

## Mekanisme Kerja Obat Antimalaria

SYAMSUDIN

Bagian Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Pancasila  
Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, 12640  
Telp. (021)7864727, e-mail: syamsudin27@yahoo.com

Diterima 15 November 2004, Disetujui 21 Januari 2005

**Abstract:** Malaria remains the most devastating infectious parasitic disease, inflicting both death and economic losses on at least half the world's population. Numerous attempts have been made to control the disease using vector control measures and/or chemoprophylaxis. Antimalarial drugs have a selective action on the different phases of the parasite life cycle. Mechanism of antimalarial drugs action will be discussed in this article.

**Key words:** malaria, mechanism, action, antimalarial drugs

### PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan masalah kesehatan di dunia baik di negara-negara berkembang maupun di negara-negara maju. Menurut Badan Kesehatan Dunia (*World Organization Health = WHO*) sekitar 41% penduduk dunia atau kurang lebih 2,3 miliar penduduk tinggal di daerah endemis yang berisiko terinfeksi malaria. Sebanyak 300-500 juta diantaranya terinfeksi malaria setiap tahunnya, dan diperkirakan 1,5 -2,7 juta meninggal per tahun terutama balita, ibu hamil<sup>(1)</sup>. Kondisi malaria di Indonesia tidak jauh berbeda dengan kondisi malaria di dunia. Di pulau Jawa dan Bali tingkatan API (*Annual Parasite Incidence*) turun menjadi 0,06 per mil tahun 1995 dari 0,19 per mil tahun 1993. Di luar pulau Jawa dan Bali kondisinya lebih memprihatinkan lagi, meskipun *Annual Malaria Incidence* (AMI) menurun dari 20,3 per mil pada tahun 1993 menjadi 19,13 per mil pada tahun 1995<sup>(2)</sup>.

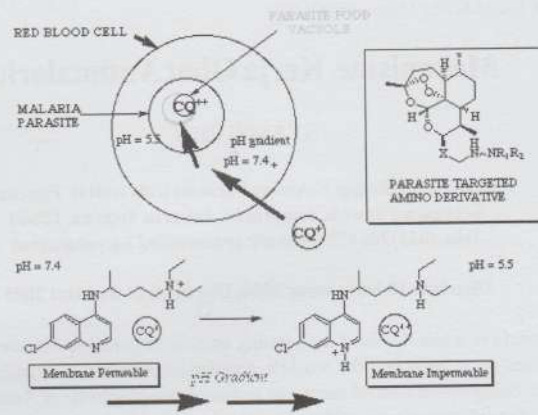
Dalam upaya pengendalian malaria, diperlukan penanganan yang terpadu. Selain pengendalian vector dengan insektisida diperlukan juga pengobatan radikal pada tiap kasus yang ditemukan. Kemo-profilaksis dan pengobatan terhadap kasus dan simptomatik dilaksanakan secara meluas untuk mengurangi penderitaan yang ditimbulkan penyakit ini.<sup>(3)</sup>

Obat antimalaria yang ideal adalah obat yang efektif terhadap semua jenis dan stadium parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, efek samping ringan dan toksisitas rendah. Obat antimalaria dikelompokkan menurut rumus kimia dan efek atau cara kerja obat pada stadium parasit.

### MEKANISME AKSI ANTIMALARIA

**Antimalaria yang memiliki struktur dasar kuinolin yaitu kuinin, klorokuin, amodiakuin dan meflokuin<sup>(4)</sup>.** Untuk kelangsungan hidupnya *Plasmodium falciparum* memerlukan zat makanan yang diperoleh dengan cara mencerna hemoglobin dan vacuola makanan yang bersifat asam. Hemoglobin yang dicerna selain menghasilkan asam amino yang menjadi nutrient bagi parasit, juga menghasilkan zat toksik yang disebut ferritytoporphyrin (FP IX). Klorokuin dan antimalaria yang mengandung cincin quinolin lainnya membentuk kompleks dengan FP IX dalam vakuola. Kompleks obat-FP IX tersebut sangat toksik dan tidak dapat bergabung membentuk pigmen. Toksin kompleks obat-FP IX meracuni vakuola menghambat ambilan (*intake*) makanan sehingga parasit mati kelaparan<sup>(5,6)</sup>. Kompleks klorokuin-FP IX juga mengganggu permeabilitas membrane parasit dan pompa proton membrane. Mekanisme kerja yang lain adalah dengan berinterkelasi dengan DNA parasit dan menghambat DNA polimerase (kuinin). Klorokuin juga bersifat basa lemah sehingga, masuknya klorokuin ke dalam vakuola makanan yang bersifat asam akan meningkatkan pH organel tersebut. Perubahan pH akan menghambat aktivitas aspartase dan cysteinase protease yang terdapat di dalam vakuola makanan sehingga metabolisme parasit terganggu<sup>(12)</sup>.

Tidak seperti kuinin dan aminokuinolin lainnya, meflokuin tidak berinterkelasi dengan DNA<sup>(9)</sup>. Meflokuin bekerja dengan menghambat pengeluaran (*uptake*) klorokuin pada sel yang terinfeksi,



Gambar 1. Mekanisme aksi klorokuin dan golongan kuinolin<sup>(12)</sup>.

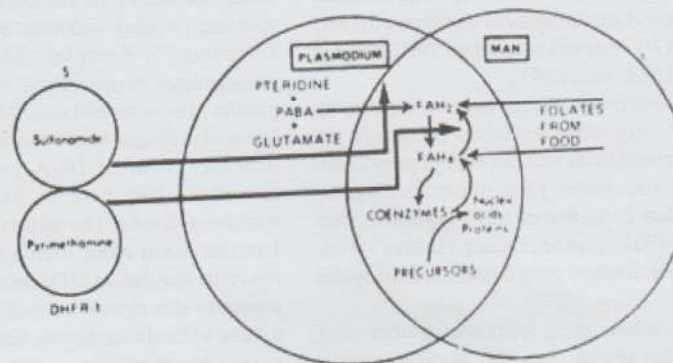
mekanisme ini menerangkan efek antagonis dari klorokuin dan meflokuin pada parasit yang sedang tumbuh. Meflokuin berinterferensi dengan transport hemoglobin dari eritrosit pada vacuola makanan di parasit. Meflokuin hanya mempengaruhi bentuk aseksual dari parasit dan tidak mempengaruhi efek pada bentuk ekso-eritrosit hati atau stadium gametosid<sup>(9,12)</sup>.

**Antimalaria yang merupakan analog p-aminobenzoat dan dihidrofolat reduktase inhibitor (DHFR) yaitu sulfonamida dan pirimetamin atau trimetoprim.** Jalur sintesis asam folat merupakan salah satu dari target kerja obat-obat antimalaria. Sejumlah obat antimalaria

merupakan analog dari p-aminobenzoat (PABA) dan dihidrofolat reduktase inhibitor<sup>(12)</sup>.

Pada hewan tingkat tinggi folat didapat dari makanan (eksogen), sedangkan mikroorganisme sintesis dihidrofolat sangat penting. Mekanisme kerja antagonis folat adalah dengan menghambat sintesis folat. Seperti pada bakteri, plasmodium harus mensintesis asam folat *de novo* menggunakan PABA sebagai metabolit yang penting. Asam folat direduksi menjadi asam tetrahidrofolat oleh enzim dihidrofolat reduktase (DHFR).

Senyawa sulfonamida dan inhibitor DHFR bekerja dengan menyebabkan hambatan sintesis asam tetrahidrofolat sehingga menghambat



Gambar 2. Mekanisme aksi antimalaria golongan sulfonamida dan penghambat DHFR<sup>(7)</sup>.

pertumbuhan plasmodium. Kombinasi pirimetamin dan sulfadoksin, pirimetamin dan dapson, bekerja dengan cara ini.<sup>(7,8)</sup>

**Artemisin yaitu senyawa aktif yang terdapat di dalam *Artemisia annua* (Qing hao).** Penggunaan Qing hao sebagai antimalaria pertama kali ditulis oleh Li Shizen di dalam *Compendium of Materia Medica* pada tahun 1596, namun isolasi senyawa aktifnya yaitu artemisin baru dilakukan tahun 1972<sup>(4)</sup>. Artemisin adalah senyawa seskuiterpenlakton. Mekanisme kerjanya adalah dapat berinteraksi dengan ferriprotoporphyrin IX (heme) di dalam vakuola makanan parasit yang bersifat asam dan menghasilkan spesies radikal yang bersifat toksik. Jembatan peroksida di dalam *pharmacophore* trioksan penting untuk aktivitas antimalariannya. Struktur jembatan peroksida pada molekul artemisin dapat diputus oleh ion Fero yang berasal dari hemoglobin, menjadi radikal bebas yang sangat reaktif, sehingga dapat mematikan parasit<sup>(10,11,16)</sup>.

Artemisin dan derivatnya bekerja sebagai skizontosid darah. Selama pertumbuhan dan pengandaannya dalam sel darah merah, parasit memakan dan menghancurkan sampai 80 persen sel hemoglobin inang dalam bagian ruang yang dinamakan vakuola makanan. Ini akan melepaskan  $Fe^{2+}$ -hem, yang teroksidasi menjadi  $Fe^{3+}$ -hematin, dan kemudian mengendap dalam vakuola makanan membentuk pigmen kristal disebut hemozoin.

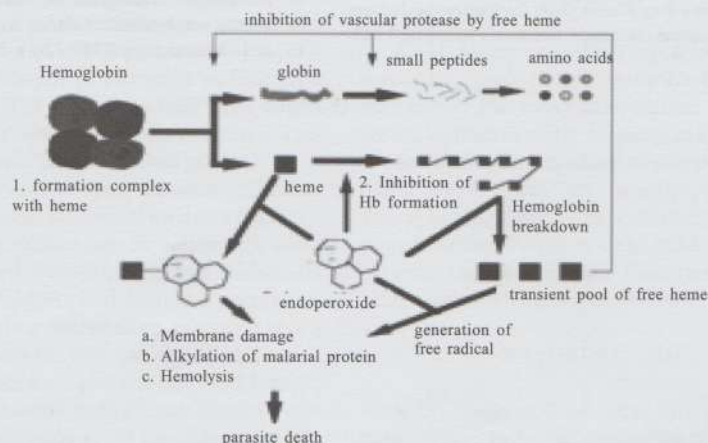
Efek antimalaria dari artemisin disebabkan oleh masuknya molekul ini ke dalam vakuola makanan parasit dan kemudian berinteraksi dengan  $Fe^{2+}$ -hem. Interaksi menghasilkan radikal bebas yang

menghancurkan komponen vital parasit sehingga mati<sup>(11,16)</sup>.

**Atovaquon.** Mekanisme kerja atovaquon sebagai antimalaria adalah menghambat elektron transport di mitokondria dan mengganggu membran potensial mitokondria plasmodium<sup>(13)</sup>. Mitokondria merupakan organel subeluler yang terdapat diluar inti. Organel ini memiliki dua membran, membran sebelah luar dan membran sebelah dalam membentuk sejumlah lipatan yang menjorok ke matriks yang disebut krista, struktur ini berhubungan dengan aktivitas pernafasan, sebab protein yang berperan di dalam transport elektron dan fosforilasi oksidatif terikat pada membran sebelah dalam. DNA mitokondria dari *Plasmodium* terdiri dari 3 komponen elektron transport yaitu: subunit 1 dan 3 sitokrom C oksidase dan apositokrom b<sup>(13,16)</sup>.

**Golongan lain adalah heparin, dekstran sulfat, fucoidin, chondroitin sulfat.** Mekanisme kerja yang lain adalah dengan menghambat proses invasi plasmodium pada eritrosit. Parasit menginvasi eritrosit melalui 4 tahap yaitu: perlekatan merozoit dengan eritrosit, perubahan mendadak eritrosit yang terinfeksi, invaginasi membran eritrosit dimana parasit melekat dan selanjutnya pembentukan kantong merozoit dan terakhir penutupan kembali membran eritrosit disekeliling parasit. Setelah masuk kedalam eritrosit, merozoit bentuknya membulat dan semua organelnya hilang. Parasit berada dalam membran vakuola parasitophorous dan tampak berbentuk cincin. Proses ini melibatkan ligan yang spesifik dan reseptor<sup>(14,15)</sup>.

**Golongan antibiotika** seperti Tetrasiklin, Klindamisin, dan Kloramfenikol bekerja dengan



Gambar 3. Mekanisme aksi Artemisin dan golongannya<sup>(11)</sup>.

menghambat sintesis protein dengan berikatan pada ribosom 70 S dari mitokondria parasit sehingga plasmodium tidak dapat mensintesis proteinnya sendiri sebagai akibatnya dapat menghambat pertumbuhan plasmodium tersebut<sup>(12,16)</sup>.

### SIMPULAN

Beberapa target kerja obat antimalaria seperti vakuola makanan plasmodium, mitokondria, enzim yang berperan di dalam proses metabolisme pada plasmodium, sitosol dan sintesis protein berperan di dalam kerja obat antimalaria.

Mekanisme kerja pada tingkat molekuler diperlukan untuk mengetahui kerja antimalaria dan untuk mengidentifikasi target metabolik sebagai dasar untuk pengembangan obat antimalaria. Obat antimalaria yang ideal adalah obat yang efektif terhadap semua jenis dan stadium parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, efek samping ringan dan toksisitas rendah.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. The situation of malaria in the world. *J Epid Week*. 1977;72: 269-92.
2. Abednego HM dan Suroso. Mosquito-borne disease. status and control in Indonesia. National Seminar on Mosquito-borne Disease By Molecular Approach. Yogyakarta: Pusat Kedokteran Tropis, FK UGM; 1988.
3. Tjitra E. Manifestasi klinis dan pengobatan malaria. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1944; 94:5-13.
4. WHO. Tropical disease research. *Malaria*; 1985.
5. Fitch CD. Chloroquine resistance in malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 64: 1181- 87.
6. Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE et al. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum* mechanism of chloroquine resistance. *Science*. 1987; 238: 1283-85.
7. Chwatt B, Black R, Canfield C, Cyde D, Peters, Wernsdorfer. *Chemotherapy of malaria*. WHO Geneva; 1986. p.24-45.
8. Hall AP. Treatment of malaria in: chemotherapy and Immunology In the control of malaria, filariasis and leishmaniasis. Nitya A: editor. Mc Graw-Hill Publishing Company; 1986. p.59-75.
9. Pradines B, Alibert S, Houdoin C et al. In vitro increase in chloroquine accumulation induced by dihydroethano and ethenoanthracene derivatives in *Plasmodium falciparum*- parasitized erythrocytes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002. 46(7).
10. Vyas N, Avery BA, Avery MA, and Wyandt CM. Carrier-mediated partitioning of artemisinin into *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocytes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002. 46 (1).
11. Pandey AV, Tekwani BL, Singh RL and Chau VS. Artemisin, an endoperoxide antimalarial disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite. *Journal of Biol Chem* 1999. 274 (27).
12. Okpako DT. Principles of pharmacology. Cambridge University Press; 1991. p. 228-232.
13. Srivastava IK, Rottenberg H, and Vaidya AB. Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc*. 1997. 272(14): 3961-66.
14. Nugroho A, Tumewu W. Siklus hidup plasmodium malaria. In: *Malaria*, Editor P.N.Harijanto. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000.
15. Kisilevsky R, Crandall I, Szarek WA, Bhat S, Tan C, Boudreau L, and Kevin C. Short-chain aliphatic polysulfonates inhibit the entry of *Plasmodium* into red blood cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 2619-26.
16. Schlesinger P, Krogstad DJ, Herwald. Antimicrobial agents: mechanisms of action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988. 32(6): 793-98.