

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Malaria

##### 2.1.1 Etiologi

Di Indonesia, ditemukan 5 spesies parasit malaria yang menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falcifarum* (*P. falcifarum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) (Depkes RI, 2008), dan *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) (Sulistyaningsih *et al*, 2010). *P. knowlesi* adalah sebuah spesies Plasmodium alami kera di Asia Tenggara. Spesies kelima *P. knowlesi*, adalah sebuah spesies Plasmodium alami di Asia Tenggara yang ditemukan pertama kali pada kera berekor panjang dan ternyata juga bisa menjadi patogen untuk manusia. (McCutchan *et al*, 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 keempat jenis lainnya yang umumnya kurang berbahaya dan tidak mengancam hidup (Hasibuan, 2010).

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* yang menyebabkan malaria tertian maligna (tropika). *Plasmodium vivax* paling banyak dijumpai di

Asia Tenggara termasuk di Indonesia. *Plasmodium malariae* menyebabkan infeksi malaria, yang bersifat laten dan bisa bertahan sampai puluhan tahun. *Plasmodium 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 (Harijanto, 2006). *Plasmodium falciparum* layak mendapatkan perhatian lebih karena variasi dan keparahan dari sindrom penyakit yang disebabkan (Ahmadi, 2008).

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 Siklus Hidup *Plasmodium*

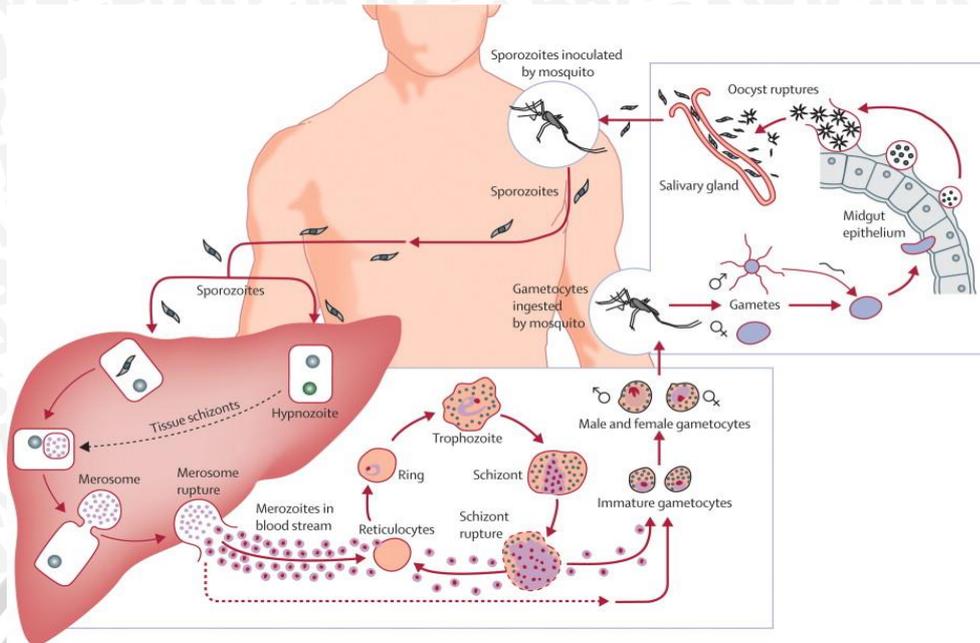
Siklus hidup *Plasmodium* spp. dapat dibagi menjadi dua, aseksual dan seksual. Fase aseksual terjadi di dalam tubuh manusia dan fase seksual terjadi di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Fase aseksual dibagi menjadi dua, fase pre-eritrosit dan fase eritrosit (Brooks *et al*, 2004).

Semua *Plasmodium* spp. ditransmisikan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Pada saat nyamuk menggigit manusia, sporozoit yang berada di dalam kelenjar ludah masuk melalui pembuluh darah. Sporozoit beredar dalam darah dalam waktu yang singkat kemudian menginvasi hepatosit. Parasit berkembang menjadi skizon exoeritrositik di dalam hepar antara 7-10 hari. Setelah hepatosit ruptur maka skizon akan lepas ke peredaran darah dan ribuan merozoit akan menginvasi eritrosit. Pada *P. vivax* dan *P. ovale*, beberapa parasit akan dorman

di dalam hepar membantuk hipnozoit dan akan keluar sewaktu-waktu menyebabkan terjadinya relaps, sedangkan, *P. falciparum* dan *P. malariae* tidak memiliki fase hipnozoit atau fase dorman (Gillespie dan Pearson, 2001).

Fase eritrosit dimulai ketika merozoit mulai menginvasi eritrosit. Sebuah skizon exoeritrositik mengandung 10000 – 30000 merozoit yang dapat dilepaskan dan menginvasi eritrosit. Ketika fase ini, merozoit berkembang di dalam eritrosit dan berkembang menjadi *ring form* sampai menjadi trophozoit matur yang diikuti dengan skizogoni untuk membentuk skizon. Tiap-tiap eritrosit yang terinfeksi mengandung 24-32 merozoit. Apabila eritrosit tersebut ruptur, maka merozoit akan lepas dan menginvasi eritrosit lainnya (Gillespie dan Pearson, 2001).

Subpopulasi dari parasit akan berkembang menjadi gametosit yang akan menginfeksi nyamuk yang menggigit dan memulai fase seksual di dalam tubuhnya. Setelah masuk, gametosit akan berkembang menjadi bentuk jantan dan betina (mikrogamet dan makrogamet). Kedua gamet tersebut bersatu dan membentuk zigot. Zigot yang membesar akan masuk ke dalam *midgut* dan berubah menjadi *oocyst*. Perkembangan parasit akan terus terjadi sampai *oocyst* mengandung ribuan sporozoit. Pecahnya *oocyst* akan melepaskan sporozoit tersebut ke kelenjar ludah dan akan masuk ke dalam tubuh manusia lagi apabila terkena gigitan nyamuk yang terinfeksi (Gillespie dan Pearson, 2001).



**Gambar 2.1** Siklus Hidup *Plasmodium* spp. (Mueller et al., 2009).

### 2.1.3 Patofisiologi

Infeksi malaria dapat memberikan spektrum manifestasi klinis mulai dari asimtomatis sampai penyakit fulminan yang berakibat kematian. Pola klinis malaria banyak ditentukan oleh spesies parasit yang menginfeksi, usia penderita, status imun penderita, dan derajat endemisitas malaria di daerah tersebut. Pada infeksi malaria, khususnya yang disebabkan oleh *P. falciparum*, terjadi perubahan patologik yang dimungkinkan berhubungan dengan gangguan aliran darah sebagai akibat melekatnya eritrosit berparasit pada endotelium kapiler. Peran mediator humoral dimungkinkan dapat menyebabkan demam dan peradangan. Skizogoni eksoeritrositik menyebabkan reaksi leukosit dan fagosit, sedangkan sporozoit dan gametozit tidak menimbulkan perubahan patofisiologi. Patofisiologi malaria adalah multi faktorial dan mungkin berhubungan dengan penghancuran eritrosit sehingga terjadi anemia, anoksia jaringan, hingga hemolisis intravaskuler; adanya mediator endotoksin-makrofag sehingga memicu pelepasan mediator proinflamasi dan menyebabkan perubahan patologis; dan

sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi sehingga memengaruhi afinitas eritrosit terhadap endotelium kapiler darah dalam organ dalam (Ahmadi, 2008).

Infeksi malaria dapat memberikan manifestasi klinis yang berbeda pada daerah dengan endemisitas malaria yang tinggi dan rendah. Pada daerah dengan endemisitas malaria yang tinggi dan stabil setiap tahunnya seperti Afrika, anak-anak daerah setempat dapat terpapar malaria sejak dari lahir. Manifestasi klinis yang umum timbul pada kasus malaria *non-severe* dapat berupa demam yang tidak spesifik. Demam jarang sesuai dengan deskripsi klasik yang terdiri dari siklus demam dengan fase pana tinggi, fase penurunan, dan diikuti menggigil sehingga sulit dibedakan dengan penyakit infeksi anak yang lain. Keadaan anak dapat bervariasi tergantung temperatur tubuhnya. Gejala penyerta yang ada dapat berupa batuk, nyeri abdomen, muntah, dan diare ringan. Anak yang lebih dewasa dapat mengeluh sakit kepala dan nyeri seluruh tubuh. Pada daerah dengan endemisitas yang stabil, infeksi malaria ataupun penyakit yang diakibatkannya tidak dapat didiagnosa berdasarkan tampilan klinis dengan parameter tertentu. Oleh karena itu, definisi klinis berdasarkan pada epidemiologi dan densitas parasit sangat diperlukan (Marsh, 2005).

Penularan malaria bermula pada gigitan nyamuk anopheles yang air liurnya mengandung *sporozoit* plasmodium ketika akan 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 dimana selanjutnya mengalami siklus dan replikasi sebelum dilepaskan kembali kedalam darah. 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. Pada manusia, reproduksi Plasmodium melibatkan infeksi di hati dan eritrosit. 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. 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).

## 2.2 Obat Antimalaria

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

### 2.2.1 Penggolongan Obat Antimalaria 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, contohnya adalah 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 obat golongan ini adalah Primakuin, Proguanil, dan Pirimetamin.
- c. Obat anti malaria Gametosida yang membunuh stadium gametosit di darah, yang termasuk golongan ini adalah 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).

### **2.2.2 Penggolongan Obat Antimalaria Berdasarkan Struktur Kimia Obat**

Penggolongan obat antimalaria berdasarkan struktur kimia obat disajikan pada Tabel 2.1.

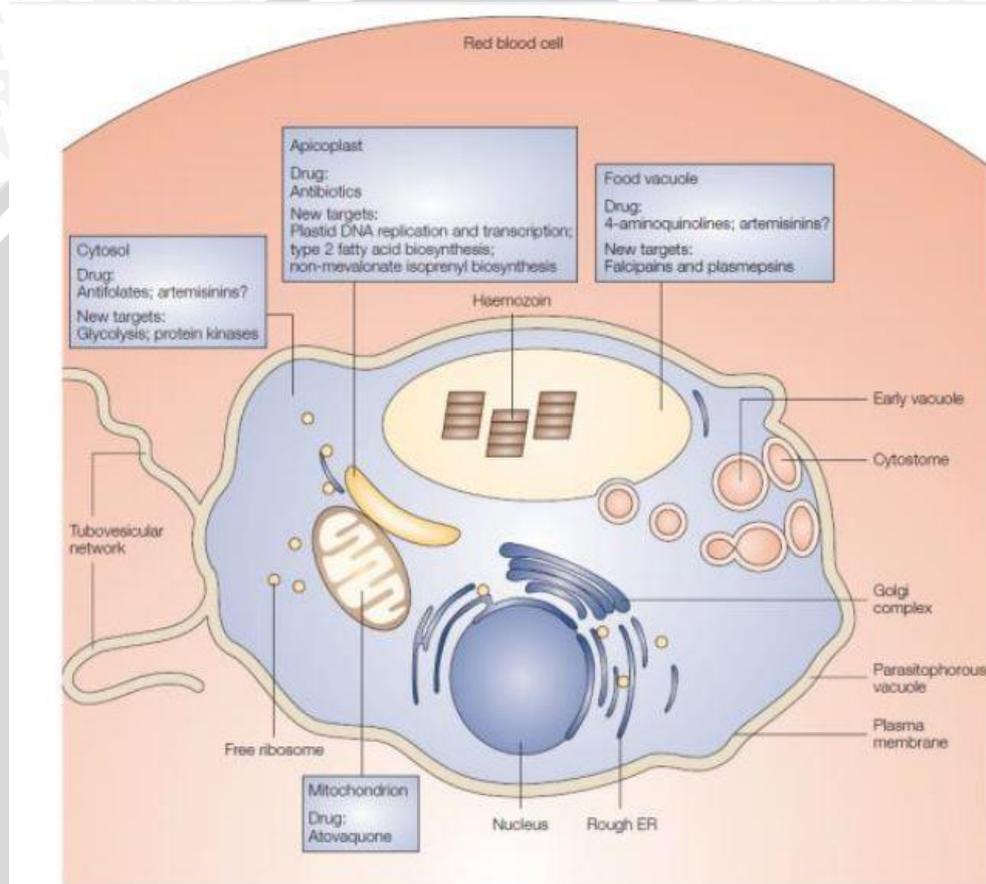


Antimalaria	Nama obat	Aktivitas
4-Aminoquinolin	Klorokuin Hidroksiklorokuin Amodiakuin	Skizontosida darah yang cepat. Beberapa beraktivitas sebagai gametosida.
8-Aminokuinolin	Primakuin Tafenokuin	Skizontosida jaringan. Juga sebagai gametosida dan beberapa beraktivitas pada tahap siklus hidup Plasmodium 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 Kuininid 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 2.1 Penggolongan Obat Antimalaria Berdasarkan Struktur Kimia Obat (Martindale, 2009)

### 2.2.3 Penggolongan Obat Antimalaria Berdasarkan Tempat Kerja Obat pada Organel Subseluler Plasmodium.

Obat antimalaria memberikan pengaruh pada organel subseluler Plasmodium dengan mengganggu proses atau metabolisme pada organel subseluler yang berbeda.



**Gambar 2.2** Penggambaran mekanisme aksi senyawa antimalaria pada *intra eritrositic Plasmodium falciparum*. (David et al, 2004)

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 vacoula 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 Tabel 2.2 dan Gambar 2.2.

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-fluorocorotate gossypol derivatives	Rahod <i>et al.</i> , 1992 Razakantoanina <i>et al.</i> ,2000
membran parasit	glycolysis Phospholipid transport membran	cholime transporter		G25 dinucleoside dimers	Wengelnik <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	Plasmeprins	Protease inhibitors	Stock <i>et al.</i> ,2002 Francis <i>et al.</i> , 1994 Haque <i>et al.</i> , 1999
		Fakipains	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. C Oxidoreductase	atovaquone		
apikoplas	Protein synthesis	Apikoplast ribosom		antibiotics	
		DNA synthesis	DNA gyrase RNA polymerase	quinolones Rifampin	
	Transkripsi Tipe II fatty acid biosynthesis	FabH		Thiolactonycin	Waller <i>et al.</i> , 1998
	Isoprenoid synthesis Protein farnesylation	FabI DONP reductoisomerase Farnesyl transferase		Triclosan Fosmidonycin Peptidomimetics	Surolia and surolia,2001 Jonaa <i>et al.</i> ,1999 Onkanda <i>et al.</i> ,2001 Chacrabarti

Tabel 2.2 Target dan Komponen Aktif dari Antimalaria (Rosenthal, 2003)

### 2.2.4 Resistensi Obat Antimalaria

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 anti malaria. Resistensi obat dipersulit dengan adanya resisten silang yang terjadi diantara obat dengan mekanisme kerja yang sama (WHO, 2010). Resistensi terhadap obat antimalaria terjadi karena beberapa faktor terutama faktor genetik (mutasi gen) dari *Plasmodium falciparum*. Jalur mekanisme resistensi lokasinya berbeda, karena target kerja obat yang berbeda. Resistensi obat antimalaria berhubungan dengan produk-produk gen parasit dan posisi mutasi pada alela resisten (Simamora *et al*, 2007). Pada umumnya bila resistensi terhadap suatu obat antimalaria sudah terjadi akan diikuti dengan resistensi terhadap obat antimalaria lainnya. Diduga mekanisme resistensi terhadap CQ sama dengan obat antimalaria yang lain. Tekanan obat yang terus menerus menyebabkan parasit akan memasuki jalur metabolisme yang lain dan menyebabkan terjadinya mutasi. Dengan demikian parasit terhindar dari pengaruh obat. Hal inilah yang menyebabkan resistensi parasit terhadap obat antimalaria terjadi secara perlahan-lahan (Cowman *et al*, 2007).

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).

Resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin terjadi secara spontan (Su *et al*, 1997). Resistensi *P. falciparum* terhadap CQ bersifat multigenik karena mutasi terjadi pada gen yang mengkode *plasmodium falciparum chloroquine resistant transporter* (pfcr) transporter pertama dan *plasmodium falciparum multidrug resistant* (pfmdr-1) transporter kedua (White, 2004; Plowe, 2003). Sejumlah laporan penelitian terbaru memprediksi bahwa resistensi parasit terhadap CQ terjadi karena adanya peningkatan pada pfcr dan pfmdr-1. *Plasmodium falciparum multidrug resistant* (pfmdr-1) merupakan kontributor utama parasit menjadi resisten terhadap CQ (White, 2004)

Resistensi *P. falciparum* terhadap meflokuin terkait dengan amplifikasi (yaitu duplikasi mutasi) pada Pfmdr yang mengkode pompglikoprotein-p (Pgh) dan membutuhkan energi (Saliba *et al*, 1998). Faktor genetik yang beragam mempunyai konsekuensi terhadap berkurangnya konsentrasi intraseluler dari kuinolin. Dengan pemberian antimalaria kuinolin dapat mempengaruhi penurunan kemampuan dari parasit untuk mendetoksifikasi heme yang dikeluarkan oleh hemoglobin (Winstansley *et al*, 2004). Resistensi terhadap golongan kuinolin terjadi karena keterlibatan gen MDR dan familinya (Nishiyama *et al*, 2004). Analisis molekuler gen *pfmdr-1* yang diisolasi dari *P. falciparum*, 523a R dari Jepang, menunjukkan bahwa *pfmdr-1* mempunyai alela yang transgenic dari galur *P. falciparum* sehingga menyebabkan resisten terhadap meflokuin dan beberapa antimalaria lain. Pada analisis DNA urutan gen pfmdr1 yang bergabung pada galur alela intragenik resisten terhadap meflokuin. Ekspresi mRNA *pfmdr1* yang berlebihan menyebabkan mekanisme resisten meflokuin menjadi 7,2 kali lebih tinggi (Kim *et al*, 2001).

Resistensi *P. falciparum* dan *P. vivax*, terhadap antifolat (pyrimethamin dan cycloguanil) dihasilkan dari akuisi sekuensial mutasi pada gen *dihydrofolate reductase* (dhfr) (Plowe, 2003). Mutasi juga menyebabkan

terjadinya penurunan terhadap kerentanan. Resistensi parasit terhadap sulfonamide dan sulfone yang dikombinasikan dengan antifolate menghasilkan mutasi akuisisi sekuensial pada gen dihydropteroate synthase (dhps) yang mengkode enzim sintase dihydropteroate (Simamora *et al*, 2007).

Obat antimalaria artemisinin berinteraksi dan selektif menghambat *PfATPase6*. Hasil studi secara *in vivo* menunjukkan bahwa *P. falciparum* hambatannya meningkat (IC<sub>50</sub>) pada artemisinin dan menunjukkan mutasi titik yang spesifik pada kodon S769N pada lokus ATPase, dan dijelaskan juga bahwa mutasi ATPase6 A623E dan E431K dihubungkan juga dengan penurunan kepekaan *P. falciparum* pada artemisinin. Hasil ini merupakan keadaan yang membahayakan akan terjadinya resistensi artemisinin yang meluas (Mugittu,2006).

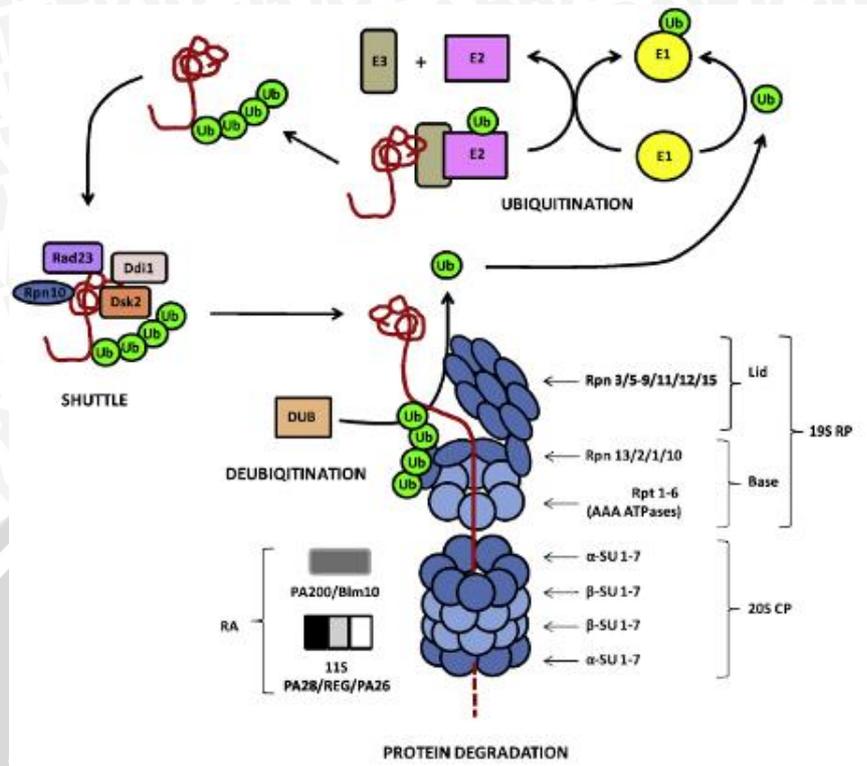
Penyebaran resistensi obat pada parasit telah menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas di daerah endemik malaria sehingga perkembangan obat/vaksin dengan target yang baru dalam pencegahan maupun terapi malaria sangat dibutuhkan (Timothy *et al*, 2011).

### 2.3 Ubiquitin dan Jalur Proteolitik Proteasome

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).

Kontrol protein oleh proteasom pada *Plasmodium* sangat penting oleh karena: (1) fase eritrosit *Plasmodium* memiliki kecepatan replikasi yang tinggi, (2) ukuran protein *Plasmodium* cukup besar, (3) *low complexity region* cukup banyak di antara dan di dalam *globular domain*, dan (4) protein *Plasmodium* tertekan oleh adanya panas akibat demam pada penderita. Gangguan terhadap sistem *ubiquitin proteasome* melalui penghambatan aktivitas *proteasome* dapat menginduksi kematian sel melalui jalur apoptosis maupun autofagi. (Velentzas *et al.*, 2011). Gangguan terhadap sistem *ubiquitin proteasom* juga dapat menimbulkan gangguan baik bagi proses *folding* protein maupun mesin degradasi protein dalam tugasnya untuk mencegah terjadinya akumulasi protein nonfungsional dan *misfolded* yang dapat menyebabkan kematian (Kreidenweiss, 2008). Dalam konteks interaksi antara inang dan patogen, bakteri dan virus menggunakan komponen UPS yang dimiliki sebagai faktor virulensi. Seluruh apikompleksan, termasuk *Plasmodium*, memiliki sistem *ubiquitin* yang lengkap (*ubiquitin* dan *ubiquitin like-modifiers*, enzim E1, enzim E2, enzim E3, dan *deubiquitinases*) untuk melaksanakan proses *ubiquitinisasi* protein (Ponts *et al.*, 2008).



**Gambar 2.3 Ubiquitin – Proteasome System** (Aminake et al, 2012)

Degradasi melalui jalur *proteasome* merupakan salah satu tipe jalur proteolisis makromolekul yang terdapat mulai dari archaebakteri sampai yeast dan manusia. Struktur *proteasome* ditentukan dengan menggunakan mikroskop elektron. *Proteasome* 26S terdiri dari dua subunit (SU) yang berbeda : 20S *core protein* (CP) dengan berat molekul 700 kDa yang diapit oleh dua 19S *regulatory particles* (RP). Bentuk *proteasome* yang lain adalah terdiri dari 20S unit diapit oleh dua 11S subunit yang dikenal sebagai *immunoproteasome* yang berperan pada proses antigen kelas I. *Core protein* (CP) tersusun atas empat cincin heptamer yang terdiri dari dua cincin luar dengan tujuh α-SUs di setiap cincinnya dan dua cincin dalam dengan tujuh β-SUs di setiap cincinnya. Empat cincin tersebut tersusun bertumpuk. Sedangkan, pertikel 19S terdiri dari 18 subunit yang mengontrol pengenalan, *deubiquitinilasi*, dan *unfolding* dari substrat protein

sebelum masuk ke dalam inti katalitik *proteasome* 20S (Delcros, 2003; Aminake *et al*, 2012).

Proteasom merupakan intrasellular non-lisosomal multicatalytic complex, yang mendegradasi protein dengan ditandai oleh rantai poliubiquitin. Proteasom juga merupakan makromolekul yang berkaitan dengan aktivitas proteolitik. 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. *Regulator particle* mengenali protein terubiquitinasi, membantu deubiquitinasi, dan membuka substrat yang kemudian ditranslokasikan ke dalam CP (Aminake *et al*, 2012).

Pada sebuah gen kloning dari *Plasmodium falciparum* menunjukkan bahwa gen yang merupakan turunan dari 20S Proteasom  $\beta$  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). *Ubiquitin – Proteasome System* (UPS) pada *Plasmodium* merupakan 20S *proteasome* yang aktif secara enzimatik diekspresikan sepanjang siklus hidup *Plasmodium* (Kreidenweiss, 2008), dan diketahui gen yang mengkode *ubiquitin* diekspresikan sepanjang siklus hidup *P. falciparum* (Bozdech *et al*, 2003; Le Roch *et al*, 2003). Oleh karena itu, sistem *ubiquitin proteasome* yang dimiliki *Plasmodium* dapat menjadi target yang potensial untuk pengembangan obat antimalaria selanjutnya.