yaman F., and Wahlgren, M. 1994. Natural protection against severe *Plasmodium falciparum* malaria due to impaired rosette formation. *Blood*. 84:3909-3814.
- Clark, I.A., Chaudhri, G., and Cowden, W.B. 1989. Some roles of free radicals in malaria. *Free. Radic. Biol. Med.* 6: 315-321.
- Derry, S., Wood, W.G., Pippard, M., Clegg, J.B., Weatherall, D.J., Wickramasinghe, S.N., Darley, J., Fucharoen, S., and Wasi, P. 1988. Hematologic and biosynthetic studies in homozygous hemoglobin Constant Spring. *J. Clin. Invest.* 173:1673-1682.
- Fahmi, U. 2001. Malaria di Tempat Pengungsian. Partnership Meeting In Roll Back Malaria. Jakarta.

- Friedman, M.J. 1979. Oxidant damage mediates variant red cell resistance to malaria. *Nature*. 280:245-247
- Gelpi, A.P. and King, M.C. 1976. Association of Duffy blood groups with the sickle cell trait. *Hum. Genet.* 32: 65-68.
- Glucosa-6-phosphate dehydrogenase and Malaria. <http://www.as.ua.edu/ant/bindon/ant475/g6pd/img003.jpg>. Dikunjungi 17 Oktober 2004
- Gratzer, W.B., and Dluzewski, A.R. 1993. The red blood cell and malaria parasite invasion. *Semin. Hematol.* 30: 232-247
- Grinberg, L.N., Rachmilewitz, E.A., Kitrossky, N., and Chevion, M. 1995. Hydroxyl radical generation in beta-thalassemic red blood cells. *Free Radic. Biol. Med.* 18:611-615
- Hamblin, M.T., and Di Rienzo, A. 2000. Detection of the signature of natural selection in humans: evidence from the Duffy blood group locus. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 1669-1679.
- Hemoglobin. <http://www.brainyencyclopeciacom.com/encyclopedia/h/he/hemoglobin.html>. Dikunjungi 17 Oktober 2004.
- Hyde, J. E. 1990. *Molecular Parasitology*. Van Nostrand Reinhold. New York.
- Ifediba, T.C., Stern, A., Ibrahim, A., and Rieder, R.F. 1985. *Plasmodium falciparum* in vitro: diminished growth in hemoglobin H disease erythrocytes. *Blood*. 65:452-455.
- Janney, S.K., Joist, J.J., and Fitch, C.D. 1986. Excess release of ferriheme in G6PD-deficient erythrocytes: possible cause of hemolysis and resistance to malaria. *Blood*. 67:331-333
- Koolman, J. dan Rohm, K.H. 2001. Atlas berwarna dan teks biokimia. Alih bahasa: S. I. Wanandi. Hipokrates. Jakarta.
- Life cycle of *Plasmodium sp.* 2004. <http://whyfiles.org/016skeeter/malaria2.html>. Dikunjungi 7 Oktober 2004
- Luzzatto, L., Nwachuku-Jarrett, E.S., and Reddy, S. 1970. Increased sickling of parasitised erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet* 1. 7642:319-321.

- Luzzi, G.A., Merry, A.H., Newbold, C.I., Marsh, K., Pasvol, G., and Weatherall, D.J. 1991. Surface antigen expression on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassemia. *J. Exp. Med.* 173: 785-791
- Marks, D.B., A.D. Marks, C.M. Smith. 2000. Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Terjemahan B.U. Pendit. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Martin, T.W., Weisman, I.M., Zeballos, R.J., and Stephenson, S.R. 1989. Exercise and hypoxia increase sickling in venous blood from an exercising limb in individuals with sickle cell trait. *Am. J. Med.* 87:48-56.
- Modiano, D., Luoni, G., Sirima, B.S., Simporé, J., Verra, F., Konate, A., Rastrelli, E., Olivieri, A., Calissano, C., Paganotti, G.M., D'Urbano, L., Sanou, I., Sawadogo, A., Modiano, G., and Coluzzi, M. 2001. Haemoglobin C protects against clinical *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 414:305-308.
- Murray, R.K., K.G. Daryl, A.M. Peter and W.P. Victor. Harper's Biochemistry. Terjemahan A. Hartono. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Rank, B.H., Carlsson, J., and Hebbel, R.P. 1985. Abnormal redox status of membrane-protein thiols in sickle erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 75: 1531-1537
- Reed, M.B., Caruana, S.R., Batchelor, A.H., Thompson, J.K., Crabb, B.S., and Cowman, A.F. 2000. Targeted disruption of an erythrocyte binding antigen in *Plasmodium falciparum* is associated with a switch toward a sialic acid-independent pathway of invasion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 7509-7514.
- Ringelmann, B., Hathorn, M.K., Jilly, P., Grant, F., and Parniczky, G. 1976. A new look at the protection of hemoglobin AS and AC genotypes against *Plasmodium falciparum* infection: a census tract approach. *Am. J. Hum. Genet.* 28: 270-279.
- Roth, E.F., Raventos-Suarez, C., Rinaldi, A., and Nagel, R.L. 1983. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 80:298-299.
- Ruwende, C., Khoo, S.C., Snow, R.W., Yates, S.N., Kwiatkowski, D., Gupta, S., Warn, P., Allsopp, C.E., Gilbert, S.C., Peschu, N., et al. 1995. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature.* 376:246-249.

- Sinnis, P., and Sim, B.K.L. 1997. Cell invasion by the vertebrate stages of *Plasmodium*. *Tr. Microbiol.* 5: 52-58.
- Sorensen, S., Rubin, E., Polster, H., Mohandas, N., and Schrier, S. 1990. The role of membrane skeletal-associated alpha-globin in the pathophysiology of beta-thalassemia. *Blood.* 75:1333-1336.
- Suryohudoyo, P. 2000. Kapita Selektta Ilmu kedokteran Molekuler. Sagung Seto. Jakarta.
- Tishkoff, S.A., Varkonyi, R., Cahinhinan, N., Abbes, S., Argyropoulos, G., Destro-Bisol, G., Drousiotou, A., Dangerfield, B., Lefranc, G., Loiselet, J., Piro, A., Stoneking, M., Tagarelli, A., Tagarelli, G., Touma, E.H., Williams, S.M., and Clark, A.G. 2001. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science.* 293:455-462.
- Wakelin, D. 1988. Immunity to Parasites. How animal Control Parasitic Infection. Chapman and Hall. New York.
- Warrel, D.A., Molyneux, M.E., Beales, P.F. 1990. Severe and Complicated Malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84: 1-65.
- WHO. 2000. Malaria Last Updated: Wednesday 2nd August 2000. [Medline].
- Willcox, M., Bjorkman, A., Brohult, J., Pehrson, P.O., Rombo, L., and Bengtsson, E. 1983. A case-control study in northern Liberia of *Plasmodium falciparum* malaria in haemoglobin S and beta-thalassaemia traits. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 77:239-246.
- Wiser, M.F. 2004. Plasmodium life cycle. <http://www.tulane.edu/~wiser/malaria/defs.html#eg#>. 10 Oktober 2004.
- Yuthavong, Y., Butthep, P., Bunyaratvej, A., Fucharoen, S., and Khusmith, S. 1988. Impaired parasite growth and increased susceptibility to phagocytosis of *Plasmodium falciparum* infected alpha-thalassemia or hemoglobin Constant Spring red blood cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 89:521-525
- Zhu, M., Wehr, T., Levi, V., Rodriguez, R., Shiffer, K., and Cao, Z.A. 1993. Capillary electrophoresis of abnormal hemoglobins associated with alpha-thalassemias. *J. Chromatogr. A.* 652:119-129.