

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Polimorfisme Gen *FcyR11A* dengan Densitas *P. falciparum* dan Efikasi Dihidroartemisinin-Piperakuin

Sylvia Sance Marantina,^{1,2*} Din Syafruddin,² Heri Wibowo,³ Inge Sutanto,³
Puji Budi Setia Asih,² Suradi,² Ismail E Prayitno,²

¹Program Studi Ilmu Biomedik FK Universitas Indonesia

²Laboratorium Biologi Molekuler Eijkman

³Departemen Parasitologi FK Universitas Indonesia

*Korespondensi: sylviasance@gmail.com

Diterima 1 Februari 2016; Disetujui 25 April 2016

Abstrak

Dimorfisme *FcyR11a* memiliki keterkaitan dengan kemampuan inang dalam mengeliminasi parasit malaria sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui polimorfisme alel *FcyR11a* dari populasi di daerah endemis malaria di Indonesia agar dapat diketahui peran imunitas dalam mengeliminasi parasit malaria. Sebanyak 120 sampel dried blood spot (DBS) malaria *falsifarum* yang diperoleh dari studi efikasi obat DHP di lima wilayah di Indonesia dianalisis dengan polymerase chain reaction (PCR) dan sekuensing untuk melihat varian alel *FcyR11a*-131 serta hubungannya dengan densitas parasit dan efikasi dihidroartemisinin-piperakuin. Analisis gen *FcyR11a* menunjukkan bahwa genotip RH memiliki frekuensi paling tinggi (50,8%) dibandingkan RR (17,5%) dan HH (31,7%). Alel R131 gen *FcyR11a* menunjukkan efek protektif terhadap high density parasitemia/HDP (>5000 parasit/ μ L; odds ratio [OR]= 0,133, 95% confidence interval [CI]= 0,053–0,334, $p < 0,001$) dan berhubungan dengan keberadaan gametosit yang lebih lama pada inang (>72 jam; relative risk [RR]= 1,571, 95% confidence interval [CI]= 1,005–2,456, $p = 0,090$).

Kata Kunci: malaria *falsifarum*, dihidroartemisinin-piperakuin, K13, *FcyR11a*, efikasi obat

Polymorphism of Human *FcyR11a* and Its Association with *P. falciparum* Density and Efficacy of Dihydroartemisinin- Piperakuine

Abstract

FcyR11a dimorphism has been related to the ability of the host to eliminate malaria parasite so it is necessary to investigate the allele polymorphism *FcyR11a* of population in malaria-endemic areas in Indonesia in order to know the role of immunity in eliminating malaria parasite. A total of 120 samples of Dried Blood Spot (DBS) *falciparum* malaria acquired from DHP drug efficacy studies in 5 regions in Indonesia were analyzed by Polymerase Chain Reaction (PCR) and sequencing, to look at variants of *FcyR11a*-131 allele and its Association with Parasite Density and Efficacy of Dihydroartemisinin- Piperakuine. The *FcyR11a* gene analysis indicated that genotype RH has the highest frequency (50.8%) compared to RR (17.5%) and HH (31.7%). Allele R131 showed a protective effect against High Density Parasitemia (HDP) (>5000 parasites/ μ L; odds ratio [OR]= 0.133, 95% confidence interval [CI]= 0.053–0.334, $P < 0.001$) and associated with longer gametocytes carrier clearance time (> 72 hours; Relative Risk [RR]= 1,571, 95% confidence interval [CI]= 1,005–2,456, $P = 0.090$).

Keywords: malaria *falciparum*, dihidroartemisinin-piperakuine, K13, *FcyR11a*, drug efficacy

Pendahuluan

Sebanyak 40% penduduk Indonesia memiliki risiko tinggi terinfeksi malaria dan 60-70% kasus malaria disebabkan *Plasmodium falciparum*.¹⁻² Resistensi *P.falciparum* terhadap obat antimalaria utama, klorokuin (CQ) dan sulfadoksin pirimetamin (SP) memiliki prevalensi tinggi dan berhubungan dengan peningkatan keparahan malaria.²

Indonesia telah menggunakan artesunat-amodiakuin (AAQ) sebagai pengganti CQ dan SP untuk terapi lini pertama infeksi *P.falciparum* dan *P.vivax* sejak tahun 2004.³ Dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi sejak tahun 2008.³⁻⁵ Beberapa tahun kemudian, resistensi artemisinin timbul di berbagai negara.⁶

Diakite *et al.*⁷ melaporkan bahwa respons imun berperan penting dalam mengeliminasi parasit malaria dari dalam tubuh dan imunogenetik memiliki korelasi dengan kemampuan inang untuk mengeliminasi parasit malaria yang membawa alel resistensi terhadap obat antimalaria.

Respons imun inang terhadap malaria melibatkan respons imun humoral dan seluler. Antibodi atau *immunoglobulin* merupakan salah satu elemen sistem imun humoral yang memiliki efek protektif terhadap malaria. Antibodi pada malaria berfungsi menghambat invasi merozoit dan bereaksi dengan antigen parasit di permukaan sel darah merah sehingga menghambat pertumbuhan parasit intraeritrosit, menghambat *cytoadherence*, dan sebagai efektor melalui mekanisme *antibody-dependent cell-mediated inhibition* (ADCI). Fungsi efektor antibodi terjadi melalui kerjasama dengan elemen sistem imun seluler. Antibodi melakukan fungsi efektor melalui pengikatan rantai berat bagian Fc dari antibodi dengan reseptor Fc di sel monosit dan bagian Fab berikatan di epitop antigen permukaan merozoit. Ikatan antibodi sitofilik di sel efektor memicu respons eliminasi parasit melalui opsonisasi dan fagositosis parasit ekstraselular atau intraselular, serta *ADCC-like mechanism* (*antibody-dependent cellular inhibition*/ADCI).^{8,9}

ADCI diperantarai oleh reseptor Fc gamma 2a (FcγRIIa), yang merupakan reseptor Fc spesifik IgG dan diekspresikan oleh platelet, sel NKT, sel dendritik, makrofag, sel mast, eosinofil, neutrofil, monosit, serta basofil. Polimorfisme pada gen FcγRIIa dapat mengubah kemampuan reseptor berikatan dengan subkelas IgG yang berbeda dan diduga memodulasi efisiensi *monocyte-mediated parasite killing*. Mutasi titik *ligand-binding domain* IgG pada FcγRIIa mengganti basa guanin menjadi

adenin dan mengubah arginin(R) menjadi histidin (H) di kodon 131. Afinitas FcγRIIa-H131 lebih tinggi terhadap IgG3 dan IgG2 sedangkan afinitas FcγRIIa-R131 rendah terhadap IgG2.⁹

Hasil studi *in vivo* menunjukkan bahwa dimorfisme FcγRIIa memiliki asosiasi dengan kerentanan infeksi dan patologi malaria. Studi di Gambia oleh Cooke *et al.*¹⁰ menunjukkan bahwa genotip HH131 memiliki asosiasi dengan kerentanan infeksi dan gejala malaria berat, sedangkan alel R131 merupakan faktor penting yang memiliki proteksi. Omi *et al.*¹¹ melaporkan bahwa genotip HH131 yang berkombinasi dengan alel FcγRIIb-NA2 berhubungan dengan kerentanan infeksi dan malaria otak pada pasien di Thailand. Studi di Kenya oleh Shi *et al.*¹² pada pasien anak menunjukkan bahwa genotip RH131 lebih rentan mengalami malaria berat dibandingkan genotip RR131. Studi di Kenya bagian barat menunjukkan bahwa homozigot R131 memiliki proteksi terhadap densitas parasitemia yang tinggi (*high density parasitemia*/HDP).¹³

Berdasarkan hasil penelitian tersebut diketahui bahwa dimorfisme FcγRIIa memiliki keterkaitan dengan kemampuan inang dalam mengeliminasi parasit malaria. Oleh karena itu dilakukan penelitian tentang polimorfisme alel FcγRIIa pada populasi di daerah endemis malaria di Indonesia sehingga dapat diketahui peran imunitas dalam mengeliminasi parasit malaria.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yaitu evaluasi prospektif terhadap angka kesembuhan pada hari ke-42 subjek malaria falsiparum berdasarkan protokol WHO tahun 2003.¹⁴ Sampel dikoleksi dari penderita malaria yang datang ke Puskesmas Hanura (Lampung), pada bulan Desember 2008-Februari 2009, serta Puskesmas Wallandimu (Sumba Barat Daya), Puskesmas Saketa (Halmahera Selatan), Puskesmas Waigete (Sikka), dan Puskesmas Touluaan (Minahasa Tenggara), pada bulan Januari-November 2015. Data sampel dari Lampung merupakan bagian dari hasil studi yang berjudul: *Efek primakuin pada perkembangan dan eliminasi gametosit pada penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diberikan terapi dihidroartemisinin piperakuin di Sumatera Selatan, Indonesia bagian barat*, yang telah disetujui oleh Komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (No. 288/PT02.FK/ETIK/2008). Data sampel dari Sumba Barat Daya, Halmahera Selatan, Sikka, dan Minahasa

Tenggara yang digunakan dalam penelitian merupakan bagian dari hasil studi yang berjudul: *Efikasi pengobatan dihidroartemisin-piperakuin (DHP) pada penderita malaria falsiparum dan vivax tanpa komplikasi di 6 daerah di Indonesia*, yang telah disetujui oleh Komisi Etik Lembaga Biologi Molekuler Eijkman (Project no. 75).

Sebanyak 120 sampel digunakan pada studi, 40 sampel berasal dari Lampung, 53 sampel dari Sumba Barat Daya, 12 sampel dari Minahasa Tenggara, 9 sampel dari Halmahera, dan 6 sampel dari Sikka. Isolasi DNA sampel, analisis dengan *polymerase chain reaction* (PCR), dan sekuensing dilakukan di Laboratorium Malaria dan Resistensi Vektor, Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta.

Analisis Molekuler

Ekstraksi DNA dilakukan dengan metode sentrifugasi kolom (QiAmp DNA mini kit, Qiagen) sesuai petunjuk di dalam kit.¹⁵ Gen penyandi RNA ribosom (18S rRNA) digunakan untuk deteksi parasit. Deteksi gen dilakukan dengan metode *nested* PCR. Reaksi dilakukan pada volume 25 µL dengan *final concentration* 1x PCR Buffer, 2 mM MgCl₂, 250 nM primer, 125 µM dNTP, 0.4 Units *Taqpolymerase*, dan 40-80 mg DNA genom. Kondisi PCR yang digunakan adalah denaturasi awal pada 95°C selama 15 menit dilanjutkan dengan 30 siklus (40 siklus pada *nested 2*) *annealing* pada 55°C

selama 30 detik, *extension* pada 72°C selama 1 menit, dan denaturasi pada 95°C selama 30 detik, diakhiri *final extension* pada 72°C selama 5 menit.¹⁶

Studi *genotyping* dilakukan dengan teknik *direct* PCR menggunakan gen FcyR11a.¹⁷ Reaksi dilakukan pada volume 25 µL dengan *final concentration* 1x PCR Buffer, 2 mM MgCl₂, 250 nM primer, 125 µM dNTP, 0.4 Units *Taqpolymerase*, dan 40-80 mg DNA genom. Kondisi PCR untuk *genotyping* FcyR11a adalah denaturasi awal pada 95°C selama 5 menit dilanjutkan dengan 35 siklus *annealing* pada 60°C selama 30 detik, *extension* pada 72°C selama 60 detik, dan denaturasi pada 95°C selama 30 detik, diakhiri dengan *final extension* pada 72°C selama 5 menit. Primer yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Penentuan polimorfisme gen FcyR11a dilakukan dengan sekuensing pita DNA yang dihasilkan, yaitu 366 bp. Sekuensing dilakukan di First BASE Laboratory, Singapura, menggunakan BigDye® Terminator v3.1 cycle sequencing kit chemistry dan mesin *automated genetic analyzer*. Analisis sekuensing menggunakan *software* BioEdit versi 7.0.5.3. SNPs yang dianalisis untuk gen FcyR11a yaitu R131H. Analisis statistik untuk mengetahui hubungan polimorfisme alel FcyR11a dengan densitas parasitemia dan waktu bebas parasit dilakukan dengan uji regresi logistik dan uji *chi square*.

Tabel 1. Sekuens Primer untuk Genotyping Gen Kelch dan Fcyriia¹⁷

Primer name	Sequence (5' – 3')
FcyR11a_PCR_F	GGAAAATCCCAGAAATTCTCGC
FcyR11a_PCR_R	CAACAGCCTGACTACCTATTACGCGGG

Hasil

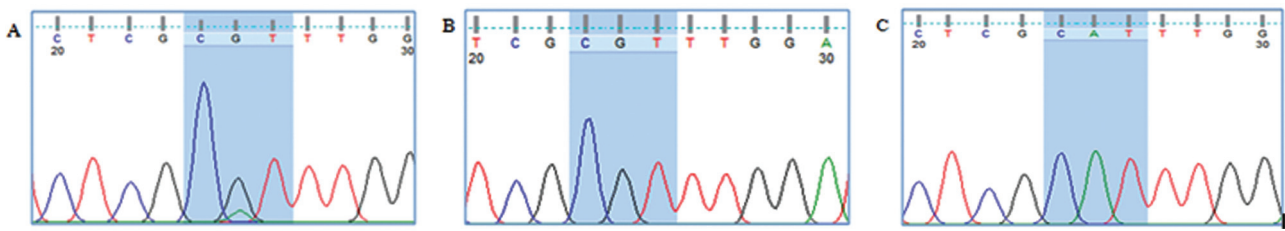
Frekuensi Distribusi Alel FcyR11a

Analisis alel FcyR11a dilakukan melalui proses amplifikasi (PCR) dan sekuensing. *Alignment* hasil

sekuensing menggunakan sekuens referensi yang berasal dari NCBI (rs1801274). Setiap individu dapat memiliki genotip RR, RH, dan HH pada kodon 131 (Gambar 1). Frekuensi distribusi alel FcyR11a dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Frekuensi Distribusi Alel FcyR11a di Lima Wilayah Penelitian

Daerah	Genotip				Alel		
	R/R		R/H	H/H	R		H
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)
Lampung	40	9 (22,5)	31 (77,5)	0	80	49 (61,25)	31 (38,75)
Sumba Barat Daya	53	9 (17)	18 (34)	26 (49)	106	44 (41,5)	62 (58,5)
Halmahera Selatan	9	0	3 (33,3)	6 (66,7)	18	3 (16,7)	15 (83,3)
Minahasa Tenggara	12	0	8 (66,7)	4 (33,3)	24	8 (33,3)	16 (66,7)
Sikka	6	3 (50)	1 (16,7)	2 (33,3)	12	7 (58,3)	5 (41,6)
Total (n)	120	21 (17,5)	61 (50,8)	38 (31,7)	240	111 (46,25)	129 (53,75)



Gambar 1. Elektroforegram Alel FcγRIIa kodon 131

A. heterozigot (RH) B. homozigot *wild type* (RR) C. homozigot mutan (HH)

Hubungan Polimorfisme Alel FcγRIIa dengan Densitas Parasit

Densitas parasitemia dikelompokkan menjadi tipe rendah (*low density parasitemia/LDP*) dan tipe tinggi (*high density parasitemia/HDP*). Nilai *Cut off*

adalah 5000 parasit/μL, subjek penelitian dengan parasitemia >5000 parasit/μL dikategorikan sebagai HDP. Sebanyak 87 subjek penelitian termasuk LDP dan 33 subjek termasuk HDP. Frekuensi alel H pada kelompok HDP lebih tinggi dari alel R dan perbedaan tersebut signifikan (Tabel 3).

Tabel 3. Frekuensi Distribusi Alel FcγRIIa Berdasarkan Densitas Parasit

Densitas Parasit (parasit/μL)	Genotip				Alel		
	R/R	R/H	H/H	R	H		
	n	n (%)	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)
≤ 5000	87	16(18,4)	59(67,8)	12(13,8)	174	91(52,3)	83(47,7)
> 5000	33	5(15,2)	10(30,3)	18(54,5)	66	20(30,3)	46(69,7)
Total (n)	120	21(17,5)	69(57,5)	30(25)	240	111(46,3)	129(53,7)

Hubungan Polimorfisme Alel FcγRIIa dengan Waktu Bebas Parasit

Sebanyak 4 subjek memiliki waktu bebas parasit >48 jam yang menunjukkan respons adekuat terhadap DHP dimiliki oleh 96,7% subjek.

Dua subjek yang memiliki waktu bebas parasit >48 jam memiliki genotip HH, 1 subjek memiliki genotip RR, dan 1 subjek memiliki genotip RH (Tabel 4). Hanya 1 subjek yang ditemukan parasit aseksual kembali pada hari ke-28, tetapi dengan densitas parasitemia rendah.

Tabel 4. Distribusi Alel FcγRIIa pada Berbagai Waktu Bebas Parasit

Waktu Bebas Parasit	Genotip				Alel		
	R/R	R/H	H/H	R	H		
	n	n (%)	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)
48 Jam	116	19 (16,4)	68 (58,6)	29 (25)	236	106 (44,9)	126 (53,4)
>48 Jam	4	1 (25)	1 (25)	2 (50)	8	3 (37,5)	5 (62,5)
Total (n)	120	20 (16,7)	69 (57,5)	31 (25,8)	240	109 (45,4)	131 (54,6)

* 1 subjek penelitian dengan genotip HH mengalami kekambuhan pada hari ke 28.

Hubungan Polimorfisme Alel FcγRIIa dengan Waktu Bebas Gametocyte carriage

Sebanyak 21 subjek penelitian termasuk *gametocyte carriage*. Jumlah *gametocyte carriage* menurun dan hilang pada hari ke 21, namun

gametosit kembali ditemukan pada hari ke-28. Genotip RH lebih banyak ditemukan pada subjek penelitian yang termasuk *gametocyte carriage* (Tabel 5). Berdasarkan waktu bebas parasit, hanya 10 subjek penelitian yang bebas dari gametosit dalam waktu 72 jam (Tabel 6).

Tabel 5. Distribusi Alel FcγRIIA pada Carrier Gametosit

Kriteria Carrier Gametosit	Genotip				Alel		
	R/R		R/H		R		H
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)
Ya	21	3 (14,3)	14 (66,7)	4 (19)	42	20 (47,6)	22 (52,4)
Bukan	99	18 (18,2)	56 (56,5)	25 (25,3)	198	92 (46,5)	106 (53,5)
Total (n)	120	21 (18,3)	70 (57,5)	29 (24,2)	240	112(47,1)	128 (52,9)

Tabel 6. Distribusi Alel FcγRIIA pada Berbagai Waktu Bebas Gametosit

Gametosit	Genotip				*Alel		
	R/R		R/H		R		H
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)
≤72 Jam	10	1 (10)	9 (90)	0	20	11 (55)	9 (45)
> 72 jam	11	2 (18)	5 (45)	4 (37)	22	9 (41)	13 (59)
Total (n)	21	3 (14,3)	14 (66,7)	4 (19)	42	20 (47,6)	22 (52,4)

Diskusi

Berdasarkan hasil analisis molekuler gen FcγRIIA di lima daerah endemis malaria di Indonesia, diperoleh data genotip RH (50,8%) lebih dominan dibandingkan RR (17,5%) dan HH (31,7%). Alel H (53,75%) lebih dominan dibanding R (46,25%). Genotip HH hanya terdapat di sampel yang berasal dari Indonesia bagian Timur, tidak ditemukan di sampel yang berasal dari Lampung. Frekuensi genotip HH lebih tinggi di daerah Sumba Barat Daya dan Halmahera Selatan, dibandingkan RR dan RH.

Perbedaan frekuensi distribusi alel FcγRIIA tiap daerah dapat disebabkan oleh perbedaan endemisitas dan mekanisme efektor antibodi di wilayah tersebut. Endemisitas berhubungan dengan kerentanan infeksi dan status imun populasi. Efek protektif terhadap malaria di suatu daerah dapat dipengaruhi oleh alel H dan alel R. Shi¹² menyatakan bahwa genotip RR berasosiasi dengan efek proteksi terhadap densitas parasit malaria yang tinggi pada anak-anak di Kenya. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Maiga *et al*¹⁸ di dua daerah inter-etnis di Mali, yaitu Dogon dan Fulani, menyimpulkan bahwa terdapat efek protektif terhadap infeksi malaria pada individu yang membawa alel H. Hal tersebut dibuktikan dengan densitas dan prevalensi parasit yang rendah, serta tingginya konsentrasi total IgG dan IgE, dan prevalensi pembesaran limpa di daerah Fulani yang diketahui memiliki kerentanan infeksi malaria rendah. Maiga

berasumsi bahwa efek protektif terhadap malaria tersebut diperantarai oleh IgG2.

Berdasarkan data *Annual Parasites Incidence* (API) malaria tahun 2014, API Lampung 0,55 per 1000 penduduk, NTT (SBD dan Sikka) 12,81 per 1000 penduduk, Maluku Utara (Halsel) 3,32 per 1000 penduduk, dan Sulawesi Utara (Minahasa Tenggara) 0,69 per 1000 penduduk. Hasil tersebut menunjukkan bahwa Lampung termasuk daerah endemisitas rendah, sedangkan daerah lainnya termasuk meso-endemis. Apabila dianalisis berdasarkan varian alel FcγRIIA, alel R mungkin memiliki efek protektif malaria. Hal tersebut ditunjukkan dengan tidak ditemukannya genotip HH di sampel yang berasal dari Lampung, sedangkan genotip HH ditemukan di daerah penelitian lainnya. Hipotesis bahwa alel R memiliki efek protektif terhadap malaria juga perlu dilengkapi dengan data seroepidemiologi sehingga dapat diketahui mekanisme efektor antibodi dan reseptor Fc.

Dari penelitian yang dilakukan di lima wilayah endemis malaria di Indonesia, diperoleh hasil sebanyak 33 subjek memiliki densitas parasitemia >5000 parasit per μ L. Frekuensi genotip HH pada HDP sebesar 54,4%, sedangkan untuk RH dan RR, masing-masing 30,3% dan 15,2%. Frekuensi alel H pada HDP 69,7%. Berdasarkan hal tersebut, disimpulkan bahwa alel H memiliki pengaruh terhadap HDP. Berdasarkan uji statistik, diperoleh nilai p

untuk variabel usia sebesar 0,454 dan jenis kelamin sebesar 0,338 yang berarti bahwa kedua variabel tersebut tidak bermakna mempengaruhi HDP.

Hasil analisis regresi logistik untuk variabel genotip terhadap HDP menghasilkan nilai $p < 0,001$ dengan genotip RR memiliki nilai p sebesar 0,025 dan OR 0,238, serta RH memiliki nilai $p < 0,001$ dan OR 0,109. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan genotip FcyRIIa memiliki pengaruh terhadap HDP dan individu dengan genotip RH memiliki peluang lebih kecil terhadap HDP yang ditunjukkan dengan nilai OR 0,109 lebih rendah dibandingkan RR dengan OR 0,238. Dari uji *chi-square* diperoleh $p < 0,001$ dan OR 0,133 yang menunjukkan bahwa alel R dapat menurunkan risiko HDP dan alel R memiliki efek protektif terhadap HDP. Hasil yang diperoleh sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shi *et al.*¹²

Sebanyak 62% pembawa gametosit memiliki genotip RH, dengan frekuensi RH dan HH sama yaitu sebesar 19%. Berdasarkan uji regresi logistik, genotip FcyRIIa tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap *gametocyte carriage* ($p = 0,640$). Hasil uji regresi logistik variabel HDP memiliki pengaruh signifikan terhadap *gametocyte carriage* ($p = 0,029$) dengan OR 10,901, yang artinya bahwa individu dengan densitas parasitemia tinggi memiliki peluang 10 kali menjadi *gametocyte carriage*. Hasil tersebut menunjukkan bahwa genotip FcyRIIa tidak secara langsung berpengaruh terhadap *gametocyte carriage*, karena *gametocyte carriage* sangat dipengaruhi oleh HDP, namun polimorfisme alel FcyRIIa berpengaruh signifikan terhadap HDP.

Subjek dikelompokkan menjadi 2 yaitu, subjek yang memiliki waktu bebas gametosit ≤ 72 jam, dan subjek yang memiliki waktu bebas gametosit > 72 jam. Nilai *cut off* 72 jam digunakan berdasarkan efektivitas obat ART selama 3 hari. Hasil uji *chi square* untuk melihat hubungan alel R131 terhadap waktu bebas gametosit menunjukkan nilai $p = 0,090$ dengan OR 1,571, sehingga dapat disimpulkan bahwa alel R131 berhubungan dengan keberadaan gametosit yang lebih lama.

Berdasarkan hasil penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Bruce *et al.*,¹⁹ gametositogenesis dapat dipengaruhi oleh densitas parasit. Hal tersebut ditunjukkan dengan peningkatan jumlah skizon yang membentuk gametosit di kultur dengan parasitemia tinggi, namun skizon di kultur dengan parasitemia rendah tetap berkembang menjadi bentuk aseksual parasit. Faktor lain yang mempengaruhi gametositogenesis adalah imunitas, hal tersebut dibuktikan melalui percobaan yang dilakukan Smalley dan Brown. Limfosit dan

serum homolog yang diberikan di kultur parasit *in vitro* meningkatkan jumlah gamet, namun jika kultur diberikan limfosit dengan serum yang tidak homolog, maka tidak terjadi peningkatan jumlah gametosit dalam kultur. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh respons imun yang menginduksi pembentukan gametosit, tetapi belum ada penelitian lebih lanjut tentang mekanisme respons imun yang memengaruhi gametositogenesis.²⁰

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa alel FcyRIIa-R131 memiliki efek protektif terhadap densitas parasit tinggi dan berhubungan dengan keberadaan gametosit yang lebih lama pada inang.

Daftar Pustaka

1. Karyana M, Burdarm L, Yeung S, Kenangalem E, Wariker N, et al. Malaria morbidity in Papua Indonesia, an area with multidrug resistant *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*. Malar J. 2008;7:148.
2. Elyazar IR, Hay SI, Baird JK. Malaria distribution, prevalence, drug resistance and control in Indonesia. Adv Parasitol. 2011;74:41-175.
3. Departemen Kesehatan RI. The National Guideline for Malaria Treatment in Indonesia, 2004.
4. Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Larhad F, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an openlabel randomised comparison. Lancet. 2007;369:757-65.
5. Hasugian AR, Purba HL, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, et al. Dihydroartemisinin piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *P.falciparum* and *P.vivax* malaria. Clin Infect Dis. 2007;44:1067-74.
6. Ashley E a, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. N Engl J Med. 2014;371(5):411-23.
7. Diakite M, Achidi E, Achonduh O, Craik R, Djimde, Evehe M-SB, et al. Host candidate gene polymorphisms and clearance of drug-resistant *P.falciparum* parasites. Malar J BioMed Central Ltd; 2011;10(1):250.
8. Tebo E, Kremsner PG, Luty JF. Fcy receptor-mediated phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in vitro. Clin Exp Immunol. 2002;130(2):300-6.
9. Braga EM, Scopel KKG, Komatsu NT, da Silva-Nunes M, Ferreira MU. Polymorphism of the Fcγ receptor IIA and malaria morbidity. J Mol Genet Med. 2005;1(1):5-10.

10. Cooke GS, Aucan C, Walley AJ, Segal S, Greenwood BM, Kwiatkowski DP, et al. Association of Fcy receptor IIa (CD32) polymorphism with severe malaria in West Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(6):565–8.
11. Omi K, Ohashi J, Patarapotikul J, Hanananta Chai H Noka I et al. Fcy receptor IIA and IIIB polymorphisms are associated with susceptibility to cerebral malaria. *Parasitol Int.* 2002;51:361-6.
12. Shi YP, Nahlen BL, Kariuki S, Urdhal kb, McElroy PD, Robert JM Lal AA. Fcy receptor IIa (CD32) polymorphism is associated with protection of infants against high-density *P.falciparum* infection. VII. Asembo Bay Cohort Project. *J Infect Dis.* 2001;184:107-11.
13. Ouma C, Keller CC, Opondo DA, Weret oteno RO, otieno et al. Association of Fcy receptor IIA(CD32) polymorphism with malarial anemia and high-density parasitemia in infants and young children. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):573-77.
14. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/ RBM/200350 Geneva: WHO; 2003.
15. Qiagen. QIAamp®DNA Mini Kit and QIAamp DNA Blood Mini Kit Handbook [Internet]. 2003 [update 2003 Feb; dikutip 14 Juli 2015].
16. Singh B, Bobogare A, Cox-Singh J, Snounou G, Abdullah M, Rahman H. A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(4):687-92.
17. Adu, B. Immunological and genetic correlates of immunity to *Plasmodium falciparum* malaria [thesis]. Ghana: Kwame Nkrumah University of Science and Technology; 2010.
18. Maiga B, Dolo, Touré O, Dara V, Tapily, Campino S, et al. Fc gamma Receptor IIa-H131R polymorphism and malaria susceptibility in sympatric ethnic groups, Fulani and Dogon of Mali. *Scand J Immunol.* 2014;79(1):43–50.
19. Bruce MC, Alano P, Duthie S, Carter R. Commitment of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* to sexual and asexual development. *Parasitology.* 1990;100(02):191-200.
20. Smalley ME, Brown J. *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis stimulated by lymphocytes and serum from infected Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(2):316–7.