

POLIMORFISME GEN PADA PENYAKIT MALARIA

Sri Wahyuni^{1*}

¹Bagian Biokimia Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Jl. H. Meunasah, Uteunkot, Cunda, Lhokseumawe, Provinsi Aceh, 24351

*Corresponding Author : sri.wahyuni@unimal.ac.id

Abstrak

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Di Indonesia, malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu bayi, anak balita, ibu hamil. Pengaruh genetik pejamu pada kerentanan terhadap malaria telah banyak diteliti beberapa tahun terakhir. Beberapa faktor genetik merupakan determinan utama bagi *child survival* di negara endemis malaria. Identifikasi gen yang terlibat dan pengaruhnya terhadap risiko penyakit malaria dapat memberikan suatu pengetahuan mengenai mekanisme untuk mempelajari hubungan pejamu-parasit malaria.

Kata Kunci : malaria; gen; polimorfisme

GENES POLYMORPHISM IN MALARIA

Abstract

Malaria is an infectious disease caused by the Plasmodium parasite that lives in human red blood cells. In Indonesia, malaria is still one public health problem that can cause death, especially in high-risk groups such as infants, toddlers, and pregnant women. Genetic influence the host on susceptibility to malaria has been studied in recent years. Several genetic factors are a major determinant for child survival in countries where malaria is endemic. Identification of the genes involved and their effects on the risk of malaria may provide a mechanism to study the knowledge of the host-parasite relationship.

Keyword: malaria; genes; polymorphism

Pendahuluan

Malaria merupakan penyakit yang ditularkan oleh nyamuk (*mosquito-borne parasitic disease*) dan menjadi permasalahan global dengan kematian 1,5-2,7 juta orang per tahun.¹ Di Indonesia, malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu bayi, anak balita, ibu hamil. Diperkirakan 35% penduduk Indonesia tinggal di daerah yang berisiko tertular malaria. Dari 484 Kabupaten/Kota yang ada di Indonesia, 338 kabupaten/kota merupakan wilayah endemis malaria.²

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), secara global estimasi kematian yang diakibatkan oleh penyakit malaria pada tahun 2010 adalah 655.000 kasus malaria di seluruh dunia. Selain itu, tercatat 86% kematian terjadi pada anak di bawah umur 5 tahun. Penderita penyakit ini tersebar di daerah di seluruh dunia terutama di daerah endemis seperti Afrika dan Asia. Upaya penanggulangan malaria masih menjadi target utama dalam pencapaian derajat kesehatan masyarakat yang optimal. Hal ini dikarenakan penyakit malaria masih endemis di daerah-daerah tertentu terutama di negara-negara beriklim tropis seperti benua Asia dan Afrika.¹

Siklus Hidup Plasmodium dan Patogenesis Malaria²

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Penyakit ini secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles betina. Spesies *Plasmodium* pada manusia adalah *Plasmodium falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale* dan *P. Malariae*.

Parasit malaria memerlukan 2 (dua) hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk anopheles betina (gambar):

a) Siklus pada manusia

Pada waktu nyamuk anopheles infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama lebih kurang ½ jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati. Siklus ini disebut siklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu.

Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke sirkulasi darah dan menginfeksi sel darah merah untuk berkembang dari stadium tropozoit menjadi skizon. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer.

b) Siklus pada nyamuk anopheles betina

Jika nyamuk anopheles betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk, ookinet menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit yang bersifat infektif dan siap ditularkan ke manusia.

Patogenesis Malaria²

Demam mulai timbul bersamaan dengan pecahnya skizon darah yang mengeluarkan bermacam-macam antigen. Antigen ini akan merangsang sel-sel makrofag, monosit dan limfosit yang mengeluarkan bermacam-macam sitokin seperti TNF (*tumor necrosis factor*). TNF akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengaturan suhu tubuh dan terjadi demam. Proses skizogoni pada keempat jenis plasmodium memerlukan waktu yang berbeda-beda. *P.falciparum*

memerlukan waktu 36-48 jam, *P.vivax/ovale* 48 jam, dan *P. malariae* 72 jam.

Anemia terjadi karena pecahnya sel darah merah yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *P. falciparum* menginfeksi semua jenis sel darah merah, sehingga anemia dapat terjadi pada fase akut dan kronis. *P.vivax* dan *P. ovale* hanya menginfeksi sel darah merah muda yang jumlahnya hanya 2% dari seluruh sel darah merah, sedangkan *P.malariae* menginfeksi sel darah merah tua yang jumlahnya hanya 1% dari seluruh sel darah merah.

Malaria berat akibat *P.falciparum* mempunyai patogenesis yang khusus. Eritrosit yang terinfeksi akan mengalami proses sekuestrasi yaitu tersebar sel darah merah yang berparasit tersebut ke pembuluh darah kapiler dalam tubuh. Selain itu, pada permukaan eritrosit yang terinfeksi akan membentuk *knob* yang berisi berbagai antigen *P.falciparum*. Pada saat terjadi proses sitoadherensi, *knob* tersebut akan berikatan dengan reseptor di sel endotel kapiler sehingga terjadi sumbatan dalam kapiler dan terjadi iskemia jaringan. Terjadinya sumbatan ini juga didukung oleh proses terbentuknya "rosette" yaitu bergerombolnya sel darah merah yang berparasit dengan sel darah merah lainnya. Pada proses ini diduga juga terjadi proses imunologik yaitu terbentuknya mediator-mediator inflamasi yang berperan dalam gangguan fungsi pada jaringan tertentu.

Aspek Genetika Malaria

Beberapa faktor genetik merupakan determinan utama bagi *child survival* di negara endemis malaria. Identifikasi gen yang terlibat dan bagaimana pengaruhnya terhadap risiko penyakit malaria dapat memberikan suatu pengetahuan mengenai mekanisme untuk mempelajari hubungan pejamu-parasit. Beberapa polimorfisme gen yang berhubungan dengan penyakit malaria

yang sudah diketahui adalah sebagai berikut:

1. Polimorfisme Sel Darah Merah Manusia³

Sel darah merah (eritrosit) merupakan sentral siklus hidup malaria karena kebanyakan gambaran patogenik penyakit berkaitan dengan interaksi diantara *infected red blood cells* (iRBCs), sel darah merah yang tidak terinfeksi dan jaringan lain. Proses invasi merozoit melibatkan rangkaian kejadian meliputi perlekatan ke permukaan sel darah merah, re-orientasi, pembentukan taut erat (*tight junction*) dan internalisasi.

a) *GYPCΔex3*

Golongan darah Gerbich negatif (Ge-) akibat delesi pada ekson 3 gen yang mengkode glikoporin C (*GYPCΔex3*) telah lama dikaitkan pada resistensi malaria karena ditemukan pada daerah endemik malaria dengan frekuensi yang tinggi di negara Papua Nugini. Secara *in vitro*, *GYPCΔex3* memberi proteksi terhadap subset parasit yang menggunakan invasi yang melibatkan *merozoite erythrocyte-binding antigen 140* (EBA-140) *P.falciparum* dan *GYPC*. *GYPCΔex3* juga merupakan penyebab ovalositosis, sehingga mutasi ini melindungi dari penyakit malaria melalui mekanisme yang secara umum sama dengan penyebab kondisi tersebut.

b) *RBC Complement Receptors (CR1; CD35)*^{4,5}

Polimorfisme gen pada populasi Kaukasia dan Pasifik berhubungan dengan ekspresi kuantitatif dari CR1 sel darah merah, sedangkan di Afrika mempengaruhi struktur dan menentukan *Knops family* antigen golongan darah. Alasan mengapa CR1 dianggap penting adalah karena: (1) diantara gen protektif malaria lainnya, frekuensinya polimorfisme gen CR1 sangat tinggi pada sejumlah daerah endemis malaria; (2) CR1 merupakan reseptor utama

sel darah merah untuk memperantarai *rosetting* (fenotip virulensi dimana sel darah merah tidak terinfeksi melekat ke sel darah merah terinfeksi dan membentuk *clump* secara *in vitro*), berkaitan dengan kejadian malaria yang berat di Afrika. Namun, hasil bertentangan ditemukan oleh Nagayasu (2001) dimana terdapat hubungan antara ekspresi CR1 rendah dengan malaria berat pada orang Thailand dewasa. Tidak ditemukan efek alel *Sl2* atau *McC^b* pada studi di Gambia

Ada ekspektasi bahwa CR1 mempengaruhi perkembangan malaria berat karena berfungsi sebagai regulator dari kaskade komplemen pada sel darah merah. Selain ada di sel darah merah, CR1 juga dipresentasikan pada sel dendritik folikuler, makrofag dan sel limfosit T dan B yang mempunyai fungsi imunoregulator yang berpengaruh terhadap imunitas melawan malaria.

c) Gen Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)⁶

Efek protektif terhadap malaria pada kondisi *X-linked* defisiensi Glukosa-6-fosfat dehidrogenase berdasarkan prevalensi tinggi dan *diverse genetic origin* pada darah endemis malaria. Hipotesis dari analisis haplotipik alel mutan A dan Med dari gen *G6PD* menunjukkan bahwa masing-masing alel berkembang sangat cepat sehingga tidak bisa dijelaskan secara *random genetic drift*. Diketahui bahwa ada keterlibatan fagositosis dini dari sel darah merah terinfeksi (iRBCs), dimana sel darah merah defisien G6PD difagositosis lebih dari dua kali melalui mekanisme yang menyebabkan deposisi IgG dan komplemen di permukaannya. Studi terbaru pada *cross-bred mice* menunjukkan adanya mutasi fungsional yang mempengaruhi produksi enzim kedua sel darah merah yaitu piruvat kinase sebagai deteminan utama dari resistensi parasit murin *P. chabaudi*. Selain itu juga sedang diteliti polimorfisme pada

Pklr yang juga melindungi manusia dari malaria.

Prevalensi defisiensi G6PD dan endemisitas malaria dianggap saling berkaitan. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa defisiensi G6PD memberi proteksi terhadap malaria *falciparum* diantara orang dewasa yang nonimun. Hubungan antara G6PD dan malaria didukung oleh analisis genetik populasi dari lokus G6PD yang mengindikasikan bahwa mutasi ini meningkat frekuensinya pada regio geografis tertentu sebagai suatu hasil dari seleksi positif. Temuan terbaru menunjukkan bahwa parasit malaria dapat beradaptasi untuk tumbuh dalam varian eritrosit dengan menghasilkan G6PDnya sendiri. Enzim G6PD parasit ini berbeda dengan manusia karena bersifat fungsional; menunjukkan aktifitas 6-fosfoglukonolakton pada regio N-terminal. Ekspresinya penting agar parasit dapat bertahan dalam sel pejamu.

d) Varian Hemoglobin Struktural (HbC, HbE dan HbS)⁷

Mekanisme proteksi ini dikarenakan percepatan kerusakan oksidatif membran sebagai akibat terganggunya pertahanan antioksidan dalam sel yang defisien, juga dapat diaplikasikan pada beberapa polimorfisme protektif malaria seperti pada hemoglobinopati.

J) HbC

Homozigot HbC (HbCC) dianggap lebih melindungi dari malaria dan hal ini ditemukan pada penelitian oleh Modiano di Burkina Paso, dimana saat dibandingkan dengan HbAC efek protektif dari HbCC > 90%.

J) HbE

Analisis genetik pada satu populasi di Thailand ditemukan bahwa HbE $\beta^{26}\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$ merupakan varian yang tersering di Asia Tenggara.

J) HbS
Tidak ditemukan data efek protektif dari HbS dibandingkan dengan polimorfisme yang lain

e) **Talasemia⁸**

Dari penelitian diketahui terdapat efek protektif dari talasemia α terhadap malaria falciparum pada studi yang melibatkan sekitar 250 anak dengan malaria berat di Papua Nugini. Dibandingkan dengan anak normal, risiko malaria berat sesuai panduan

WHO adalah sekitar 0,4 bagi talasemia α^+ homozigot dan 0,66 bagi talasemia α^+ heterozigot. Ekspresi antigen permukaan pada sel darah merah terinfeksi *P.falciparum* adalah dua kali lipat daripada sel darah normal. Lebih lanjut lagi, pembentukan *rosette* yang biasanya berhubungan dengan malaria serebral tampak berkurang pada sel darah talasemia.

Tabel 1. Mutasi gen yang terlibat dalam resistensi (*resistance*) dan kerentanan (*susceptibility*) terhadap malaria *P. falciparum*

Gen (simbol)	Fenotip	Mekanisme proteksi (<i>proposed</i>)
Hemoglobin C (<i>HbC</i>)	↓ malaria tanpa komplikasi dan ↓ malaria berat	Pengurangan sitoadherens eritrosit terinfeksi
Hemoglobin E (<i>HbE</i>)	↓ malaria tanpa komplikasi dan ↓ parasitemia	Pengurangan invasi eritrosit oleh merozoit, penurunan pertumbuhan parasit intra eritrosit dan peningkatan fagositosis eritrosit terinfeksi
Hemoglobin S (<i>HbS</i>)	↓ malaria tanpa komplikasi	<i>Selective sickling</i> dari eritrosit terinfeksi menyebabkan peningkatan bersihan oleh limpa. Pengurangan invasi eritrosit, fagositosis dini, dan menghambat pertumbuhan parasit di bawah stress oksigen dalam pembuluh mikro vena. Meningkatkan imunitas alamiah dan adaptif
Talasemia- α	↓ malaria tanpa komplikasi dan ↓ anemia malaria berat	Pengurangan <i>rosetting</i> . Peningkatan jumlah mikro eritrosit pada homozigot mengurangi jumlah kehilangan Hb sehingga melindungi dari anemia berat
Talasemia- β	↓ malaria tanpa komplikasi	
Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (<i>G6PD</i>)	↓ malaria tanpa komplikasi dan ↓ malaria berat	Peningkatan kerentanan eritrosit defisien G6PD terhadap stres oksidan menyebabkan terlindungi dari parasitisasi
Piruvat kinase (<i>PKLR</i>)	↓ parasitemia	Defek invasi pada eritrosit dan bersihan makrofag eritrosit terinfeksi
Ovalositosis (<i>SLC4A1</i>)	↓ malaria serebral dan ↓ malaria berat	Inhibisi merozoit masuk ke sel darah merah, mengganggu pertumbuhan parasit intraseluler dan mencegah lisis eritrosit yang terjadi dengan adanya maturasi parasit, menyebabkan pelepasan merozoit ke dalam aliran darah
Eliptositosis	↓ malaria berat	
Glikoforin A (<i>GYP ABC</i>)	↓ malaria berat	

Golongan darah (ABO)	↓ malaria berat	Pengurangan <i>rosetting</i> <i>P. Falciparum</i>
Haptoglobin (HP)		Kerusakan oksidatif ke sel yang tidak terinfeksi lebih tampak pada individu polimorfik HP karena protein HP kurang efektif terikat pada Hb, peningkatan destruksi prematur sel darah merah dan menstimulasi pelepasan sitokin oleh sel yang bersirkulasi tersebut
Nitrit Oksida Sintase 2 (NOS2)	↓ malaria berat	Peningkatan produksi NO menginduksi sitokin Th1 yang mengaktifkan makrofag dan merupakan mekanisme resistensi anti-malaria
Heme oksigenase-1 (HO-1)	↓ malaria serebral	Pelepasan heme bebas dalam aliran darah

2. Polimorfisme gen *ADAMTS13*

Malaria serebral merupakan manifestasi terberat malaria *P. falcifarum* dan sekuenstrasi *parasitized red blood cells* (PRBCs) pada endotelium mikrovaskular otak berkontribusi pada patofisiologi malaria serebral. Kadar *von Willebrand factor* (VWF) secara signifikan meningkat pada pasien malaria dibandingkan dengan non-malaria. Penelitian menemukan bahwa pelepasan VWF setelah aktivasi sel endotel pada pasien malaria *falciparum* dan mendeteksi adhesi PBRCs ke *platelet-decorated ultra-large VWF (ULVWF) strings*. *Platelet-decorated strings* dipotong oleh protease plasma (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*). Gen *ADAMTS13* manusia memiliki panjang 45 kb dan berlokasi di kromosom 9q34. Penelitian oleh Kraisin (2011) menemukan bahwa regulasi *platelet-decorated ultra-large VWF (ULVWF) strings* oleh *ADAMTS13* berperan dalam perkembangan malaria serebral pada populasi Thailand.

3. Polimorfisme *Duffy Blood Group Chemokine Receptor (DARC)*⁹

Resistensi alamiah terhadap infeksi malaria pada manusia disebabkan oleh

polimorfisme golongan darah yang berbeda. Hubungan antara golongan darah Duffy (*Fy*) dengan malaria *vivax* telah diteliti dan individu Duffy negatif diketahui secara alamiah resisten terhadap invasi parasit. Polimorfisme golongan darah Duffy penting pada daerah predominan *P.vivax* karena molekul ini berperan sebagai reseptor bagi protozoa pada permukaan sel darah merah (tidak bagi parasit malaria manusia lain).

Gen ini terletak pada kromosom 1q22-q23 yang berukuran 2.772 pb mulai dari promoter hingga ORF. Daerah promoter ini disebut GATA-1 dan diketahui memiliki suatu polimorfisme yaitu basa T dan C pada nukleotida -46. Individu dengan malaria dengan heterozigot Duffy negatif tetap rentan infeksi *P. vivax*. Gen *Fy* mempunyai 2 ekson (*Fya* and *Fyb*) yang disandikan oleh alel co-dominan *FYA* dan *FYB* dan berada di kromosom 1. Saat ini, alel *FYA* telah diidentifikasi dan sebuah alel *FYB* baru memiliki 3 polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs).

Individu dengan genotip *FYA / FYB* lebih rentan terkena malaria pada populasi Brazil. Adanya alel *FYB-33* secara selektif mengurangi angka infeksi *P.vivax* di wilayah tersebut.

4. Polimorfisme Gen Sistem Imun

Pengaruh polimorfisme gen sistem imunitas terhadap resistensi atau kerentanan dan beratnya malaria falciparum di Asia dan Afrika telah banyak dilaporkan, namun tidak banyak diketahui pengaruhnya pada malaria vivax.

a) T regulatory cells (Treg)¹⁰

Polimorfisme gen sistem imun seperti T regulatory cells (Treg) berkontribusi terhadap fenotip malaria. Ekspresi Treg diatur oleh sejumlah gen pejamu, seperti *the forkhead box P3 (FOXP3)*, *interleukin 10 receptors alpha* dan beta (*IL10RA* dan *IL10RB*), *the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)*, dan *the tumour necrosis factor receptor superfamily member 18 (TNFRSF18)*. Sebuah studi untuk mengevaluasi kemungkinan hubungan antara polimorfisme gen Treg dan risiko malaria tanpa komplikasi dan kontrol terhadap kadar densitas *P.falciparum* pada anak di Kongo.

J) Promoter *STAT6* rs3024944C/C

Polimorfisme ini sangat berhubungan dengan malaria tanpa komplikasi dan lebih prevalen pada anak asimtomatik. SNP rs3024944 berlokasi di sisi pengikatan faktor transkripsi TCF-1 yang merupakan protein HMG (*high mobility group I*). TCF-1 berperan penting dalam aktivasi dan khususnya ekspresi sel Limfosit T.

J) Regio promoter *IL10RA* (ss491228441G)

Berkontribusi melindungi dari malaria klinis (tanpa komplikasi) dan haplotip CTG termasuk alel minor ss491228441G ini terdapat pada anak asimtomatik.

J) Varian promoter *FOXP3* rs11091253

Secara signifikan berkaitan dengan kontrol kadar densitas parasit atau kadar parasitemia falciparum. Sehingga diduga bahwa *FOXP3* berkontribusi dalam memodulasi respon imun melawan infeksi *P.falciparum*.

b) Toll-like receptors (TLRs)^{11,12,13,14}

Aktivasi TLRs menyebabkan induksi gen efektor yang terkait dengan sitokin pro-inflamasi dan menghubungkan imunitas alamiah dan adaptif. Hasil secara *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa TLRs (TLR-2, TLR-4, and TLR-9) merupakan mediator sentral dari respon pro-inflamasi terhadap infeksi plasmodium. Protein adaptor TIRAP (Tollinterleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein) atau dikenal dengan MAL (*MYD88 adaptor-like*), memperantarai sinyal hilir (*downstream signaling*) dari TLR-2 dan TLR-4 yang memicu respon pro-inflamasi. SNPs pada gen *tlr-4*, *tlr-9* dan *tirap* merubah kerentanan terhadap penyakit infeksi dan inflamasi. Polimorfisme gen *tlr-4* yang telah banyak diteliti dan diasumsikan berkaitan dengan risiko malaria berat (Mockenhaupt FP,

Dua SNPs promoter *tlr-9* yaitu T-1486C (rs1870884) and T-1237C (rs5743836) masing-masing dianggap berkaitan dengan kerentanan terhadap asma dan malaria plasental. SNP pada gen protein adaptor S180L (rs8177374) dilaporkan mengganggu transduksi sinyal TLR-2 dan TLR-4 dan genotip heterozigot polimorfisme gen ini pada individu terinfeksi malaria berisiko terjadinya malaria ringan, tetapi diklaim memberikan perlindungan melawan malaria berat.

TLR2 dan TLR4 diketahui mengenali glikosilfosfotidilinositol (GPI) plasmodium falciparum, sementara TLR9 mengenali haemozoin malaria dan atau haemozoin terikat DNA plasmodium. Gen TLR9 terletak di kromosom 3p21.3, memiliki panjang sekitar 5 kb dan terdiri dari 2 (dua) ekson serta mengkode 1032 asam amino. Gen TLR9 terlibat dalam patogenesis malaria baik pada hewan coba maupun pada manusia. Beberapa studi berfokus pada hubungan positif antara polimorfisme TLR9 dan fenotip malaria berat. Studi di Ghana mengenai malaria pada 304 wanita

hamil ditemukan bahwa polimorfisme promoter TLR9 alel rs 187084 dihubungkan dengan peningkatan bayi berat lahir rendah.

c) *T helper* (Th)¹⁵

Keseimbangan antara respon imun pro dan anti-inflamasi terutama yang diperantarai oleh pelepasan sitokin oleh sel *T helper* (Th) dan makrofag, diperlukan untuk respon adekuat terhadap malaria. Respon pro-inflamasi dini diperantarai oleh sel Th₁ dan makrofag membantu mengurangi parasitemia. Meskipun begitu, respon anti-inflamasi kedua diperantarai oleh sel Th₂ dan monosit dibutuhkan untuk mengontrol malaria dengan mencegah kerusakan organ dan gejala lebih berat.

Polimorfisme gen IL4, IL10, IL12B, IFNG dan IFNGR1 berhubungan dengan gejala dan beratnya malaria falciparum pada populasi Asia dan Afrika. Beberapa studi menemukan kadar yang tinggi dari sitokin pro-inflamasi pada infeksi *P.falciparum* yaitu TNF, IL-1 β , IL-6 dan IFN- γ . Sedangkan pada infeksi *P.vivax* ditemukan peningkatan kadar sitokin TNF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 dan IL-12. Perbedaan profil sitokin dan polimorfisme gen mencerminkan dinamika berbeda antara jalur regulator sitokin pro- dan anti-inflamasi terhadap *outcome*, patologi dan respon malaria falciparum dan vivax. Pada pasien malaria *P.vivax* dari India, dua SNP pada promoter TNF (-308 G>A and -1031C >T) berhubungan dengan kadar TNF dan gejala klinis tetapi tidak dengan kerentanan terhadap penyakit.

d) TLR2 Δ 22

Terdapat 2 polimorfisme pada 5'-*untranslated region* (UTR) dari TLR22 yaitu delesi 22 bp pada *untranslated exon* (Δ 22) pertama dan GT *dinucleotide repeat* pada intron kedua (GTn). Heterozigositas dari delesi 22 pasang basa pada *untranslated exon* (Δ 22) pertama dari TLR2 berkaitan dengan

proteksi dari malaria serebral karena berkurangnya respon pro-inflamasi.

e) IL-13^{16,17}

Sitokin tipe 2 yang mirip karakteristik struktural dan fungsionalnya dengan IL-4 dan berfungsi sebagai imuno modulator. IL-13 merupakan sitokin pleiotropik yang predominan dihasilkan oleh sel Limfosit T aktif, sel mast, basofil, sel NK (*natural killer*) dan sel dendritik. Peningkatan kadar IL-13 berkaitan dengan respon alergi dan infeksi parasit. Saat ini, IL-13 muncul sebagai prediktor negatif kadar hemoglobin pada anemia malaria pediatrik.

Gen IL-13 manusia dipetakan pada regio 5q31-q33 dan berada di kromosom 5 yang mengandung gen penyandi sitokin lain seperti IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-12B. Penelitian pada populasi Thailand ditemukan adanya SNP pada promoter IL-13 (IL-13 -1055C>T) dan berkaitan dengan malaria berat. Telah diteliti juga mengenai hubungan polimorfisme promoter IL-13 dan haplotip (IL-13 -7402 T < G/ and -4729G/A) dengan anemia malaria berat pada anak parasitemik usia di bawah 3 tahun di area transmisi holoendemik malaria falciparum Kenya. Meskipun genotip dan haplotip promoter IL-13 tidak secara independen, pembawa haplotip -7402 T/-4729A (TA) secara genetik berpeluang terjadinya anemia malaria berat setelah anak menderita malaria falciparum.

f) FCGR2A

Suatu reseptor imunoglobulin G dikaitkan dengan peningkatan risiko malaria karena penurunan signifikan kapasitas pengikatan IgG dan *C-reactive protein* (CRP) sehingga mengurangi fagositosis dari struktur IgG dan CRP yang sudah teropsonisasi.

g) Gen *Human leukocyte antigen* (HLA)

Ada bukti yang kuat untuk asosiasi antara alel HLA kelas I dan II dengan

kerentanan terhadap malaria *P.falciparum*. pada orang Afrika diketahui bahwa alel B53 kelas I dan DRB1*1352 kelas II resisten terhadap manifestasi malaria berat seperti anemia dan malaria serebral.

Kesimpulan

Pengaruh genetik pejamu (*host*) pada kerentanan terhadap malaria telah banyak diteliti beberapa tahun terakhir. Telah diketahui bahwa parasit malaria mempunyai kemampuan untuk berhubungan dengan genomik manusia terutama di daerah endemis. Gen berbeda telah diidentifikasi yang berkaitan dengan fenotip malaria yang berbeda pula. Faktor yang dapat memperparah malaria diantaranya parasitemia, inflamasi yang diinduksi oleh parasit, anemia dan sekuestrasi eritrosit berparasit ke dalam mikrovaskular otak.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. World Malaria Report 2012; Geneva.
2. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Penataksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2008.
3. Williams, T N. Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Current Opinion in Microbiology* 2006; 9:1-7.
4. Zimmerman PA, Fitness J, Moulds JM, McNamara DT, Kasehagen LJ, Rowe JA, Hill AV: CR1 knops blood group alleles are not associated with severe malaria in the Gambia. *Genes Immun* 2003; 4:368-373.
5. Nagayasu E, Ito M, Akaki M, Nakano Y, Kimura M, Looareesuwan S, Aikawa M: CR1 density polymorphism on erythrocytes of falciparum malaria patients in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64:1-5.
6. Phompradit et al. Prevalence and distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Thai and Burmese populations in malaria endemic areas of Thailand *Malaria Journal* 2011; 10:368.
7. Weatherall D.J, Clegg J.B., Genetic variability in response to infection: malaria and after. *Genes and Immunity* 2002; 3: 331-337.
8. Driss A, Hibbert JM, Wilson NO, Iqbal SA, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Genetic polymorphisms linked to susceptibility to malaria. *Malaria J* 2011; 10:271
9. Cavasini CE. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria vivax patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malaria Journal* 2007; 6:167 doi:10.1186/1475-2875-6-167.
10. Koukouikila-Koussounda et al., Genetic evidence of regulatory gene variants of the STAT6, IL10R and FOXP3 locus as a susceptibility factor in uncomplicated malaria and parasitaemia in Congolese children. *Malaria Journal* 2013; 12:9.
11. Cramer et al., Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR- 4 variants predispose to severe malaria. *J Commun Dis* 2006; 38:230-245.
12. Zakeri S, Pirahmadi S, Mehrizi A.A, Djadid N.D, Genetic variation of TLR-4, TLR-9 and TIRAP genes in Iranian malaria patients. *Malaria Journal* 2011; 10:77
13. Greene et al., Toll-like receptor polymorphisms and cerebral malaria: TLR2 Δ 22 polymorphism is associated with protection from cerebral malaria in a case control study. *Malaria Journal* 2012; 11:47.
14. Esposito et al., Role of polymorphisms of toll-like receptor (TLR) 4, TLR9, toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein (TIRAP) and FCGR2A genes in malaria susceptibility

- and severity in Burundian children. *Malaria Journal* 2012; 11:196.
15. Day NP et al., The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *J Infect Dis* 1999; 180:1288–1297.
 16. Lyke KE et al., Serum levels of the pro inflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12(p70) in Malian children with Kementerian Kesehatan RI. *Epidemiologi Malaria di Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*; 2011.
 17. Okeyo et al. Interleukin (IL)-13 promoter polymorphisms (-7402 T/G and -4729G/A) condition susceptibility to pediatric severe malarial anemia but not circulating IL-13 levels *BMC Immunology* 2013; 14:15.