

PERJALANAN PARASIT MALARIA DITINJAU DARI ASPEK IMUNOLOGI DAN BIOMOLEKULER

Selfi Renita Rusjdi

Abstrak

Infeksi parasit malaria pada tubuh manusia terjadi akibat gigitan nyamuk *Anopheles betina* yang mengandung sporozoit Plasmodium. Perjalanan parasit ini dari awal infeksi sampai menimbulkan gejala klinis terdiri atas tiga tahap; yaitu tahap pre-eritrositik, tahap intrahepatik dan tahap eritrositik. Pada tahap pre-eritrosit, parasit bergerak aktif di sirkulasi hingga mencapai sel hepar. Tahap intrahepatik dimulai ketika sporozoit berhasil memasuki sel hepar dengan bantuan sel Kupffer melalui pembentukan *parasitophorous vacuole*. Setelah mengalami perkembangan dan multiplikasi di dalam sel hepar, parasit membentuk skizon yang terdiri dari ribuan merozoit, menempel dan memasuki eritrosit melalui interaksi ligand dengan banyak reseptor. Setiap tahapan ini melibatkan proses molekuler yang kompleks termasuk pertahanan tubuh host terhadap invasi Plasmodium.

Kata kunci: Parasit malaria, Plasmodium, pre-eritrositik, intrahepatik, eritrositik

Abstract

Malarial parasites are deposited into human body through the bite of a female Anopheles mosquito which is loaded with sporozoite. The route of these parasites from inoculation until clinical symptoms developed consists of 3 phase: pre-erythrocyte, intrahepatic, erythrocyte. In pre-erythrocyte phase, parasites actively move in blood circulation and enter hepatocyte. Intrahepatic phase starts when sporozoites enter hepatocytes via Kupffer cells by formation of parasitophorous vacuoles. After invading hepatocytes, sporozoites develop and multiply inside hepatocytes, forming schizonts which are made up thousands of merozoites, attach and invade erythrocyte through ligand interaction with many receptors. Each phase involves complex molecular processes including host immunity to Plasmodium invasion.

Keywords: Malaria parasite, Plasmodium, pre-erythrocyte, intrahepatic, erythrocyte

Afiliasi Penulis : Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, **Korespondensi :** Selfi Renita Rusjdi, Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Jl. Perintis Kemerdekaan No.94 PO BOX 49 Padang 25127, email: selfirenitarusjdi@fk.unand.ac.id, Telp\ HP: 08126618120

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit infeksi parasit utama di dunia yang disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium*. Malaria yang terjadi pada manusia dapat disebabkan oleh 4 spesies plasmodium, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. *Plasmodium falciparum* merupakan plasmodium yang terpenting karena penyebarannya luas, angka kesakitannya tinggi dan sering menimbulkan malaria berat yang berakhir dengan kematian.¹⁻³

Perjalanan parasit malaria dari awal masuk hingga menimbulkan gejala klinis terbagi atas tiga stadium; yaitu stadium preeritrositik, intrahepatik dan eritrositik. Pada masing-masing stadium tersebut terjadi proses molekuler yang kompleks antara parasit dengan host.

METODE

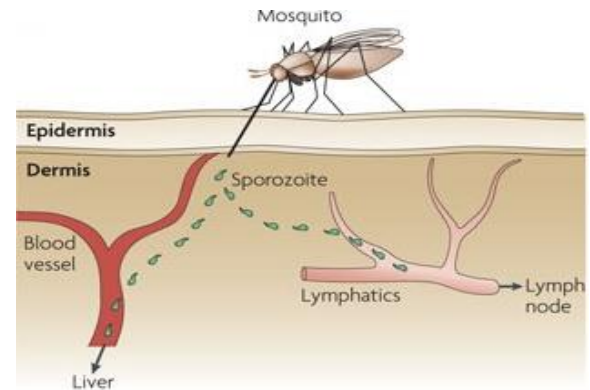
Penulisan artikel ini berdasarkan studi kepustakaan yang terkait dengan stadium perjalanan parasit malaria dari awal infeksi sampai menimbulkan gejala klinis, yang terdiri atas tiga tahap; yaitu tahap pre-eritrositik, tahap intrahepatik dan tahap eritrositik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

I. Stadium Pre-eritrositik

Masuknya parasit malaria ke dalam tubuh manusia didahului oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung stadium sporozoit. Selain sporozoit, selama proses ini nyamuk juga menginjeksikan saliva yang mengandung antihistamin, vasodilator (takinin) dan anti koagulan (trombin), *platelet aggregation inhibitor* dan imunomodulator.

Semua zat tersebut berperan untuk mencernakan darah yang dihisap, pertahanan sporozoit dari serangan imunitas hospes dan memfasilitasi proses inokulasi pada kulit manusia.⁴⁻⁶



Gambar 1. Injeksi sporozoit melalui gigitan nyamuk (Coombes, 2010)

Beberapa studi telah mendapatkan bahwa, setelah terjadinya inokulasi, sporozoit akan bertahan di kulit dalam periode waktu tertentu. Sporozoit dalam jumlah banyak tersebut akan bergerak aktif untuk mencapai pembuluh darah hingga masuk ke sirkulasi. Kemampuan sporozoit dari *Plasmodium* untuk bergerak aktif di dermis, menembus endotel vaskuler hingga mencapai sel hepar dibantu oleh protein sporozoit yang dikenal dengan SPECT-1 (*Sporozoite microneme protein essential for cell traversal-1*), SPECT-2 (*Plasmodium perforin – like protein PPLP-1*) dan fosfolipase. Protein tersebut mempunyai kemampuan untuk merusak membran plasma sel host. Pada fase awal, sporozoit yang berada di lapisan dermis kulit akan difagosit oleh makrofag di kulit. Makrofag ini bekerja dengan cara fagositosis langsung terhadap plasmodium, mensekresi sitokin untuk mengaktifkan makrofag lainnya dan mensekresi IL-12 untuk merangsang sel *Nature Killer* un-

tuk menghasilkan IFN γ . Kemampuan fagositosis dan spesifitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan sel limfosit T helper yaitu IFN γ dan IL-2.¹

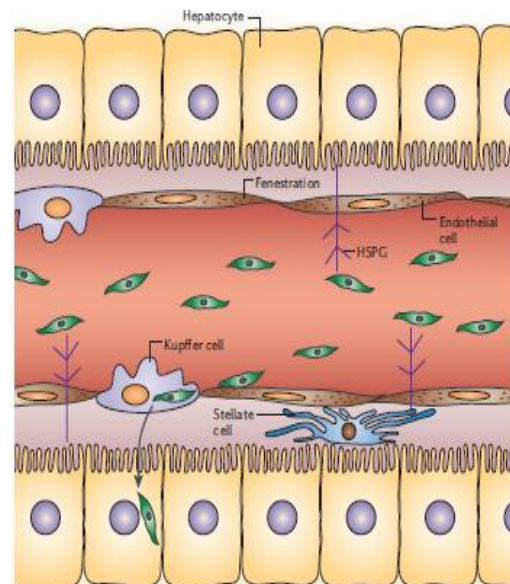
Sporozoit yang berhasil lolos dari imunitas lokal di kulit, akan memasuki aliran limfe (30%) dan aliran darah (70%) dengan gerakan meluncur (*gliding motility*) dalam waktu lebih kurang 30 menit. Proses migrasi sporozoit dibantu oleh *sporozoite surface phospholipase*. Selama proses migrasi ini sporozoit bisa saja terpapar oleh antibodi terhadap plasmodium surface protein.^{1,6,7}

Kekebalan spesifik terhadap stadium sporozoit tidak memberi kekebalan terhadap stadium gametosit, demikian pula sebaliknya. Stadium spesifik ini timbul karena parasit menghasilkan antigen yang berbeda-beda pada masing-masing siklus yang selanjutnya akan merangsang produksi bermacam-macam antibodi spesifik atau mengaktifkan komponen imunitas seluler. Beberapa contoh antigen dari stadium sporozoit tersebut antara lain Sirkumsporozoit protein (*Circumsporozoite protein/CSP*), *Sporozoite Threonin and asparagin rich protein* (STARP), *Sporozoite and liver stage antigen* (SALSA), *Plasmodium falciparum sporozoite surface protein-2* (SSP-2/ *Trombospondin – related anonymous protein* = TRAP). Imunitas pada stadium sporozoit (stadium aseksual eksoeritrosit ekstrahepatal) adalah berupa antibodi yang menghambat masuknya sporozoit ke hepatosit dimana antibodi ini bekerja secara opsonisasi.¹

Sporozoit yang berada dalam aliran limfe sebagian akan terus menuju limfonodus terdekat. Sporozoit yang terperangkap di limfonodus ini mengaktifasi sel limfosit T untuk membentuk i-

munitas spesifik dan sebagian lagi mengalami siklus eksoeritrosit di hepar. Proses aktivasi limfosit di dalam limfonodus ini dibantu oleh sel dendritik dan makrofag yang juga berperan sebagai *Antigen Presenting Cell*. Sel limfosit yang teraktivasi akan mengalami resirkulasi dan masuk ke hepar.^{1,7,8}

Sporozoit yang masuk ke aliran darah akan sampai di hepar dalam beberapa jam dengan gerakan *stick and slip motility*. Gerakan ini terjadi akibat aktifitas aktin miosin dan interaksi *thrombospondin – related anonymous protein* (TRAP) yang merupakan *Circumsporozoite protein* (CSP) dengan *heparan sulphate proteoglycans* (HSPGs) pada mikrovili hepatosit. *Heparan sulphate proteoglycans* (HSPGs) merupakan reseptor plasmodium pada sinusoid hepar. Selain di hepar, HSPG juga terdapat pada hampir seluruh jaringan tubuh, tetapi kandungan sulfat pada hepar lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan tubuh yang lain.⁶



Gambar 2. Interaksi *Circumsporozoite protein* (CSP) dengan *heparin-sulphate proteoglycans* (HSPGs) untuk menginvasi hepatosit (Prudencio, 2006)

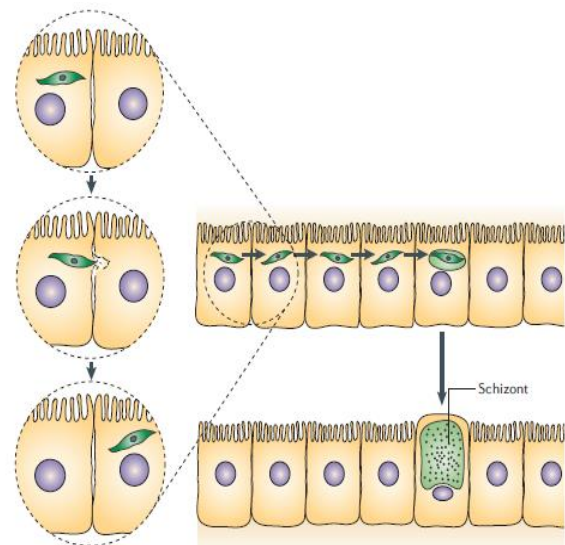
Protein sporozoit seperti CSP dan TRAP, tidak hanya dapat mengenal proteoglikan permukaan spesifik yang terdapat pada permukaan sel hepar tetapi juga proteoglikan yang terdapat pada sel Kupfer dan sel stelata. Sel Kupfer merupakan sel makrofag di hepar yang terletak antara sel endotel sinusoid. Sel stelata adalah sel perisinusoid yang sangat bercabang dan berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler dan proses inflamasi di hepar. Sel stelata ini mempunyai kemampuan membentuk sulfat proteoglikan delapan kali lebih dan heparan sulfat dua kali lebih banyak dibandingkan dengan sel hepar. Matriks proteoglikan sel stelata ini mengalami fenestrasi melalui sel endotel dan menonjol ke ruang sinusoid hepar. Keadaan ini memungkinkan sporozoit tertahan di sinusoid hepar.⁶

II. Stadium Intrahepatik

Setelah sporozoit tertahan di daerah sinusoid hepar, sporozoit akan terus berusaha mencapai dan menginvasi sel hepar. Proses invasi sporozoit ini hanya bisa melalui sel Kupfer dikarenakan sel endotel sinusoid mempunyai diameter fenestrasi yang sangat kecil sehingga tidak memungkinkan untuk dilewati oleh sporozoit. Masuknya sporozoit ke dalam sel Kupfer terjadi melalui pembentukan *parasitophorous vacuole*. Pada proses invasi ini tidak terjadi fagositosis karena vakuol yang terbentuk tidak mengalami fusi dengan lisosom. Kecepatan invasi sel Kupfer oleh sporozoit lebih lambat dibandingkan dengan kecepatan sporozoit menembus sel yang dilakukan dengan cara merusak membran sel.⁶

Sporozoit yang berhasil masuk melalui sel Kupfer akan melewati ruang

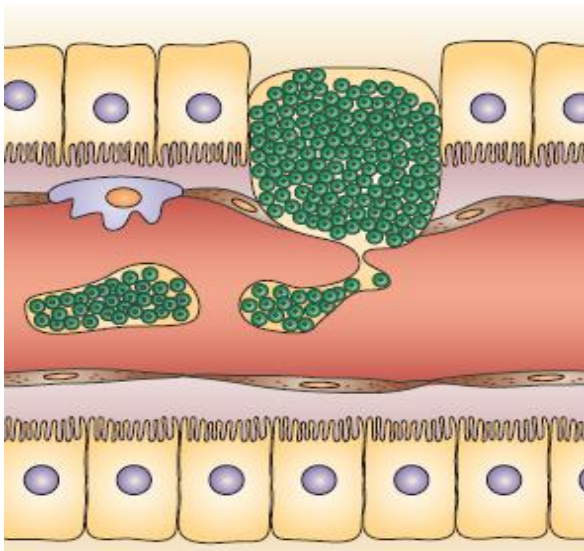
perisinusoid (*space of Disse*) dan bermigrasi dari satu hepatosit ke hepatosit lain dan berakhir pada hepatosit terakhir yang membentuk *parasitophorous vacuole*. Kerusakan membran hepatosit akibat migrasi sporozoit ini disebabkan oleh aktifitas enzim lipase, protease dan *pore-forming protein*. Kerusakan membran hepatosit bersifat reversibel dan dapat utuh kembali secara spontan. Kerusakan yang terjadi akan menginduksi sekresi *hepatocyte growth factor* (HGF) yang merupakan suatu protein yang dapat meningkatkan kerentanan untuk terinfeksi plasmodium di kemudian hari. Mekanisme terdapatnya kecenderungan sporozoit untuk memilih atau menempati suatu hepatosit di antara banyak hepatosit lainnya masih belum diketahui.⁶



Gambar 3. Migrasi, invasi dan replikasi sporozoit di dalam hepatosit.⁶

Setelah sampai pada hepatosit yang dituju, sporozoit bermultiplikasi di dalam disebut *parasitophorous vacuole* atau biasa juga disebut merozosit. Membran merozosit dibentuk dari membran sel hepar (*host derived membrane*) yang tidak lagi mengandung protein hepatosit

sehingga parasit dari terhindar aktifitas fagosit sel Kupfer. Proses multiplikasi ini difasilitasi oleh *circumsporozoit protein*. Merozoit ini nantinya akan lepas dari merosom di kapiler paru dan kemudian mengikuti aliran darah. Pada *P.vivax* dan *P.ovale*, proses ini tidak berlangsung segera akan tetapi terlebih dahulu membentuk hipnozoit yang dikenal sebagai bentuk laten atau dorman.^{9,11,12}

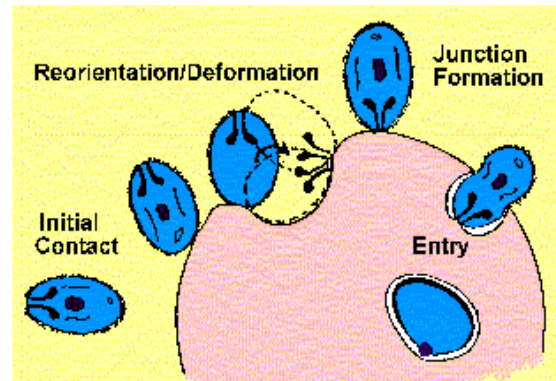


Gambar 4. Merozoit dalam merosom keluar dari hepatosit menuju sirkulasi⁶

III. Stadium eritrositik

Setelah mengalami multiplikasi di dalam merosom, merozoit akan keluar dari hepatosit menuju sirkulasi. Saat merozoit bebas dari merosom di kapiler paru, dalam waktu 20 detik merozoit langsung menempel dan memasuki eritrosit melalui interaksi ligand multi reseptor. Keberadaan merozoit yang sangat singkat di dalam sirkulasi ini meminimalisir kontak merozoit dengan sistem imun hospes. Proses merozoit menginvasi eritrosit ini terjadi melalui 4 tahap, yaitu terbentuknya ikatan antara merozoit dengan reseptornya di permukaan eritrosit, reorientasi apikal dan peru-

bahan bentuk eritrosit, pembentukan *junction* dan masuknya merozoit ke dalam eritrosit.¹³⁻¹⁵



Gambar 5. Proses invasi merozoit ke dalam eritrosit¹⁵

a. Ikatan merozoit dengan reseptor di permukaan eritrosit

Kontak awal (*initial contact*) merozoit dengan eritrosit dapat terjadi di setiap bagian permukaan merozoit. Terbentuknya ikatan merozoit dengan eritrosit terjadi akibat adanya interaksi antara protein pada permukaan merozoit (*Merozoite Surface Protein / MSP*) dengan protein reseptor yang terdapat di permukaan eritrosit.^{15,16}

Protein permukaan merozoit *P.falciparum* yang berperan membentuk ikatan merozoit – eritrosit adalah MSP-1 dan MSP-2. Kedua molekul ini dihubungkan dengan membran oleh suatu kompleks glikolipid yang dikenal sebagai *GPI anchor* (glycosylphosphatidylinositol anchor). Ikatan merozoit–eritrosit ini terjadi karena adanya peranan *Merozoite Surface Protein* bersama-sama dengan *erythrocyte-binding protein* (EBA-165). Pada *P.vivax*, protein permukaan yang terlibat adalah PvMSP-1, *reticulocyte-binding proteins* (RBP-1 and RBP-2) dan *Duffy adhesion protein* (DAP-1).¹⁵

Reseptor merozoit di permukaan eritrosit ini berbeda-beda tergantung

spesies merozoit yang menginvasi. Reseptor eritrosit pada *P. falciparum* adalah *sialic acid*, *glycophorins* dan *band 3* dan merozoit dapat menginvasi semua umur eritrosit. Pada *P. vivax*, reseptor eritrositnya adalah antigen duffy dan hanya menginvasi eritrosit muda (retikulosit).¹⁵

b. Reorientasi apikal dan perubahan bentuk eritrosit

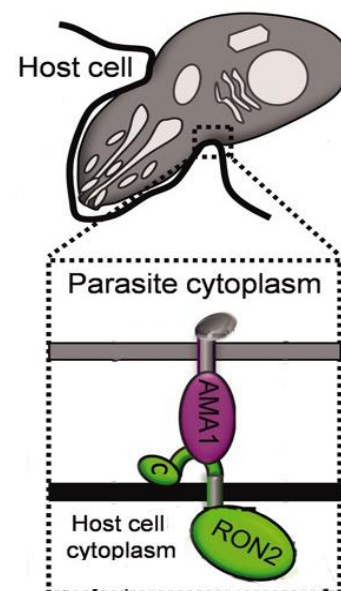
Setelah terbentuk ikatan antara merozoit dengan reseptor di permukaan eritrosit, merozoit akan melakukan reorientasi apikal yaitu memutar bagian tubuhnya sedemikian rupa sehingga bagian apek berhadapan langsung dengan permukaan eritrosit. Proses reorientasi ini terjadi karena adanya *Apical membrane antigen-1* (AMA-1). Pada tahap ini, organel berupa *miconemes*, *rhoptries*, dan *dense granules* terletak pada bagian apeks dan masing-masing organel ini akan mensekresikan zat yang dikandungnya ke dalam membran eritrosit. *Miconemes* merupakan organel yang paling awal mengeluarkan sekret, kemudian diikuti oleh *rhoptries* dan *dense granules*. Sekresi *miconemes* ini ditandai dengan peningkatan kadar kalsium dalam sitoplasma. *Rhoptries* mensekresikan segera setelah *miconemes* dan zat yang disekresikan berperan dalam pembentukan *parasitophorous vacuole*. Sekresi *dense granules* terjadi paling akhir dan berperan dalam perubahan bentuk eritrosit.¹⁵

c. Pembentukan junction

Pembentukan *junction* terjadi karena adanya peranan protein yang disekresikan oleh *miconema* dan diikuti oleh pelepasan protein dari leher *rhoptry* (*neck of rhoptry*). *Junction* merupakan ikatan merozoit – eritrosit yang kuat yang

diperantarai oleh ikatan reseptor pada permukaan eritrosit dengan ligand yang terdapat pada permukaan merozoit. Protein *miconema* yang membentuk ligand tersebut antara lain EBA-175 atau *erythrocyte binding antigen-175* pada *P. falciparum*, DBP - *Duffy-binding protein* untuk *P. vivax* and *P. knowlesi* dan SSP2 - *Plasmodium sporozoite surface protein-2* atau disebut juga TRAP (*thrombospondin-related adhesive protein*). Protein yang berperan sebagai reseptor pada permukaan eritrosit antara lain glikoforin dan antigen Duffy.¹⁵

Protein lain yang ikut terlibat dalam pembentukan *junction* ini adalah RON-2 (*Rhoptry neck protein*). RON-2 yang dihasilkan oleh *rhoptry* akan masuk ke dalam membran eritrosit dan akan membentuk ikatan dengan AMA-1 (*Apical Membrane Antigen-1*) sehingga membentuk kompleks RON-2 – AMA-1.¹⁷



Gambar 6. Peranan *rhoptry* dalam pembentukan *junction*¹⁷

Junction tersebut dapat bergerak karena adanya aktifitas aktin – miosin, an-

tigen permukaan yang mengalami translokasi dari *apical end* menuju *posterior end* sehingga biasa sering disebut sebagai *moving junction*.¹⁵

d. Merozoit masuk ke dalam eritrosit

Pada saat terbentuknya junction, terjadi redistribusi protein membran eritrosit sehingga area kontak merozoit – eritrosit bebas dari protein membran eritrosit. Peristiwa ini diikuti oleh pembentukan *parasitophorous vacuolar membrane* (PVM). Komponen pembentuk membran ini terbentuk dari protein host dan protein parasit. Pergerakan merozoit menginvasi eritrosit terjadi karena aktifitas aktin–miosin dan protein TRAP (*thrombospondin-related adhesive protein*). Protein micronema ini, selain berperan sebagai ligand dalam pembentukan ikatan merozoit–eritrosit juga berperan dalam invasi dan *gliding motility*. Pada saat *junction* mencapai *apical end*, junction akan membentuk cincin dan akhirnya membran eritrosit akan menutup secara spontan.¹⁵

SIMPULAN

Infeksi parasit malaria pada tubuh manusia terjadi akibat gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung sporozoit *Plasmodium*. Perjalanan parasit ini dari awal infeksi sampai menimbulkan gejala klinis terdiri atas tiga tahap; yaitu tahap pre-eritrositik, tahap intrahepatik dan tahap eritrositik. Pada tahap pre-eritrosit, parasit beredar di sirkulasi untuk seterusnya menginvasi sel hepar. Protein yang berperan dalam proses invasi sel hepar ini adalah SPECT-1 (*Sporozoite microneme protein essential for cell traversal-1*), SPECT-2 (*Plasmodium perforin – like protein PPLP-1*) dan fosfolipase. Tahap intra-

hepatik dimulai ketika sporozoit berhasil memasuki sel hepar dengan bantuan sel Kupffer. Di dalam sel hepar, parasit membentuk skizon yang terdiri dari ribuan merozoit. Setelah keluar dari sel hepar, merozoit akan menginvasi eritrosit melalui tahap kontak awal, reorientasi, pembentukan *junction* dan masuk ke dalam eritrosit.

DAFTAR RUJUKAN

1. Harijanto PN. Gejala klinik malaria. Dalam Harijanto PN, penyunting. Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis dan penanganan. Jakarta; EGC 1999.
2. Gandahusada, S. Parasit Malaria. Parasitologi Kedokteran. Jakarta; FKUI 2003.
3. Wykes M, Good MFA. What really happens to dendritic cells during malaria? *Nat Rev Microbiol* 2008;6:864-70.
4. Silvie O, Mota MM, Matuschewski K, Prudencio M. Interactions of the malaria parasite and its mammalian host. *Curr Opin Microbiol* 2008;11:352–9.
5. Garcia EJ, Puentes A, Patarroyo EM. Developmental biology of sporozoite-host interactions in *Plasmodium falciparum* malaria: implications for vaccine design. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):686-707.
6. Prudencio M, Rodriguez A, Mota MM. The silent path to thousands of merozoites: the *Plasmodium* liver stage. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:849-56.
7. Kakkilaya SB. Malaria site. All about malaria. Diunduh dari www.malariasite.com. 2011
8. Good FM, Doolan LD. Malaria vaccine design: immunological considerations. *Immunity* 2010;33(4):555-66.
9. Baum J, Richard D, Heale J, et al. A conserved molecular motor drives cell invasion and gliding motility across malaria life cycle stages and other apicomplexan parasites. *J Biol Chem* 2006;281: 5197-208.
10. Good MF, Doolan DL. Malaria's journey through the lymph node. *Nat Med* 2007;13:1023-4.

11. Singh AP, Buscaglia CA, Wang Q, et al. Plasmodium circumsporozoite protein promotes the development of the liver stages of the parasite. *Cell* 2007;131:492–504.
12. Vaughan AM, Aly AS, Kappe SH. Malaria parasite pre-erythrocytic stage infection: gliding and hiding. *Cell Host Microbe* 2008;4(3): 209–18.
13. Cowman AF, Crabb BS. Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell* 2006;124:755–66.
14. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest* 2008;118:1266–76.
15. Wiser FM. Cellular and molecular biology of Plasmodium. Tulane University. 2013.
16. Holder AA, Blackman MJ, Borre M, et al. Malaria parasites and erythrocyte invasion. *Biochem Soc Trans* 1994;22(2):291-5.
17. Tonkin ML, Roques M, Lamarque MH, et al. Host cell invasion by apicomplexan parasites: insights from the co-structure of AMA1 with a RON2 Peptide. *Science*. 2011; 333:463-7.