

## PENYAKIT MALARIA DAN MEKANISME KERJA OBAT-OBAT ANTIMALARIA

Roihatul Muti'ah

Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang  
Corresponding author: roihatulmutiah@gmail.com

### ABSTRACT

Malaria is one of the infectious disease is still a problem of the world with high mortality. Therapeutic purpose of uncomplicated malaria is to eliminate plasmodium cause infection to prevent infection severity, complications and break the chain of transmission. While the purpose therapy of severe malaria is to prevent mortality. Recommended therapy of malaria is a combination of two or more antimalarial drugs that mechanisms action kills malarial parasites in the blood and the amount of each drug works on different receptors. The use of a combination of several antimalarial drugs has become a necessity for prevention of malaria parasite strains that are resistant to certain drugs. Combination therapy include: ACTs (artemisinin combination therapies); artesunate and amodiaquin; artesunate and mefloquin; artesunate with one of the SP, lumefantrin, piperakin, pyronaridin; antibiotic (doxycyclin, clindamycine, azithromycin), artemether-lumefantrine (AL); chloroquine and SP; atovaquone and proguanil (Malarone)

**Key words:** *malaria, mechanisms action, antimalarial drug*

### ABSTRAK

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang sampai saat ini masih menjadi problematika dunia karena menyebabkan kematian yang tinggi. Tujuan terapi malaria tanpa komplikasi adalah mengeliminasi plasmodium penyebab infeksi secepatnya agar tidak terjadi keparahan dan komplikasi serta memutus rantai penularan. Sedangkan tujuan terapi malaria yang parah adalah mencegah kematian. Terapi malaria yang direkomendasikan adalah terapi kombinasi dua atau lebih obat antimalaria yang bekerja membunuh parasit di darah dan masing-masing obat bekerja pada reseptor yang berbeda. Penggunaan kombinasi beberapa obat antimalaria tersebut menjadi suatu keharusan untuk mencegah timbulnya galur-galur parasit malaria yang resisten terhadap obat tertentu. Terapi kombinasi tersebut antara lain : ACTs (artemisinin combination therapies); artesunat dan amodiaquin; artesunat dan mefloquin; artesunat dengan salah satu dari SP, lumefantrin, piperakin, pyronaridin; antibiotik (doxycyclin, clindamicine, azitromisin); Artemeter-lumefantrine (AL); klorokuin dan SP; Atovaquone dan proguanil (Malarone).

**Kata kunci :** *malaria, mekanisme, antimalaria*

### I. PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus plasmodium, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit infeksi yang tersebar diseluruh dunia. Penduduk yang berisiko terkena malaria berjumlah sekitar 2,3 miliar atau 41% dari jumlah penduduk dunia. Setiap tahun sekitar 300-500 juta penduduk dunia menderita penyakit ini dan mengakibatkan 1,5-2,7 juta kematian, terutama di negara-negara benua Afrika

(WHO, 2011). Di Indonesia jumlah kabupaten/kota endemik tahun 2004 sebanyak 424 dari 579 kabupaten/kota, dengan perkiraan persentase penduduk yang berisiko penularan sebesar 42,42%. Masalah malaria di Indonesia terutama terpusat di wilayah Indonesia bagian Timur, yaitu, Papua, Irian Jaya Barat, Maluku, Maluku Utara dan NTT (Harijanto, 2009).

Parasit yang paling sering ditemui adalah *P. vivax* dan *P. falciparum*. Daerah endemik *P.falciparum* adalah papua, Kalimantan, Sulawesi Utara, Lombok dan pulau-pulau di wilayah Indonesia Timur,

sedang di pulau Jawa tersebar di Pacitan, Jepara, Kulonprogo, Tulungagung dan Malang Selatan. *Plasmodium vivax* penyebab malaria tertiana, secara klinis jauh lebih ringan dan jarang menimbulkan kematian dibanding *P. falciparum*. *P. vivax* paling banyak dijumpai di Asia Tenggara termasuk di Indonesia. *Plasmodium malariae* menyebabkan malaria, infeksi jenis ini bisa bersifat laten dan bisa bertahan sampai puluhan tahun. *P. malariae* banyak dijumpai di beberapa Negara Amerika Tengah, India, Afrika Barat, Papua Nugini dan Indonesia bagian Timur. *Plasmodium ovale* menyebabkan malaria ovale yang gejala klinisnya mirip dengan malaria yang disebabkan *P. vivax*. kasus *P. ovale* pernah dilaporkan di Irian Jaya dan Nusa Tenggara Timur (Hariyanto, 2006).

**II. SIKLUS HIDUP MALARIA**

*Plasmodium* mempunyai siklus hidup yang lebih kompleks, karena selain terjadi pergantian generasi seksual dan aseksual juga mengalami pergantian hospes. Terdiri dari siklus seksual (*sporogoni*) yang berlangsung pada nyamuk *Anopheles* betina, dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia. Siklus hidup pada manusia terdiri dari fase *exo-erithrocytic* di dalam parenkim sel hepar dan fase *erithrocytic schizogoni* (Good, 2007)

**1. Fase seksual eksogen (sporogoni) dalam tubuh nyamuk**

Nyamuk *Anopheles* betina mengingesti eritrosit yang mengandung mikrogametosit dan makrogametosit dari penderita. Di dalam tubuh nyamuk terjadi perkawinan antara mikrogametosit dan makrogametosit menghasilkan zigot. Perkawinan ini terjadi di dalam lambung nyamuk. Zigot berkembang menjadi ookinet, kemudian masuk ke dinding lambung nyamuk berkembang menjadi ookista, setelah ookista matang dan pecah, keluar sporozoit yang berpindah ke kelenjar saliva nyamuk dan siap untuk ditularkan ke manusia (BPPT, 2007).

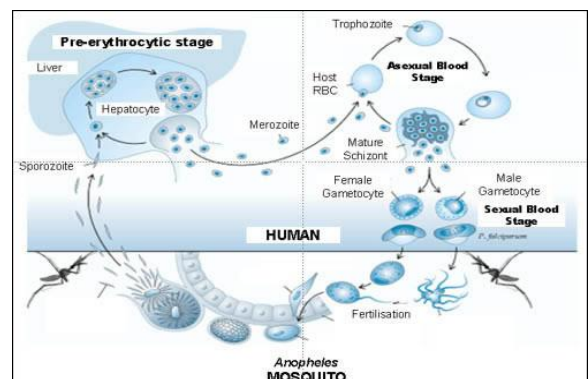
**2. Fase aseksual (skizon) dalam tubuh hospes perantara/manusia**

**a. Siklus dalam sel hepar (skizon eksoeritrositik)**

Melalui gigitan nyamuk *Anopheles*, sporozoit masuk aliran darah selama 1/2-2 jam kemudian menuju hepar untuk berkembang biak (Basuki & Darmowandowo, 2006). Sporozoit-sporozoit ini dengan cepat (beberapa menit) menginvasi sel hepar kemudian berkembang menjadi skizon eksoeritrositik. Masing-masing skizon eksoeritrositik mengandung merozoit sampai 30.000. sel hepar yang telah terinfeksi skizon eksoeritrositik mengalami ruptur dan melepaskan merozoit dewasa ke aliran darah (Good, 2007)

**b. Siklus eritrosit (skizon eritrositik)**

Merozoit merozoit yang dilepaskan dari sel hepar menginvasi eritrosit, berkembang menjadi *ringform*, kemudian trophozoit, dan akhirnya akan menjadi skizon. Eritrosit yang mengandung skizon mengalami ruptur dan melepaskan merozoit yang siap menginvasi eritrosit yang lain. Sebagian besar merozoit masuk kembali ke eritrosit dan sebagian kecil membentuk gametosit jantan dan betina yang siap untuk dihisap nyamuk *Anopheles* betina dan melanjutkan siklus hidupnya di tubuh nyamuk. Siklus aseksual di eritrosit pada *Plasmodium falciparum* terjadi selama 48 jam (Gardiner *et al*, 2005)



Gambar 1. Siklus hidup *Plasmodium falciparum*.

Nyamuk Anopheles menggigit manusia, sporozoit masuk aliran darah. Sporozoit menginvasi hepatosit berkembang menjadi skizon eksoeritrositik. Skizon ruptur dan melepaskan banyak merozoit. Merozoit yang dilepaskan menginfeksi *red blood cell* (RBC), berkembang menjadi *ringform*, kemudian tropozoit, dan akhirnya menjadi skizon. Skizon ruptur dan melepaskan merozoit. Merozoit ada yang menginfeksi RBC kembali dan ada yang berkembang menjadi gametosit (sumber: Good, 2007)

### III. GEJALA MALARIA DAN MEKANISME PARASIT DALAM MENGINFEKSI ERITROSIT

#### 1. Gejala Malaria

Manifestasi klinis malaria tergantung pada imunitas penderita dan tingginya transmisi infeksi malaria, sedangkan berat ringannya infeksi dipengaruhi oleh jenis Plasmodium, daerah asal infeksi, umur, dugaan konstitusi genetik, keadaan kesehatan dan nutrisi, serta kemoprofilaksis dan pengobatan sebelumnya. Pada dasarnya, terdapat 3 gejala utama yang spesifik pada malaria (*cardinal signs*), yaitu demam paroksismal, anemia, dan splenomegali (Harijanto, 2006; Sardjono dan Fitri, 2007).

Masa inkubasi penyakit malaria, bervariasi pada masing-masing Plasmodium. Sebelum gejala klinis timbul biasanya terdapat gejala prodromal seperti lesu, sakit kepala, malaise, nyeri sendi dan tulang, mual, anoreksia, demam ringan, diare ringan, perut tak enak, dan kadang-kadang terdapat rasa dingin dipunggung. Keluhan prodromal sering terjadi pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, sedangkan pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae* keluhan prodromal tidak jelas bahkan gejala dapat mendadak (Tarigan, 2003; Harijanto, 2006).

Gejala yang klasik yaitu terjadinya Trias Malaria (Malaria Paroksismal) secara berurutan yaitu (Tarigan, 2003; Harijanto, 2006; Sardjono dan Fitri, 2007):

#### a. Periode dingin

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering, penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh tubuh bergetar dan gigi gemertak, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan, pada anak bisa terjadi kejang. Periode ini berlangsung 15–60 menit diikuti dengan meningkatnya temperatur.

#### b. Periode panas

Muka penderita merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat sampai 40° C atau lebih. Periode ini lebih lama dapat sampai 2 jam atau lebih, seiring dengan irama siklus eritrositik kemudian diikuti keadaan berkeringat.

#### c. Periode berkeringat

Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun drastis, penderita merasa capek dan sering tertidur dengan nyenyak dan setelah bangun tidak ada keluhan kesuali badan lemah. Stadium ini berlangsung 2-4 jam.

Pada pasien-pasien yang tinggal di daerah endemis malaria, gejala tersebut tidak khas oleh karena penderita telah mengalami semi imun. Lebih sering dialami pada malaria klasik, yaitu penderita yang berasal dari daerah non-endemik atau yang baru pertama kali menderita malaria. Seluruh rangkaian Trias Malaria berlangsung ± 6-10 jam. Trias malaria lebih sering terjadi pada infeksi *Plasmodium vivax* (Harijanto, 2006; Sardjono dan Fitri, 2007).

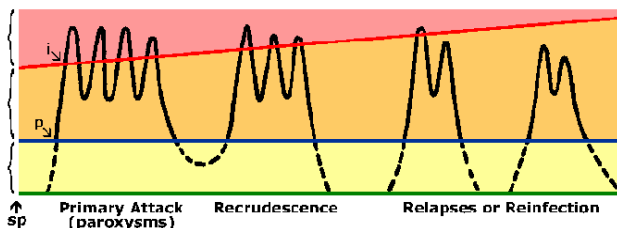
Beberapa keadaan klinik dalam perjalanan infeksi malaria ialah (Harijanto, 2006; Sardjono dan Fitri, 2007):

a. Serangan primer: keadaan mulai dari akhir masa inkubasi dan mulai terjadi serangan paroksismal yang dapat pendek atau panjang tergantung dari multiplikasi parasit dan keadaan immunitas penderita.

b. Periode latent: periode tanpa gejala dan tanpa parasitemia selama terjadinya

infeksi malaria. Biasanya terjadi diantara dua keadaan paroksismal.

- c. *Recrudescence*: berulangnya gejala klinik dan parasitemia dalam masa 8 minggu sesudah berakhirnya serangan primer yang berasal dari stadium eritrositer aseksual yang perisisten. Dapat terjadi berupa berulangnya gejala klinik sesudah periode laten dari serangan primer. Hal ini terjadi pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae*, yaitu spesies yang tidak mempunyai stadium hipnozoit. Disebut juga *short term relapse*.
- d. *Recurrence*: berulangnya gejala klinik atau parasitemia setelah 24 minggu berakhirnya serangan primer. Terjadi disebabkan adanya merozoit yang berasal dari stadium hipnozoit hati yang aktif kembali. Ini terjadi karena infeksi *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*. Disebut juga *long term relapse*



Gambar 2. Perjalanan Klinis Infeksi Malaria (Wiser,2008)

Anemia merupakan gejala yang sering dijumpai pada infeksi malaria. Derajat anemia sangat bervariasi, tergantung jenis parasit yang menginfeksi dan derajat infeksi. Beberapa mekanisme terjadinya anemia adalah pengerusakan eritrosit oleh parasit, hambatan eritropoiesis sementara, hemolisis karena proses *complement mediated immune complex*, eritrofagositosis, penghambatan pengeluaran retikulosit, dan pengaruh sitokin (Harijanto, 2006; Sardjono dan Fitri, 2007).

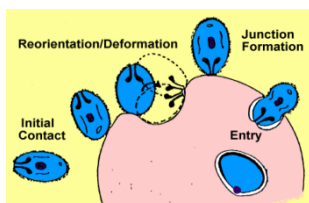
Limpa merupakan organ yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap

infeksi malaria. Bila terjadi infeksi malaria, splenomegali akan sering dijumpai pula pada penderita malaria karena peningkatan fungsi sistem retikuloendotelial. Limpa akan teraba setelah 3 hari dari serangan infeksi akut. Limpa menjadi bengkak, nyeri, dan hiperemis. Mungkin juga dijumpai gejala kuning (*jaundice*) disertai pembesaran hepar dan gangguan faal hepar berupa peningkatan aktifitas enzim SGOT dan SGPT (Harijanto, 2006).

## 2. Mekanisme Parasit *Plasmodium falciparum* dalam menginfeksi eritrosit

### a. Masuknya parasit

Masuknya parasit ke eritrosit bukan melalui *uptake* atau fagositosis eritrosit, karena eritrosit tidak mampu untuk fagositosis. Membran eritrosit mempunyai dua dimensi sitoskeleton submembran yang menghalangi terjadinya endositosis sehingga daya pendorong untuk pembentukan *parasitophorous vacuole* harus datang dari parasit. Membran eritrosit di redistribusi pada saat pembentukan *junction* sehingga area kontaknya bebas dari membran eritrosit. Hal ini dilakukan oleh merozoit *serine protease* yang memecah protein band 3 eritrosit. Protein band 3 berperan penting dalam homeostasis submembran skeleton, degradasinya dapat melokalisir sitoskeleton yang rusak kemudian *parasitophorous vacuolar membrane* (PVM) terbentuk di *junction* area. Membran ini mengalami invaginasi. Komponen *rhopty* seperti membrane lamelar dan beberapa protein *rhopty* terlokalisir ke dalam PVM. Ini menunjukkan bahwa *rhopty* berperan dalam pembentukan PVM. Akibat pembentukan PVM, *junction* antara parasit dan eritrosit menjadi seperti cincin dan parasit berpindah masuk melalui annulus ini dan memperluas *parasitophorous vacuole* (Wiser, 2006a). PVM ini berasal dari lipid merozoit (Dluzewski *et al.*, 1992).



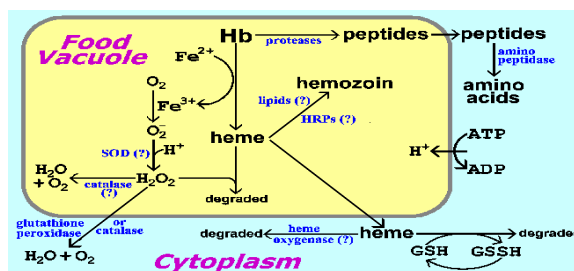
Gambar 3. Langkah invasi Merozoit (Wiser, 2006a)

**b. Degradasi hemoglobin oleh Plasmodium**

Hemoglobin didegradasi di dalam vakuola makanan parasit dengan menggunakan protease yang spesifik. Ketika berlangsungnya degradasi hemoglobin, heme bebas dilepaskan. Heme bebas bersifat sitotoksik, detoksifikasi heme bebas ini penting untuk berlangsungnya hidup parasit. Heme bebas pada mamalia didegradasi melalui *heme oksigenase*/melalui jalur *biliverdin reduktase*. Detoksifikasi heme pada *P.falciparum* melalui polimerisasi heme bebas menjadi materi kristalin soluble yang disebut hemozoin (Chang, tanpa tahun)

Struktur hemozoin mirip dengan b-hematin yang merupakan dimer heme yang terbentuk melalui ikatan kovalen antara gugus asam karboksilat pada cincin protoporphyrin-IX dan atom Fe dari dua molekul heme. Dimer ini berinteraksi melalui ikatan hidrogen untuk membentuk kristal hemozoin. Ikatan besi dengan hemoglobin utamanya pada kondisi Fero ( $Fe^{2+}$ ). Pelepasan heme menghasilkan besi yang dioksidasi menjadi feri ( $Fe^{3+}$ ). Elektron dibebaskan melalui oksidasi besi ini sehingga merangsang pembentukan *Reaktif Oxygen Intermediate* seperti superoksida dan hidrogen Peroksida. *Superoxide Dismutase (SOD)* dan katalase merupakan enzim seluler yang berfungsi untuk mencegah stres oksidatif. Aktivitas superoxide dan hidrogen peroksida ada di vakuola makanan dan diperoleh dari hospes selama ingesti sitoplasma eritrosit. Hidrogen peroksida juga dibawa ke sitoplasma parasit dimana ia didetoksifikasi oleh katalase dan glutathion peroksida. Beberapa hidrogen peroksida hasil konversi

$Fe^{2+}$  menjadi  $Fe^{3+}$  juga digunakan untuk degradasi peroksidatif heme (Wiser, 2006b).



Gambar 4 Proses Degradasi hemoglobin

Hemoglobin di degradasi dengan menggunakan protease yang spesifik. Ketika berlangsungnya degradasi hemoglobin, heme bebas dilepaskan. Heme selanjutnya menjadi hemozoin. Pelepasan heme menghasilkan besi yang dioksidasi menjadi feri ( $Fe^{3+}$ ). Elektron dibebaskan melalui oksidasi besi ini sehingga merangsang pembentukan *reactive oxygen intermediate (ROI)* seperti  $O_2^-$  dan  $H_2O_2$ . Glutathion peroksidase dan katalase merupakan enzim yang merubah  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  dan  $O_2$ . (Wiser, 2006)

**c. Respon Imun Terhadap Plasmodium**

Komponen yang berperan mengatasi infeksi Plasmodium sebagai mikroba intraseluler adalah sistim imun seluler. Mekanisme tersebut dimulai dengan eritrosit yang terinfeksi Plasmodium akan di tangkap oleh antigen presenting cell (APC). Apabila eritrosit yang terinfeksi Plasmodium sudah ditangkap oleh APC, membran APC menutup, eritrosit tersebut digerakkan ke sitoplasma sel dan terbentuk fagosom. Fagosom bersatu dengan lisosom membentuk fagolisosom mengeluarkan mediator yang akan mendegradasi antigen Plasmodium menjadi peptida-peptida yang nantinya akan berasosiasi dengan molekul MHC (major histocompatibility complex) II dan depresentasikan ke sel TCD4. Saat berlangsungnya proses dan presentasi antigen tersebut, APC mengeluarkan interleukin-12 (IL-12). Ikatan antara CD40 ligand (CD40L) dan CD40 saat presentasi



antigen memperkuat produksi interleukin-12. Interleukin-12 (IL-12) mempengaruhi proliferasi sel T yang merupakan komponen seluler dan imunitas spesifik dan selanjutnya menyebabkan aktivasi dan differensiasi sel T. Differensiasi dan proliferasi ini tergantung dari lingkungan mikronya. Apabila sel T naive berada di lingkungan yang banyak IFN- $\gamma$ , maka sel T naive akan berdeferensiasi menjadi sel T helper 1 (Abbas dan Lichtman, 2005).

#### IV. OBAT MALARIA DAN MEKANISME KERJANYA

Penggolongan obat antimalaria dapat dibedakan menurut cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium dan berdasarkan struktur kimia obat.

##### 1. Penggolongan obat malaria berdasarkan cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium (Martindale, 2009) :

- a. Obat anti malaria Skizontosida darah yang menyerang Plasmodia yang hidup di darah. Anti malaria jenis ini untuk pencegahan dan mengakhiri serangan klinis.  
Contoh : Klorokuin, Kuinin, Kuinidin, Meflokuin, Halofantrin, Sulfonamida, Tetrasiklin, Atovakuon dan Artemisinin serta turunannya.
- b. Obat anti malaria Skizontosida jaringan yang membunuh Plasmodia pada fase eksoeritrositik di hati, mencegah invasi Plasmodia dalam sel darah. Contoh : Primakuin, Proguanil, Pirimetamin.
- c. Obat anti malaria Gametosida yang membunuh stadium gametosit di darah.  
Contoh : Primakuin
- d. Obat anti malaria Sporontosida. Obat ini tidak berpengaruh langsung pada gametosit dalam tubuh manusia tetapi mencegah sporogoni pada tubuh nyamuk.

Perbedaan mekanisme aksi obat anti-malaria ini sebagai dasar pengobatan

malaria secara kombinasi. Pengobatan malaria secara kombinasi bertujuan untuk meningkatkan efikasi dan memperlambat perkembangan resistensi obat (Martindale, 2009).

##### 2. Penggolongan obat anti malaria berdasarkan struktur kimia obat

Penggolongan obat antimalaria berdasarkan struktur kimia disajikan pada Tabel 1.

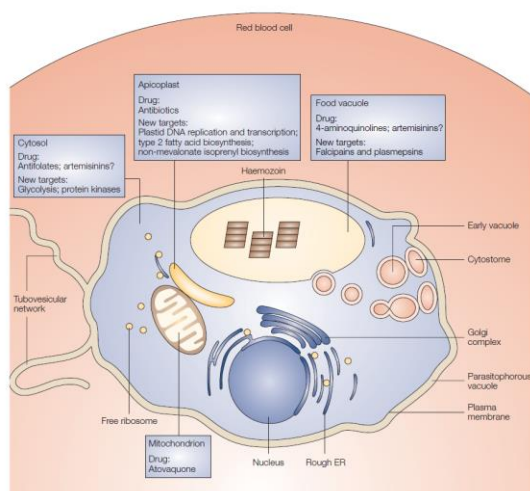
##### 3. Penggolongan obat antimalaria berdasarkan tempat kerja obat anti malaria pada organel subseluler Plasmodium (Rosenthal, 2003).

Obat antimalaria memberikan pengaruh pada organel subseluler Plasmodium dengan mengganggu proses atau metabolisme pada organel subseluler yang berbeda. Beberapa mekanisme kerja dan target dari obat anti-malaria adalah sebagai berikut ini (Rosenthal, 2003):

- a. Obat golongan 4-aminokuinolin (klorokuin, amodiakuin) dan kuinolin metanol (kuinin dan meflokuin) berkonsentrasi dalam vacuola makanan yang bersifat asam. Obat golongan ini sangat esensial dalam mengganggu proses pencernaan hemoglobin oleh parasit dengan jalan mengadakan interaksi dengan  $\beta$ -hematin atau menghambat pembentukan hemozoin. Target baru obat golongan ini adalah menghambat enzim plasmepsin dan enzim falcipain yang berperan dalam pemecahan globin menjadi asam amino. Hemozoin dan asam amino diperlukan untuk pertumbuhan parasit sehingga jika pembentukan dihambat maka parasit akan mati.
- b. Antibiotik seperti azitromisin, doksisisiklin, dan klindamisin bekerja di dalam organel plastid seperti kloroplas yang disebut apikoplas. Obat ini menghambat translasi protein sehingga progeni parasit yang diberi obat mengalami kematian.

- c. Atovakuon dan senyawa lain tertentu menghambat transport elektron dalam mitokondria dan melalui penghambatan oksidoreduktase sitokrom C. Dalam mitokondria antifolat mengganggu biosintesis folat de novo dalam sitosol.
- d. Obat anti-malaria Sulfadoksin Pyrimetamin (SP) dan kombinasi baru Klorproguanil-Dapson (Lapdap) merupakan inhibitor kompetitif yang berperan dalam jalur folat.
- e. Generasi obat dari Artemisin menghasilkan radikal bebas yang berfungsi untuk mengalkilasi membran parasit.

Penggolongan obat antimalaria berdasarkan tempat kerja obat anti malaria pada organel subseluler *Plasmodium* diilustrasikan pada gambar di bawah ini:



Gambar 5. Penggambaran mekanisme aksi senyawa antimalaria pada *intra eritrositic Plasmodium falciparum*. Gambar ini merupakan ilustrasi dari tabel 2. (David *et al*, 2004)

## V. MEKANISME KERJA ARTEMISIN SEBAGAI ANTIMALARIA

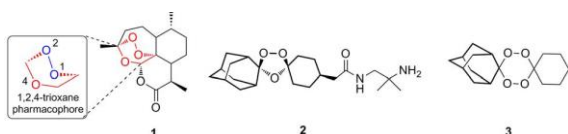
Artemisin merupakan senyawa seskuiterpen lakton yang diekstrak dari tanaman *Artemisia annua*. Merupakan obat baru yang berasal dari Cina (*Qinghaosu*) yang memberikan efektivitas yang tinggi terhadap strain yang multiresisten. Senyawa ini menunjukkan sifat skizontosida darah yang cepat, dengan waktu paruh  $\pm 2$  jam,

baik secara in-vitro maupun in-vivo, sehingga bisa digunakan untuk malaria yang berat. Selain itu artemisin mampu menurunkan transmisi malaria di daerah endemis karena artemisin bersifat gametosidal (Sukarban dan Bustomi, 1995; Tjitra, 2004; Harijanto, 2006; Felix, 2006).

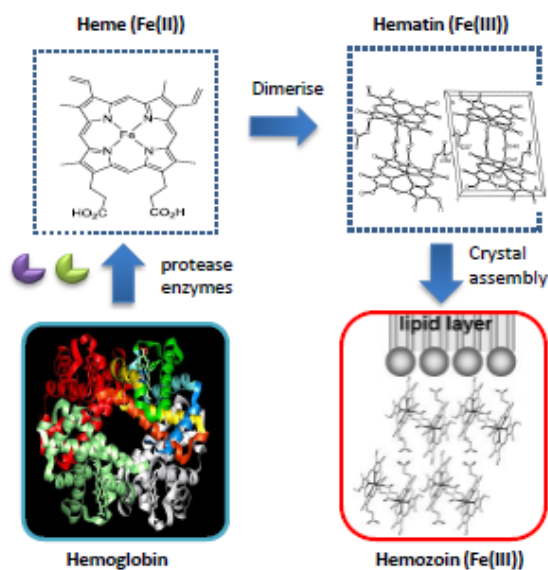
Artemisin merupakan obat yang diabsorpsi dengan baik, aman, cepat diubah menjadi bentuk metabolit yang aktif, larut dalam air, aktivitasnya luas dan sangat kuat. Kelemahan dari artemisin ini adalah memerlukan waktu pengobatan lama apabila pengobatan hanya menggunakan obat artemisin (*monotherapy*). Penggunaan artemisin direkomendasikan dalam bentuk kombinasi dengan obat lain (ACT) agar tidak terjadi rekrudesensi. Derivat artemisin ada beberapa golongan, yaitu artesunat, artemeter, dihidroartemisin, artemisinin, arteeter, asam artelinik. Obat-obat antimalaria tersebut dapat diberikan secara oral, injeksi im/iv, maupun suppositoria (Sukarban *et al.*, 1995; Tjitra, 2004; Harijanto, 2006).

Mekanisme kerja artemisin awalnya pada jembatan peroksida, obat artemisinin diketahui bekerja secara spesifik selama tahap eritrositik (gambar 3). Struktur jembatan peroksida artemisinin diputus oleh ion  $Fe^{2+}$  (ion besi II) menjadi radikal bebas yang reaktif. Radikal-radikal artemisin ini kemudian menghambat dan memodifikasi berbagai macam molekul dalam parasit yang mengakibatkan parasit tersebut mati. Sumber ion besi II intrasel adalah heme (komponen penting dalam hemoglobin), selama pertumbuhan dan penggandaannya dalam eritrosit, parasit memakan dan menghancurkan sampai 80% sel hemoglobin inang dalam vakuola makanan. Ini akan melepaskan  $Fe^{2+}$ -hem, teroksidasi menjadi  $Fe^{3+}$ -hematin, dan kemudian mengendap dalam vakuola makanan membentuk pigmen Kristal disebut hemozoin. Efek antimalaria dari artemisin disebabkan oleh masuknya molekul ini ke dalam vakuola makanan parasit dan kemudian berinteraksi dengan  $Fe^{2+}$ -hem. Interaksi menghasilkan radikal

bebas yang menghancurkan komponen vital parasit sehingga parasit mati. (Paul *et al*, 2010).



Gambar 6. Jembatan proksida yang merupakan gugus aktif (farmakofor) antimalaria senyawa artemisin (Paul *et al*, 2010)



Gambar 7. Detoksifikasi hemoglobin oleh parasit ; hemoglobin oleh enzim protease akan di ubah menjadi heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ), kemudian heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) mengalami dimerisasi menjadi hematin( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang toksik bagi parasit, selanjutnya parasit mengubah hematin menjadi hemozoin ( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang tidak toksik bagi parasit dan sebagai sumber makanan bagi parasit (Paul *et al*, 2010)

Mekanisme kerja yang baru membuktikan bahwa Artemisin bekerja melalui penghambatan enzim ATPase bergantung kalsium (PfATP6) . PfATP6 mirip dengan ATPase mamalia yang terletak dalam kompartemen intrasel terbungkus membrane yang disebut retikulum endoplasma. Pada parasit kompartemen ini tersebar luas dalam sitoplasma diluar vakuola makanan parasit. Artemisin yang terbungkus di dalam gelembung membran diangkut dari eritrosit ke dalam parasit. Sekali dalam parasit Artemisin diaktifkan oleh ion besi bebas atau proses-proses yang bergantung besi

lain dekat dengan PfATP6 dalam retikulum endoplasma. Radikal bebas yang dihasilkan artemisin mengikat dan menghambat PfATP6 secara ireversibel dan spesifik. Kemungkinan besar radikal bebas Artemisisnin memodifikasi berbagai sisi pada satu target tunggal dan juga dapat mengikat beberapa jenis protein-protein parasit lain. Fungsi ATPase pada sistim kompleks pompa ion  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  adalah mengatur kadar ion di dalam sel. Kegagalan fungsi PfATP6 mengakibatkan penurunan drastis ion kalium dalam sel yang sangat mematikan parasit (Paul *et al*, 2010).

Artesunat adalah garam suksinil natrium artemisinin yang larut baik dalam air tetapi tidak stabil dalam larutan. Sedangkan artemeter adalah metil eter artemisin yang larut dalam lemak. Artemeter segera diserap dan mencapai kadar puncak dalam 2-3 jam. Obat ini mengalami demetilasi di hati menjadi dihidroartemisinin. Waktu paruh eliminasi artemeter sekitar 4 jam, sedangkan dihidroartemisinin sekitar 10 jam. Ikatan protein plasma beragam antar spesies, pada manusia sekitar 77% terikat pada protein (Syarif, 2007).

Pemberian artemisin harus dilakukan dengan dosis awal (*loading dose*) yang lebih tinggi dari dosis berikutnya. Untuk artesunat diberikan oral 600 mg sebagai dosis awal, dilanjutkan dengan 100 mg tiap hari selama 4 hari. Untuk artemeter diberikan injeksi 160 mg sebagai *loading dose*, diikuti 80 mg per hari selama 4 hari (Sardjono dan Fitri, 2007).

## VI. KESIMPULAN

1. Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus plasmodium, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles
2. Manifestasi klinis malaria tergantung pada imunitas penderita dan tingginya transmisi infeksi malaria, sedangkan



berat ringannya infeksi dipengaruhi oleh jenis Plasmodium, daerah asal infeksi, umur, dugaan konstitusi genetik, keadaan kesehatan dan nutrisi, serta kemoprofilaksis dan pengobatan sebelumnya

3. Penggolongan obat antimalaria dapat dibedakan menurut cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium, berdasarkan struktur kimia obat, dan tempat kerja obat pada organel subseluler Plasmodium

## VII. DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K. dan Lichtman A.H., 2005. *Cellular and Molecular Immunology*. Fifth Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia
- Basuki P.S., dan Darmowandowo W., 2006. Malaria. (online). <http://www.pediatrik.com>. diakses 1 juni 2009
- BPPT, 2007. Siklus Parasit Malaria. Situs Kedai Iptek –BPPT
- David A.F, Roshenthal, Croft L.S, Brun Reto dan Nwaka Solomon, 2004, Antimalarial Drug Discovery: Efficacy Model For Compound screening, Nature review drug Discovery Volume 3 hal.509
- Dluwzewski A.R., Mitchell G.H., Fryer P.R., Griffiths S., Wilson R.J.M, and Gratzer W. B., 1992. Origin of the Parasitoporous Vacuole membrane of the malaria parasite Plasmodium falciparum, in human red blood cells, journal of the Cell Science 102: 527-532
- Chang H.H., Tanpa Tahun. Heme Detoxification in P. falciparum. The Marletta lab University of California, Berkeley. <http://www.cchem.berkeley.edu/mmargrp/research/malaria/hrp.html>. diakses Agustus, 7, 2009
- Gardiner D.L., McCarthy J.S., Trenhole K.R., 2005. Malaria in the post genomic era; Light at end of the tunnel or just another train? *Posgrad Med J*, 81: 5005-509
- Good M., 2007. Malaria Research <http://www.qimr.edu.au/research/labs/michaelg/index.html> diakses tanggal 19 Juni 2009
- Harijanto P.N., 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: PIP FKUI: 1732-1744
- Harijanto P.N., Nugroho A., Gunawan A.C., 2009, Malaria dari Molekuler ke Klinis, Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran (EGC)
- Hommel M., 2007. *Artemisinin* : natural, sintetik, atau rekombinan. <http://id.shvoong.com/medicine-and-health/comparative-medicine/1858022-artemisinin-natural-sintetik-atau-rekombinan/>. Diakses tanggal 23 September 2009.
- Martindale, 2009. The Complete Drug Reference, 36<sup>th</sup> ed. . Sweetman SC, (ed). Pharmaceutical Press, : 594-595
- Paul M.O, Victoria E. B. and Stephen A. W. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin—The Debate Continues. *Review.Molecules* 2010, 15, 1705-1721
- Rosenthal P.J., 2003. Review Antimalarial drug discovery: old and new approaches, The Journal of Experimental Biology 206:3735-3744 <http://jeb.biologist.org/cgi/reprint/206/21/3735> diakses pada 21 April 2010
- Sardjono T.W., dan Fitri L.E. 2007. Malaria, Mekanisme terjadinya Penyakit dan Pedoman Penanganannya. Malang: Lab Parasit FKUB.
- Sherman I.W. 1998. Malaria: Parasite biology, pathogenesis, and protection, Department of Biology, University of California :5,6,11.
- Sukarban S., Bustami Z.S., 1995. Farmakologi dan Terapi Ed. 4. Jakarta: Gaya Baru: 545-559.

- Syarif A., 2007. Farmakologi dan Terapi edisi ke-4. Bagian Farmakologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Gaya Baru
- Tarigan J., 2003. Kombinasi Kina Tetrasiklin pada Pengobatan Malaria Falciparum tanpa Komplikasi di Daerah Resisten Multidrug Malaria. [library.usu.ac.id/download/fk/penydidalam-jerahir.pdf](http://library.usu.ac.id/download/fk/penydidalam-jerahir.pdf). Diakses tanggal 7 September 2009. Jam 22.15.
- Wiser M.F., 2006a Cellular and Molecular of Plasmodium. (online). <http://www.tulane.edu/wiser/malaria> diakses tanggal 15 juni 2009
- Wiser M.F., 2006b. Biochemistry of Plasmodium. (online). <http://www.tulane.edu/wiser/malaria> diakses tanggal 15 juni 2009
- World Health Organization. 2011. World Malaria Report 2011. United Nations Children's Fund, World Health Organization, Geneva, Switzerland. [http://www.rollbackmalaria.org/wmr2011/pdf/WMReport\\_Ir.pdf](http://www.rollbackmalaria.org/wmr2011/pdf/WMReport_Ir.pdf)

Tabel 1. Obat Antimalaria (Martindale, 2009)

Antimalaria	Nama obat	Aktivitas
4-Aminoquinolin	Klorokuin Hidroksiklorokuin Amodiaquin	Skizontosida darah yang cepat. Beberapa beraktivitas sebagai gametosida.
8-Aminokuinolin	Primakuin Tafenokuin	Skizontosida jaringan. Juga sebagai gametosida dan beberapa beraktivitas pada tahap siklus hidup Plasmodium yang lain.
Artemisinin & turunannya (Seskueterpen lakton)	Artemether Artesunat	Skizontosida darah
Biguanida	Proguanil Klorproguanil	Skizontosida jaringan dan skizontosida darah yang beraksi lambat. Beberapa beraktivitas sebagai sporontosida. <i>Inhibitor</i> dihidrofolat reduktase.
Diaminopirimidin	Pyrimetamin	Skizontosida jaringan dan skizontosida darah yang beraksi lambat. Beberapa beraktivitas sebagai sporontosida. <i>Inhibitor</i> dihidrofolat reduktase. Biasanya digunakan dengan antimalaria lain yang <i>inhibitor</i> sintesis folat pada tempat yang berbeda (sulfonamide atau sulfon) untuk membentuk kombinasi sinergis.
Diklorobenzilidin	Lumefantrin	Skizontosida darah
Hidroksinaftokuinon	Atovakuon	Skizontosida darah. Biasanya dikombinasikan dengan Proguanil
Linkosamida	Klindamisin	Skizontosida darah. Beberapa beraktivitas sebagai skizontosida jaringan.
4-metanol kuinolin	Alkaloid kinkona Kuinin Kuininidin Meflokuin	Skizontosida darah yang cepat. Beberapa beraktivitas sebagai gametosida. Skizontosida darah
9-fenantren metanol	Halofantrin	Skizontosida darah
Sulfonamida	Sulfadoksin Sulfametopirazin	Skizontosida darah. <i>Inhibitor</i> sintesis dihidropteroat dan folat Biasanya dikombinasikan dengan Pyrimetamin
Sulfon	Dapson	Skizontosida darah. <i>Inhibitor</i> sintesis folat. Biasanya dikombinasikan dengan Pyrimetamin
Tetrasiklin	Doksisiklin Tetrasiklin	Skizontosida darah. Beberapa beraktivitas sebagai skizontosida jaringan.

Tabel 2. Target dan Komponen Aktif dari Antimalaria (Rosenthal, 2003)

Lokasi target	Jalur Mekanisme	Molekul Target	Terapi yang ada	Komponen Baru	Referensi
sitosol	metabolisme folat	Dihydrofolate reductase	Pyrimethamine, proguanil	Chlorproguanil	Nzila <i>et al.</i> ,2000 Mutabingwa <i>et al.</i> ,2001
		dihydropteroate synthase Thymidylate synthase lactate dehydrogenase	sulfadoxine, dapsone	5-flouorocorotate gossypol derivatives	Rahod <i>et al.</i> , 1992 Razakantoanina <i>et al.</i> ,2000
membran parasit	Phospholipid synthesis transport membran	choline transporter		G25 dinucleoside dimers	Wengelnek <i>et al.</i> , 2002
		unique channels			Gero <i>et al.</i> , 2000
vakuola makanan	heme polymerization	Hemozoin	quinolines	New quinolines	De <i>et al.</i> , 1998
	hemoglobin hydrolysis	Plasmeppsins		Protease inhibitors	Stock <i>et al.</i> ,2002 Francis <i>et al.</i> , 1994 Haque <i>et al.</i> , 1999
		Falcipains		Protease inhibitors	Rosenthal, 2001b; Shenai <i>et al.</i> , 2003
	Pembentukan radikal bebas	unkown	artemisin	New peroxides	Vennesstrom <i>et al.</i> ,2000; Borsnik <i>et al.</i> ,2002
mitokondria	transport elektron	Cyt. Oxidoreductase	C atovaquone		
apikoplas	Protein synthesis	Apikoplast ribosom		antibiotics	
	DNA synthesis	DNA gyrase		qinolones	
	Transkripsi Tipe II fatty acid bosynthesis	RNA polymerase FabH	Rifampin		Thiolactomycin Waller <i>et al.</i> , 1998
	Isoprenoid synthesis	FabI DOXP reductoisomerase		Triclosan Fosmidomycin	Surolia and surolia,2001 Jomaa <i>et al.</i> ,1999
Protein famesylation	Farnesyl transferase			Peptidomimeics Onkanda <i>et al.</i> ,2001 Chacrabarti	