3.3

By JHONS SUWANDI

1

Gen PfATP6 dan Resistensi *Plasmodium falciparum* Terhadap Golongan Artemisinin

Pendahuluan

Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap berbagai antimalarial telah dilaporkan. Di Indonesia resistensi terhadap antimalaria telah banyak dilaporkan. Adanya laporan resistensi Plasmodium terhadap klorokuin membuat pemerintah RI mengeluarkan kebijakan baru dalam standar pengobatan malaria dengan menggunakan kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Base Combination Therapy/ACT*). Penggunaan ACT tersebut telah diberlakukan sejak tahun 2004 dan telah dilaksanakan di seluruh wilayah Indonesia.¹ Program pengendalian malaria

2

secara menyeluruh tertuang dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 293/MENKES/SK/IV/2009 tanggal 28 April 2009 tentang eliminasi malaria di Indonesia.²

Timbulnya resistensi *P. falciparum* terhadap berbagai antimaria berkaitan dengan kondisi genetik dari parasit tersebut. Terdapat beberapa gen yang telah dilaporkan bertindak sebagai *biomarker* resistensi *P. falciparum* terhadap antimalaria. Beberapa gen tersebut adalah gen PfCRT sebagai *biomarker* resistensi terhadap klorokuin dan amodiakuin. Gen PfMDR1 sebagai *biomarker* suseptibilitas *P. falciparum* terhadap golongan

arilaminoalkohol kuinolin dan 4-aminokuinolin.³⁻⁹

1 Gen yang dilaporkan menjadi dasar timbulnya resistensi terhadap artemisinin adalah PfATP6. Hal ini berkaitan dengan mekanisme kerja artemisinin yang menghambat *sarcoendoplasmic reticulum calcium-dependent ATPase (SERCA)Ca²⁺-pump ATPase6*.⁹⁻¹³ Tulisan ini akan membahas mengenai gen PfATP6 dan kaitannya dengan resistensi *P. falciparum* terhadap artemisinin dan derivatnya.

Isi

Antimalaria kelompok artemisinin merupakan senyawa yang berasal dari tumbuhan *Artemisiaannua*. Artemisinin dan derivatnya telah lama digunakan sebagai antimalaria yang potensial terhadap stadium aseksual dan gametosit *P. falciparum* dan stadium aseksual *P. vivax*.^{9,11-14}

Terdapat beberapa teori tentang mekanisme kerja obat golongan ini. Teori pertama menyebutkan bahwa artemisinin berikatan secara kovalen dengan protein globin pada vakuola makanan Plasmodium. Ikatan ini akan mengkatalis heme sehingga ikatan endoperoksidase terpotong dan melepaskan radikal bebas yang dapat membunuh Plasmodium.^{10-13,15}

Teori yang kedua menyebutkan adanya penghambatan kerja sarkoplasmik endoplasmik retikulum calcium ATPase (PfATP6) yang berada di dalam sitoplasma Plasmodium yang berfungsi pada regulasi ion Ca²⁺. Ion Ca²⁺ berperan pada fungsi vital Plasmodium yang meliputi metabolisme sel, diferensiasi sel, motilitas, dan kemampuan invasi ke sel hospes.^{16,17} Protein PfATP6 tersebut dapat dihambat kerjanya oleh suatu inhibitor yaitu *thapsigargin (thapsigargin-bindingcleft)*. Struktur molekul *thapsigargin* yang mirip dengan artemisinin menimbulkan dugaan bahwa artemisinin juga dapat menghambat kerja protein PfATP6.^{15,17}

Penelitian terdahulu menyebutkan interaksi hidrofobik artemisinin dengan protein PfATP6 dan terputusnya ikatan endoperoksida oleh ion besi untuk membentuk *C-centered radical* akan menyebabkan kematian parasit. Bentuk ikatan tersebut merupakan interaksi hidrofobik antara artemisinin dengan residu hidrofobik asam amino PfATP6 pada posisi L263, I272, dan F273. Hasil analisis hubungan

struktur dan fungsi SERCA menyimpulkan bahwa residu asam amino L263 berperan pada sensitivitas terhadap artemisinin.^{9,10,16,18-20}

Secara genetik *P. falciparum* memiliki 14 kromosom yang dengan ukuran 22,8 Mega basa (Mb).²¹ Di dalam seluruh kromosom ditemukan sebanyak 5.300 gen yang mengkode berbagai protein.^{22,23}

Penelitian dengan pendekatan molekuler telah dilakukan untuk mengetahui posisi mutasi pada berbagai gen yang berhubungan dengan resistensi. Sesuai dengan teori mekanisme kerja artemisinin yang berhubungan dengan penghambatan kerja sarkoplasmik endoplasmik retikulum calcium ATPase, maka gen yang terkait dengan resistensi terhadap artemisinin adalah gen PfATP6. Gen ini terletak pada kromosom 1.²²⁻²⁴

Penggunaan ACT dalam waktu lama dapat menyebabkan timbulnya strain-strain yang resisten terhadap ACT khususnya komponen artemisinin. Hal ini terjadi karena adanya proses adaptasi dari parasit yang berkembang sehingga timbul mutasi-mutasi pada satu atau lebih basa nukleotida pada gen-gen tertentu. Adanya adaptasi dan mutasi ini akan meningkatkan kemampuan parasit untuk mentoleransi kerja artemisinin dan dapat berkembang menjadi *strain* resisten yang stabil. Beberapa posisi lokasi mutasi pada gen PfATP6 yang telah dilaporkan dan berkaitan dengan resistensi terhadap artemisinin, yaitu *codon* 263, 431, 623, dan 769.²⁴ *Codon* 263 dan 769 juga telah dilaporkan oleh beberapa peneliti lain berkaitan dengan penurunan sensitivitas terhadap artemisinin dan artemete.^{4,10,16,19}

Selain penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti tersebut, banyak penelitian lain yang mengungkap posisi mutasi pada gen PfATP6 yang dicurigai berkaitan dengan resistensi Plasmodium terhadap artemisinin. Hasil penelitian-penelitian ini menunjukkan posisi mutasi yang berbeda-beda dan tingkat sensitivitas artemisinin yang berbeda-beda pula. Seperti penelitian yang dilakukan di Nigeria, Afrika, yang dipublikasikan pada tahun 2009 menunjukkan adanya posisi mutasi yang berbeda dengan posisi pada penelitian sebelumnya. Analisis hasil *sequencing* menunjukkan perubahan basa nukleotida pada *codon* 537 (D537D) 1,1%, *codon* 561 (K561N) 1,1%, *codon* 569 (N569K)

17,2%, *codon*630 (A630S) 1,1%, dan *codon* 639 (G639D) 1,1%.²⁵

Penelitian yang dilakukan dengan menganalisis gen PfATP6 *P. falciparum* isolat Vietnam, menemukan adanya mutasi pada *codon* I89T, N463S, N465S, N683K, *codon* N460N, I898I, dan C1031C. Tiga *codon* terakhir menunjukkan adanya mutasi pada basa nukleotida yang tidak mengubah asam amino.²⁶

Penelitian yang dilakukan di Ghana menyebutkan ada 20 posisi *codon* yang telah mengalami mutasi. Lima posisi *codon* yang paling banyak ditemukan yaitu *codon* D639G (50%), *codon* E431K (10,3%), *codon* D443E (7,4%), dan *codon* M813Q (7,4%).²⁷

Pada penelitian lain disebutkan bahwa angka prevalensi mutasi pada gen PfATP6 berbeda-beda tergantung pada asal isolat *Plasmodium*. prevalensi di Asia dilaporkan sebesar 5%, di Afrika sebesar 11%, dan di Amerika sebesar 16%. Posisi mutasi pun berbeda-beda pada berbagai isolat *Plasmodium*, namun *codon* yang terbanyak dilaporkan adanya mutasi yaitu pada posisi 500 sampai 800.²⁸

Hasil yang berbeda dilaporkan dari penelitian di China pada tahun 2008 yang menunjukkan belum adanya mutasi pada *codon* S769N. Seperti diketahui bahwa pemakaian artemisinin di China telah berlangsung lama dan diberikan secara tunggal. Keadaan ini tentunya dapat saja menyebabkan timbulnya adaptasi bahkan mutasi dari *Plasmodium*, namun hasil penelitian tersebut belum ditemukan adanya mutasi.²⁹

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian tersebut tampak ditemukan banyak posisi mutasi. Hal ini tentunya akan menyulitkan penentuan prediksi posisi mutasi yang berkaitan dengan resistensi terhadap artemisinin. Penelitian yang telah dilakukan pada 4 *codon* 263, 431, 623 dan 769 yang diprediksi berkaitan dengan suseptibilitas terhadap artemisinin tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Walaupun demikian Keempat *codon* tersebut secara umum masih diprediksi dapat menyebabkan penurunan sensitivitas artemisinin, baik secara bersama-sama atau tunggal.^{16,24-26,28-30} *Codon* 263 diprediksi sebagai asam amino yang berperan penting pada ikatan gen PfATP6 dengan artemisinin. Mutasi pada *codon* ini dapat menyebabkan ikatan

antara artemisinin dengan PfATP6 terganggu yang menyebabkan penurunan efek artemisinin.^{19,20,26} Posisi mutasi yang telah dilaporkan pada *codon-codon* lain, belum ada kajian yang melaporkan secara spesifik bertanggung jawab terhadap penurunan efektivitas derivat artemisinin.^{16,24-26,29-30}

Tingginya variasi genetik dengan posisi mutasi dan makna biologis yang berbeda antar isolat akan menyebabkan timbulnya keraguan kaitan gen PfATP6 dengan timbulnya resistensi terhadap artemisinin. Tidak menutup kemungkinan adanya gen atau protein lain yang mendasari timbulnya resistensi terhadap artemisinin. Keraguan ini telah diungkapkan pada hasil penelitian yang dilakukan di *Greater Mekong Subregion*.³¹ Penelitian ini juga melaporkan telah ditemukan mutasi diberbagai *codon*, namun mutasi pada *codon* L263E, E431K/A623E, dan S769N tidak ditemukan. Hanya ditemukan adanya mutasi tunggal pada *codon* E431K pada 1 dari 116 sampel Myanmar dan 2 dari 13 sampel Vietnam.³¹

Berdasarkan penelitian yang memberikan hasil yang berbeda-beda dan adanya keraguan akan keterkaitan gen PfATP6 maka usaha penelitian untuk mengungkap fenomena ini terus dilakukan. Penelitian terbaru di Kamboja yang dilaporkan pada tahun 2014 menunjukkan adanya *Mutant K13-propeller alleles* pada isolat *Plasmodium* yang resisten terhadap artemisinin.³² Kondisi mutasi ini dicurigai berkaitan dengan kelangsungan hidup *Plasmodium* secara *in vitro* dan penurunan parasitemia secara *in vivo*. Berdasarkan hal ini dapat dikatakan bahwa adanya indikasi *Mutant K13-propeller alleles* berkaitan dengan resistensi *Plasmodium* terhadap artemisinin dan derivatnya.³²⁻³⁴ Penelitian lain untuk mengungkap fenomena *Mutant K13-propeller alleles* juga telah dilakukan di Uganda, walaupun hasilnya belum ditemukan adanya mutasi pada gen ini.³⁵

Penelitian tentang gen PfATP6 pada isolat *P. falciparum* di Indonesia sampai saat ini belum ditemukan adanya publikasi ilmiah. Masih menjadi suatu pertanyaan bagaimana variasi genetik PfATP6 pada isolat *Plasmodium* di Indonesia. Melihat bahwa ada gen atau protein lain yang juga ditemukan pada isolat yang resisten terhadap artemisinin, menunjukkan mekanisme resistensi ini tidak hanya dipengaruhi oleh 1 gen saja. Kombinasi atau kerjasama berbagai protein atau gen

mungkin saja berpengaruh terhadap timbulnya resistensi ini. Kondisi ini seperti tampak pada mekanisme resistensi Plasmodium terhadap klorokuin yang di pengaruhi oleh mutasi pada gen PfCRT dan PfMDR1.⁸

Ringkasan

Timbulnya resistensi *P.falciparum* terhadap klorokuin telah mengubah standar pengobatan malaria dengan menggunakan Artemisinin (*Artemisinin Base Combination Therapy/ACT*) sejak tahun 2004.¹Timbulnya resistensi ini berkaitan dengan kondisi genetik dari parasit tersebut.Gen PfATP6 dilaporkan bertanggungjawab pada timbulnya resistensi terhadap artemisinin.⁹⁻¹³

Lamanya waktu dan tingginya intensitas penggunaan ACT dapat menyebabkan timbulnya strain yang resisten. Hal ini disebabkan proses adaptasi dari parasit.Proses adaptasi akan meningkatkan toleransi parasit terhadap kerja artemisinin sehingga dapat menjadi *strain* resisten yang stabil.²⁴*Codon* 263, 431, 623, dan 769 telah dilaporkan berkaitan dengan resistensi terhadap artemisinin.²⁴Penurunan sensitivitas terhadap artemisinin dan artemeter berkaitan dengan *Codon* 263 dan 769.^{10,16,19}Hasil penelitian yang dilakukan di China pada tahun 2008 menunjukkan mutasi pada *codon* S769N belum ditemukan.²⁹

Berbagai hasil penelitian menyebutkan adanya posisi mutasi lain, namun kajian secara spesifik kaitan terhadap penurunan efektivitas derivat artemisinin belum pernah dilaporkan.^{16,24-26,28-30}Penelitian yang telah dilakukan pada 4 *codon* 263, 431, 623 dan 769 tidak menunjukkan hasil yang konsisten, walaupun secara umum masih diprediksi menyebabkan penurunan sensitivitas artemisinin.^{16,24-26,28-30}

Tingginya variasi genetik antar berbagai isolat menyebabkan keraguan peran gen PfATP6 ini. Keraguan ini telah diungkapkan pada hasil penelitian yang dilakukan di *Greater Mekong Subregion*.³¹Penelitian di Kamboja menunjukkan adanya *Mutant K13-propeller alleles* pada isolat Plasmodium yang resisten terhadap artemisinin.³²Kombinasi atau kerjasama berbagai protein atau gen mungkin saja berpengaruh terhadap timbulnya resistensi ini.

Simpulan

Mekanisme resistensi *P. falciparum* terhadap artemisinin tidak sepenuhnya berkaitan dengan gen PfATP6. Terdapat mekanisme yang melibatkan gen lain yang menyebabkan timbulnya resistensi ini. Kajian untuk mengungkap *biomarker* molekuler yang berkaitan dengan penurunan suseptibilitas artemisinin sedang dikembangkan.

3.3

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.e-jurnal.com Internet	138 words — 8%
2	www.scribd.com Internet	46 words — 3%
3	indonesia-motorcycle.blogspot.com Internet	8 words — < 1%
4	Rian Maylina Sari, Muhammad Arifki Zainaro. "MOTIVASI PERAWAT DAN GAYA KEPEMIMPINAN TERHADAP RONDE KEPERAWATAN", HOLISTIK JURNAL KESEHATAN, 2019 Crossref	8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY OFF