

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

2.1.1 Etiologi

Di Indonesia, ditemukan 5 spesies parasit malaria yang menginfeksi manusia yaitu *P. falcifarum*, *P.vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P.knowlesi*. Spesies yang paling banyak ditemukan ialah *P.falcifarum* dan *P. vivax* (Ahmadi, 2008) Masing-masing spesies mempunyai sifat berbeda yang dipengaruhi beberapa faktor, seperti iklim, penyebaran geografis, dan tempat perindukannya (Depkes RI, 2008). Dari lima spesies malaria, spesies yang dianggap paling berbahaya adalah *P. falciparum* karena paling mematikan dibanding ketiga jenis lainnya yang umumnya kurang berbahaya dan tidak mengancam hidup (Hasibuan, 2010). *Plasmodium falciparum* layak mendapatkan perhatian lebih karena variasi dan keparahan dari sindrom penyakit yang disebabkan (Miller *et al*, 2001).

Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung *Plasmodium*. Genus *Anopheles* ditemukan terdapat 400 spesies, 80 spesies diantaranya terbukti sebagai vektor malaria, dan 22 diantaranya ditemukan di Indonesia (Ahmadi, 2008). Di Indonesia, insiden dan prevalensi malaria yang tinggi mayoritas disebabkan infeksi *P. falciparum* dan *P. vivax* (Karyana *et al*, 2008).

2.1.2 Patofisiologi

Penularan malaria bermula pada gigitan nyamuk Anopheles yang air liurnya mengandung *sporozoit* Plasmodium ketika menghisap darah manusia. Pada proses tersebut terjadi perpindahan *sporozoit* Plasmodium ke jaringan kapiler darah pada manusia. Kemudian dalam beberapa jam berikutnya parasit akan berpindah ke hati yang selanjutnya mengalami siklus dan replikasi sebelum dilepaskan kembali kedalam darah. Pada saat *sporozoit* masuk kedalam hati *sporozoit* akan memperbanyak diri kemudian masuk kedalam aliran darah dalam bentuk *merozoit*. *Merozoit* akan masuk kedalam eritrosit dimana sel darah yang terinfeksi di fagosit oleh limpa. Fagositosis sel darah terinfeksi yang dilakukan oleh limpa berguna untuk mengurangi infeksi namun juga berperan dalam terjadinya anemia dan defisiensi asam folat. (Islamuddin, 2010).

Masa inkubasi dimulai dari terjadinya gigitan nyamuk sampai munculnya gejala, biasanya muncul dalam rentang waktu 7 sampai 30 hari. Gejala yang umumnya terjadi antara lain: demam, sakit kepala, mual, muntah dan mialgia. Bersamaan dengan terjadinya siklus parasitemia didalam darah penderita akan sering mengalami gejala setiap 2 atau 3 hari sekali, tergantung pada jenis Plasmodium yang menginfeksi. Gejala malaria terutama disebabkan oleh terserangnya eritrosit serta respon inflamasi oleh tubuh. Infeksi malaria menyebabkan terjadinya sintesis immunoglobulin, bahkan pada *P. falciparum* membentuk immunoglobulin kompleks dan meningkatnya produksi tumor nekrosis faktor. *Plasmodium falciparum* menyebabkan sitoadheren eritrosit pada dinding vaskuler yang kemudian mencetuskan terjadinya sequestran sel terinfeksi pada jaringan pembuluh darah perifer yang pada akhirnya merusak organ akibat perdarahan maupun infark (Islamuddin, 2010).

2.1.3 Epidemiologi

Secara alamiah, penularan malaria terjadi karena adanya interaksi antara agent (parasit *Plasmodium spp*), *host definitive* (nyamuk *Anopheles spp*) dan *host intermediate* (manusia). Komponen epidemiologi malaria terdiri dari (1) *Agent* malaria adalah parasit *Plasmodium spp*, (2). Hospes malaria, ada dua jenis yaitu manusia sebagai *host intermediate* atau sementara karena tidak terjadi pembiakan seksual dan nyamuk sebagai *host definitive* atau tetap karena terjadi pembiakan seksual dan (3). lingkungan yaitu yang berpengaruh terhadap kehidupan manusia dan nyamuk vektor malaria (Soedarto, 1992)

Penularan malaria tergantung dari keberadaan dan fluktuasi populasi vektor penular yaitu nyamuk *Anopheles spp*, yang dipengaruhi oleh intensitas curah hujan, sumber parasit *Plasmodium spp*. atau penderita serta adanya kerentanan dari hospes. (Russel, 1983) Sumber parasit *Plasmodium spp*. adalah hospes yang menjadi penderita positif malaria. Namun di daerah endemis malaria tinggi, seringkali gejala klinis pada penderita tidak muncul (tidak ada gejala klinis) meskipun parasit terus hidup di dalam tubuhnya. Ini disebabkan adanya perubahan tingkat resistensi manusia terhadap parasit malaria sebagai akibat tingginya frekuensi kontak dengan parasit, bahkan di beberapa Negara terjadinya kekebalan ada yang diturunkan melalui mutasi genetik (Chwatt, 1980). Keadaan ini akan mengakibatkan penderita *carrier* (pembawa penyakit) atau penderita malaria tanpa gejala klinis (*asymptomatic*), setiap saat bisa menularkan parasit kepada orang lain, sehingga kasus baru bahkan kejadian luar biasa (KLB) malaria bisa terjadi pada waktu yang tidak terduga. (Depkes RI, 1998).

Kejadian luar biasa (KLB) ditandai dengan peningkatan kasus yang disebabkan adanya peningkatan populasi vektor sehingga transmisi malaria

meningkat dan jumlah kesakitan malaria juga meningkat. Sebelum peningkatan populasi vektor, selalu didahului perubahan lingkungan yang berkaitan dengan tempat perindukan potensial seperti luas perairan, flora serta karakteristik lingkungan yang mengakibatkan meningkatnya kepadatan larva. Untuk mencegah KLB malaria, maka peningkatan vektor perlu diketahui melalui pengamatan yang terus menerus (surveilans) (Depkes RI, 1998).

2.2 Pengobatan Malaria

Pengobatan malaria, umumnya mengacu pada rekomendasi *World Health Organization* (WHO). Di Indonesia, saat ini selain tersedia obat antimalaria standar (klorokuin, kina, primakuin dan sulfadoksin-pirimetamin) juga tersedia obat antimalaria golongan artemisin. Sementara menurut Depkes (2007), obat antimalaria dapat dibagi berdasarkan cara kerja selektifnya pada fase yang berbeda dari siklus hidup parasit. Obat yang bekerja terhadap merozoit di eritrosit (fase eritrosit) sehingga tidak terbentuk skizon baru dan tidak terjadi penghancuran eritrosit disebut skizontosida darah (artemisinin, klorokuin, kuinin dan meflokuin). Obat yang bekerja pada parasit stadium pre-eritrositer (skizon yang baru memasuki jaringan hati) sehingga dapat mencegah parasit menyerang eritrosit disebut skizontosida jaringan (pirimetamin dan primakuin). Obat yang dapat membunuh gametosit yang berada dalam eritrosit sehingga transmisi ke nyamuk dihambat disebut gametosida (artemisinin, klorokuin, kina dan primakuin). Obat yang dapat menghambat perkembangan gametosit lebih lanjut di tubuh nyamuk yang menghisap darah manusia sehingga rantai penularan putus disebut sporontosida (primakuin dan proguanil).

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologi serta memutuskan rantai penularan (Depkes RI, 2008).

Beberapa jenis obat antimalaria yang sudah digunakan di Indonesia di antaranya adalah:

a. **Kina**

Kina merupakan obat antimalaria kelompok alkaloid kinkona yang bersifat skizontosida darah untuk semua jenis Plasmodium manusia dan gametosida *P. vivax* dan *P. malariae*. Obat ini merupakan obat antimalaria alternatif untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi yang resisten terhadap klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin (*multidrug*) (Zein, 2005; Gunawan 2009).

b. **Klorokuin**

Klorokuin merupakan obat antimalaria kelompok 4-aminokuinolin yang bersifat skizontosida darah untuk semua jenis Plasmodium pada manusia sehingga dipakai sebagai obat malaria klinis dengan menekan gejala klinis. Obat ini juga bersifat gametosidal (melawan bentuk gamet) immature (muda) pada *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. falciparum* (stadium 1-3). Obat ini tidak efektif terhadap bentuk intrahepatik, digunakan bersama primakuin dalam pengobatan radikal pada *P. vivax* dan *P. ovale*. Penggunaan klorokuin sebagai pilihan pertama mulai terbatas karena berkembangnya resistensi klorokuin dari *P. falciparum* dan *P. vivax* (Depkes, 2008).

c. **Sulfadoksin-pirimetamin**

Menurut Zein (2005), Sulfadoksin-pirimetamin adalah obat antimalaria

kombinasi antara golongan sulfonamide/ sulfon dengan diaminopirimidine yang bersifat skizontosida jaringan, skizontosida darah dan sporontosidal. Obat ini sangat praktis karena dapat diberi dalam dosis tunggal namun obat ini memiliki kelemahan karena mudah mengalami resistensi. Oleh karena itu kombinasi obat ini digunakan secara selektif untuk pengobatan radikal malaria falsiparum di daerah yang resisten terhadap klorokuin.

d. **Primakuin**

Menurut Depkes RI (2008), Primakuin merupakan obat antimalaria kelompok senyawa 8-aminokuinolin yang sangat efektif melawan gametosit seluruh spesies Plasmodium. Obat ini juga aktif terhadap skizon darah *P. falciparum* dan *P. vivax* tetapi dalam dosis tinggi sehingga harus berhati-hati, efektif terhadap skizon jaringan *P. falciparum* dan *P. vivax*

e. **Derivat-Artemisinin**

Menurut Depkes RI (2008), derivat artemisinin merupakan kelompok obat antimalaria baru yang penggunaannya terbatas pada daerah-daerah yang resistensi klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin.

f. **Pengobatan Malaria dengan Obat Kombinasi Artemisinin**

Menurut WHO (2010), konsep pengobatan menggunakan kombinasi dari dua atau lebih obat antimalaria dapat mencegah berkembangnya resistensi dari masing-masing obat kombinasi dimaksud. Pengobatan kombinasi merupakan penggunaan dua atau lebih obat antimalaria skizontosidal darah secara simultan dimana masing-masing obat mempunyai cara kerja yang independen dan mempunyai target biokimia yang berbeda pada parasit. Tujuan penggunaan obat antimalaria kombinasi untuk meningkatkan efikasi dari masing-masing obat antimalaria tersebut, meningkatkan angka kesembuhan,

mempercepat respon pengobatan serta mencegah atau memperlambat timbulnya resistensi terhadap obat tunggal.

Menurut WHO (2010), *Artemisinin combination therapy* (ACT) yang direkomendasikan WHO saat ini antara lain :

1. Artemeter + lumenfantrin (20 mg artemeter dan 120 mg lumenfantrin/ Coartem®)
2. Artesunat + amodiakuin (50 mg artesunat dan 150 mg amodiakuin dalam tablet terpisah/ Artesdiaquine®, Arsuamoon®)
3. Artesunat + meflokuin (50 mg artesunat dan 250 mg basa meflokuin dalam tablet terpisah)
4. Artesunat + sulfadoksin-pirimetamin (50 mg artesunat dan 500 mg sulfadoksin serta 25 mg pirimetamin dalam tablet terpisah/ Artescope®)
5. Dihidroartemisinin + piperakuin (40 mg dihidroartemisinin dan 320 mg piperakuin dalam bentuk fixed dose combination)
6. Artesunat + pironaridin
7. Artesunat + klorproguanil-dapson (Lapdap plus®)
8. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim (Artecom®)
9. Dihidroartemisinin + piperakuin + trimetoprim + primakuin (CV8)
10. Dihidroartemisinin + naftokuin

Sementara Depkes RI, mulai merekomendasikan penggunaan ACT sebagai pengganti klorokuin untuk pengobatan malaria falciparum sejak tahun 2004, sedangkan untuk pengobatan malaria vivaks baru direkomendasikan untuk dilaksanakan pada tahun 2009.

Menurut Depkes RI (2008), obat yang digunakan saat ini untuk pengobatan malaria di Indonesia diantaranya adalah :

1. **Amodiakuin:** Amodiakuin merupakan obat antimalaria kelompok 4-aminokuinolin yang mempunyai struktur dan aktivitas yang sama dengan klorokuin. Obat ini mempunyai efek antipiretik dan anti inflamasi. Dosis obat untuk pengobatan malaria falsiparum sama dengan dosis klorokuin
2. **Derivat Artemisinin (qinghousu):** Menurut Gunawan (2009), Artemisinin merupakan obat antimalaria kelompok seskuiterpen lakton. Artemisinin dan derivatnya merupakan skizontosida darah yang sangat poten terhadap semua spesies Plasmodium, onset kerja sangat cepat dan dapat mematikan bentuk aseksual Plasmodium pada semua stadium dari bentuk ring muda sampai skizon. Artemisinin juga bersifat gametosida terhadap *P. falciparum* termasuk stadium 4 gametosit yang biasanya hanya sensitif terhadap primaquine. Derivat artemisinin bekerja dengan menghambat enzim yang berperan dalam masuknya kalsium ke dalam membran parasit yaitu enzim adenosin trifosfatase (PfATPase 6). Mekanisme kerja lain diduga melalui intervensi terhadap fungsi pelikel mitokondria, menghambat masuknya nutrisi ke dalam vakuola makanan parasit sehingga terjadi defisiensi asam amino disertai pembentukan vakuola autofagik yang berlanjut dengan kematian parasit karena kehilangan sitoplasma. Beberapa jenis derivat Artemisinin tersebut antara lain:
 - **Artemisinin:** Artemisinin bersifat insoluble (larut dalam air) dengan kadar puncak dalam plasma tercapai dalam 1-3 jam setelah pemberian per oral dan 11 jam setelah pemberian per rektal. Waktu paruh

eliminasi sekitar 1 jam. Efek samping yang pernah dilaporkan antara lain gangguan pencernaan dan reaksi hipersensitivitas tipe I.

- **Artesunat:** Artesunat merupakan bentuk garam sodium dari hemisuksinat ester artemisinin yang larut dalam air. Kadar puncak metabolit aktif dihidroartemisinin dalam plasma tercapai dalam 1,5 jam per oral, pada pemberian per rektal 2 jam dan injeksi 0,5 jam. Waktu paruh eliminasi sangat cepat sekitar 45 menit. Keunggulan artesunat adalah onset of action yang cepat, efektivitas tinggi, toksisitas rendah, larut dalam air.
- **Artemeter:** Artemeter adalah bentuk metil eter dihidroartemisinin yang larut dalam lemak. Kadar puncak metabolit aktif dihidroartemisinin dalam plasma tercapai 2-3 jam setelah pemberian per oral, sedangkan pemberian intramuskular kadar puncak plasma biasanya 6 jam namun absorpsinya sering pelan dan tidak menentu sehingga kadar puncak baru tercapai setelah 18 jam atau lebih. Artemeter 95% terikat pada protein plasma dan waktu paruh eliminasi sekitar 1 jam, namun pada injeksi intramuskular dapat lebih lama karena absorpsinya yang berkelanjutan.
- **Dihidroartemisinin:** Dihidroartemisinin adalah bentuk metabolit aktif utama dari semua derivat artemisinin, namun dapat diberikan secara oral atau rektal dalam bentuk dihidroartemisinin sendiri. Dihidroartemisinin relatif tidak larut dalam air. Kadar puncak plasma pada pemberian per oral 2,5 jam dan pada pemberian per rektal 4 jam, 55% terikat pada protein plasma dan waktu paruh eliminasi 45 menit.

- **Artemotil:** pada awalnya dikenal dengan nama arteeter, yaitu bentuk etil eter dari artemisinin, tidak larut dalam air dan hanya dapat diberikan secara injeksi intramuskular. Absorpsi artemotil lambat dan tidak menentu. Waktu paruh eliminasi sekitar 25-72 jam.
 - **Asam artelinat:** Obat ini tersedia dalam bentuk larutan yang lebih stabil dari pada artesunat untuk pemberian parenteral (intravena), namun saat ini masih dalam taraf penelitian.
3. **Piperakuin:** Piperakuin merupakan skizontosida darah untuk *P. falciparum*. Tersedia dalam bentuk tablet untuk pemberian per oral. Untuk meningkatkan efikasi piperakuin saat ini dikombinasikan dengan dihidroartemisinin dan trimetoprim dalam bentuk *fixed dose combination* piperakuin 320 mg dan dihidroartemisinin 40 mg.
 4. **Terasiklin:** Tetrasiklin adalah antibiotik yang bersifat skizontosida darah untuk semua spesies Plasmodium dan skizontosida jaringan untuk *P. falciparum*. Obat ini harus dikombinasikan dengan obat antimalaria lain yang bekerja cepat dan menghasilkan efek potensiasi, misalnya kina. Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada ibu hamil, ibu menyusui dan anak di bawah 8 tahun karena dapat menyebabkan perubahan warna gigi dan gangguan pertumbuhan gigi dan tulang.
 5. **Doksisiklin:** Doksisiklin adalah derivat tetrasiklin. Kelebihannya dari tetrasiklin adalah masa paruh yang lebih panjang, absorpsi yang lebih baik, lebih aman pada pasien dengan insufisiensi ginjal, dapat diberikan per oral maupun injeksi intravena.

2.3 Resistensi Parasit terhadap Obat Malaria.

Resistensi obat adalah salah satu hambatan terbesar dalam usaha menurunkan jumlah kasus malaria. Kasus resistensi telah menjadi hal yang biasa terjadi pada pengobatan malaria. Padahal sebelumnya diketahui bahwa pada beberapa tahun terakhir kasus malaria sudah menurun jumlahnya lebih dari setengah di 40% negara-negara endemik malaria (WHO, 2011). Sampai saat ini, tiga dari lima spesies penyebab malaria yaitu, *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. malariae* diketahui sudah mengalami resistensi terhadap obat. Resistensi obat dipersulit dengan adanya resisten silang yang terjadi diantara obat dengan mekanisme kerja yang sama (WHO, 2010).

Pada Januari 2006, *WHO Guidelines for The Treatment of Malaria* menyatakan bahwa monoterapi artemisinin sudah tidak lagi direkomendasikan. Hal ini disebabkan karena penemuan kasus resistensi terhadap monoterapi artemisinin di perbatasan antara Kamboja dan Thailand, Kamboja bagian barat, Myanmar selatan perbatasan Cina-Myanmar, dan di Vietnam selatan. Saat ini tercatat bahwa kasus resistensi tidak terbatas hanya pada monoterapi artemisinin tetapi juga terjadi pada ACT. Kegagalan pengobatan menggunakan kombinasi artesunate-amodiaquine ditemukan dalam 4 studi di Indonesia (WHO, 2010).

Mekanisme terjadinya resistensi obat belum diketahui dengan pasti tetapi diduga bahwa resistensi terjadi karena mutasi gen, mutasi ini terjadi karena tekanan obat atau penggunaan obat dalam dosis subkuratif. Menurut Clyde & Cowman dalam Tarigan (2003) klorokuin bekerja dengan mengikat cincin feriprotopfirin IX suatu hematin yang merupakan hasil metabolisme hemoglobin didalam parasit. Ikatan feriprotopfirin IX-klorokuin ini bersifat melisiskan membran parasit sehingga parasit mati, Resistensi parasit terhadap klorokuin

terjadi karena (1) Tempat ikatan klorokuin pada eritrosit berkurang sehingga parasit dalam eritrosit tidak dapat dibunuh. (2) Mutasi terjadi multigen sehingga resistensi cepat terjadi.

Klorokuin adalah obat antimalaria pada pertengahan kedua abad 20an, tetapi peningkatan kecepatan resistensinya menimbulkan perubahan pengobatan lini pertama di Tanzania dengan obat kombinasi sulfadoxin-pirimetamin pada 2001, tetapi resistensi pada sulfadoxin—pirimetamin juga cepat terjadi dan kegagalan terapi terjadi di Muheza, Tanzania, sehingga pada tahun 2006 di Tanzania artemisinin kombinasi digunakan sebagai obat lini pertama (Khatib *et al*, 2013).

Pirimetamin bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolatreduktase sehingga parasit tidak mampu membuat asam tetrahidrofolat akibatnya parasite tidak mampu melanjutkan siklus hidupnya yang akhirnya akan difagosit. Sulfadoksin bekerja dengan mengadakan kompetisi dengan PABA (*para aminobenzoic acid*) dalam memperebutkan enzim dihidrofolatsintase sehingga pembentukan asam dihidrofolate terganggu dan asam folat yang diperlukan parasit tidak terbentuk. Resistensi pada obat pirimetamin dan sulfadoksin disebabkan karena mutasi gen sehingga parasit mampu menggunakan jalur metabolisme lain yang dapat terhindar dari pengaruh obat. Pada umumnya bila terjadi resistensi terhadap suatu obat malaria akan diikuti dengan resistensi obat malaria lainnya (Alker *et al*, 2005)

Resistensi Sulfadoksin –Pirimetamin dihubungkan dengan mutasi pada gen dihidrofolatreduktase (*pfdhfr*) dan dihidropteronsintase (*pfdhps*). Pirimetamin selektif inhibitor kompetitif pada enzim dihidrofolate reduktase, sedangkan obat Sulfadoksin menghambat pembentukan dihidropteronsintase pada awal pembentukan folate. Beberapa mutasi titik yang berhubungan dengan

kejadian resistensi obat antifolate terjadi mutasi yang berlipat (*triple pfdhfr*151, R59, N108, dan *double pfdhps* G437, E540) Hal ini diyakini sebagai penyebab kegagalan terapi obat Sulfadoksin –Pirimetamin (Kublin *et al*, 2002).

Atovaquone-proguanil adalah obat antimalaria yang relatif baru yang bekerja dengan menghambat transport elektron mitokondria. Mutasi titik pada gen *pfcytb* dikodon 268 sebagai penyebab resistensi pada kombinasi obat ini. Kegagalan pengobatan dengan obat kombinasi Atovaquone-proguanil pada *traveller* dihubungkan dengan mutasi pada gen *pfcytb* dikodon 268 yang disebut sebagai T802A dan A803C. Adanya mutasi gen *pfcytb* ini di Luanda, Angola maka obat ini direkomendasikan sebagai profilaksis pada *traveller* (Wichman *et al*, 2004).

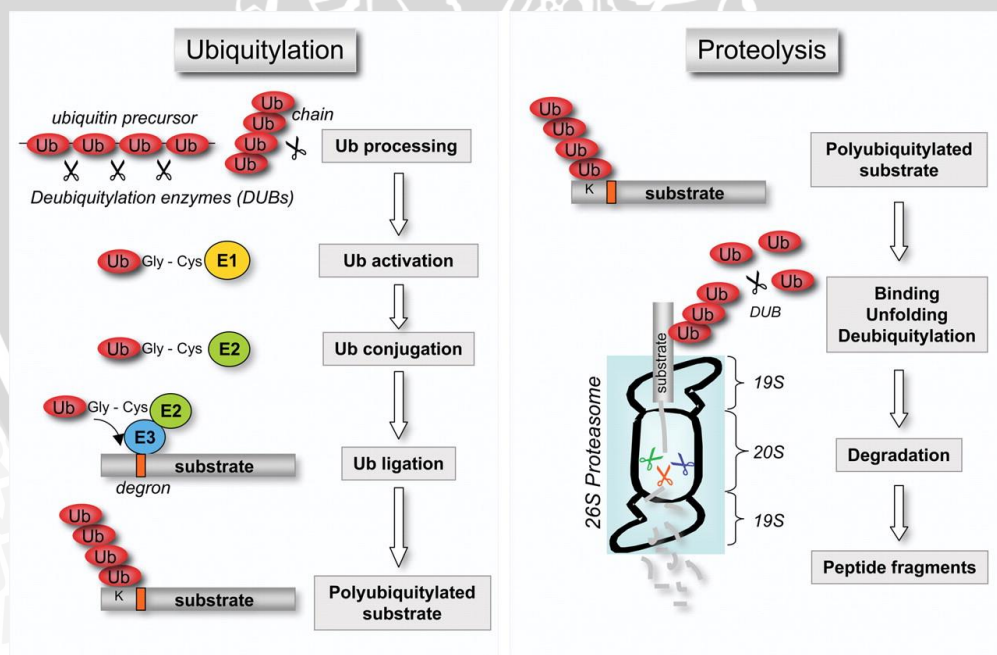
Obat antimalaria artemisinin berinteraksi dan efektif menghambat *PfATPase6*. Hasil studi secara *in vivo* menunjukkan bahwa *Plasmodium falciparum* hambatannya meningkat (IC50) pada artemisinin dan menunjukkan mutasi titik yang spesifik pada kodon S769N pada lokus ATPase, dan dijelaskan juga bahwa mutasi ATPase 6A623E dan E431K dihubungkan juga dengan penurunan kepekaan *P. falciparum* pada artemisinin. Hasil ini merupakan keadaan yang membahayakan akan terjadinya resistensi artemisinin yang meluas (Mugittu *et al*, 2006).

2.4 Ubiquitin dan Jalur Proteolitik Proteasom

Sistem Ubiquitin/proteasom (UPS) merupakan jalur utama pada sitosol dan nuklear eukariot yang menyediakan degradasi selektif dari protein seluler. Sistem Ubiquitin/proteasom (UPS) berperan dalam regulasi siklus sel, transkripsi, respon imun, dan kontrol kualitas produksi protein *de novo*. Proses konjugasi Ubiquitin ke

suatu substrat disebut ubiquitylation (Piwko, 2007). Sistem *Ubiquitin*/proteasom (UPS) bertanggung jawab terhadap kualitas protein, proliferasi sel, kematian sel, dan signal transduksi (Kreidenweiss *et al*, 2008). Jalur UPS memiliki peran penting dalam degradasi pada banyak regulasi protein pada sel yang cepat membelah, pertumbuhan yang singkat signaling dan transkripsi sel yang cepat (Delcros, *et al*, 2003).

Pada *P. falciparum* UPS memiliki peran penting dalam mengontrol kualitas protein. Hal tersebut karena : i) fase eritrosit parasit memiliki kecepatan replikasi yang tinggi, ii) protein *Plasmodium sp.* memiliki ukuran yang besar, iii) Regio dengan kompleksitas rendah adalah *abundant* di antara dan di dalam domain globular, dan iv) protein mengalami stres karena peningkatan temperatur tubuh penderita (demam) (Kreindenweiss, 2008).



Gambar 2.1 Sistem Ubiquitinasi dan Proteolisis pada *Plasmodium*

Sumber: Dantuma, Nico P., *Stressing the Ubiquitin/Proteasome System*.

<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/> [diakses pada 5 November 2015]

2.5 Proteasom

Proteasom merupakan intrasellular non-lisosomal *multicatalytic complex*, yang mendegradasi protein dengan ditandai oleh rantai poliubiquitin. Proteasom juga merupakan makromolekul yang berkaitan dengan aktivitas protolitik. Proteasom terdiri dari lebih dari 33 subunit (Sus), yang membentuk proteolitik barel seperti 20S yang merupakan core partikel (CP), dibatasi oleh dua 19S partikel regulator (RPs). CP dapat diasosiasikan dengan satu atau dua 19S RPs. RP mengenali protein terubiquitinasi, membantu deubiquitinasi, dan membuka substrat yang kemudian ditranslokasikan ke dalam CP (Aminake *et al*, 2012). Pada sebuah gen kloning dari plasmodium falciparim menunjukkan bahwa gen yang merupakan turunan dari 20S Proteasom β subunit dalam perbandingan urutan DNA genom gen dengan urutan cDNA mengungkapkan 156-bp intron 85 bp hilir dari kodon start. Urutan nukleotida gen berisi satu kerangka encoding 265 asam amino dengan masa molekul 30,9 kDa (Gao De-Li *et al*, 2000).

2.6 *Plasmodium berghei*

2.6.1 Pengertian

Plasmodium berghei merupakan salah satu dari spesies *Plasmodium* yang menginfeksi rodensia (Thomas 1983). Penelitian berbagai aspek imunologis malaria banyak menggunakan *P. berghei* dan mencit sebagai induk semangnya, karena *P. berghei* mempunyai siklus hidup maupun morfologi sama seperti *Plasmodium* yang menginfeksi manusia.

2.6.2 Klasifikasi *Plasmodium berghei*

Levine (1988) mengemukakan bahwa klasifikasi *P. berghei* adalah sebagai berikut:

- Kingdom : Animalia
- Filum : Protozoa
- Subfilum : Apicomplexa
- Kelas : Sporozoa
- Subkelas : Coccidiasina
- Ordo : Eucoccidiorida
- Subordo : Haemospororina
- Famili : Plasmodiidae
- Genus : Plasmodium
- Spesies : *Plasmodium berghei*

2.6.3 Siklus Hidup *Plasmodium berghei*

Sporozoit dapat ditemukan di dalam hepatosit sejak beberapa menit sampai beberapa jam setelah diinokulasikan. Di dalam hepatosit, sporozoit akan berkembang selama 47 – 52 jam dan sporozoit tersebut akan melewati beberapa fase yaitu dari mulai fase trofozoit sampai dengan fase schizon matang. Lalu setelah hepatosit ruptur, merozoit akan keluar dan dilepaskan ke sirkulasi darah. Di dalam darah merozoit akan menginvasi sel darah merah. Tapi pada *Plasmodium berghei* tidak dijumpai stadium hipnozoit sebab pada hewan pengerat terdapat respon imun yang dapat melawan stadium hipnozoit (Jerry, 2006).

Setelah menginvasi sel darah merah, merozoit akan membentuk cincin dalam 16 jam menjadi tropozoit tua, kemudian memasuki tahapan pembelahan aseksual selama 6 – 8 jam. Pada pembelahan aseksual ini tropozoit akan berkembang menjadi schizont dan ketika schizont menjadi matang, schizont akan melakukan pembelahan untuk menghasilkan merozoit. Pada eritosit tua, schizont ini mengandung 8-12 merozoit sedangkan pada retikulosit berjumlah 16-18

merozoit. Merozoit yang dikeluarkan setelah rupturnya sel darah merah akan mengulang siklus aseksual, tapi ada juga yang akan memasuki siklus seksual untuk membentuk gametosit. Merozoit yang mengikuti siklus seksual sebanyak 5 – 25 %. Mekanisme pergantian fase aseksual menjadi fase seksual baik pada *P. berghei* atau *P. falciparum* dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Gametosit berbentuk bulat besar dan memenuhi sel darah merahmatang. Setelah matang mikrogametosit dan makrogametositnya dibedakan berdasarkan densitas ribosom. Gametosit merupakan bentuk yang infeksius bagi nyamuk *Anopheles* dan hanya bentuk ini yang dapat melanjutkan fase sporogoni (Jerry, 2006)

2.6.4 *Plasmodium berghei* sebagai Model untuk Riset Malaria

Sejak tahun 1978, studi tentang parasit malaria sangat meningkat terutama studi pada *P. falcifarum*. Peningkatan studi ini disusul dengan penelitian terhadap penyakit malaria pada manusia. *Plasmodium berghei* memiliki galur atau susunan kromosom yang berdekatan dengan *P. falciparum* sehingga dapat dipergunakan sebagai parasit hewan coba yang dianalogkan dengan infeksi *P. falciparum* pada manusia. (Suprpti, 2007)