

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Malaria dan Epidemiologi

Malaria adalah penyakit infeksi akut maupun kronik yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*, yang ditularkan pada manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi oleh *Plasmodium*. Agen yang menjadi penyebab penyakit malaria pada manusia adalah protozoa kecil yang termasuk dalam kelompok spesies *Plasmodium*. Beberapa diantaranya yaitu : *Plasmodium malariae*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*. Parasit *Plasmodium* juga memiliki siklus hidup dengan tahapan nyamuk, hati, dan darah, yang dapat menyebabkan demam siklis yang khas. Namun, dengan tingkat pengobatan yang cepat, gejala tersebut dapat diatasi dengan cepat. Komplikasi yang signifikan juga mungkin dapat terjadi, seperti malaria serebral, anemia malaria berat, koma, bahkan dapat menyebabkan kematian (Talapko et al., 2019).

WHO melaporkan bahwa kejadian malaria secara global meningkat pada tahun 2021 yang melibatkan 84 negara endemik dengan 247 juta kasus yang terinfeksi malaria. Selama masa pandemi COVID-19 pada tahun 2019 – 2020 terjadi peningkatan angka kasus malaria yang terbesar, namun penambahan kasus malaria antara tahun 2020 – 2021 menurun. Malaria juga menyebabkan angka kematian yang tinggi yaitu 14.0 per 100.000 populasi berisiko pada tahun 2019 yang meningkat sampai 15.1 per 100.000 populasi berisiko sehingga menurun hingga 14.8 pada tahun 2021. (Health Organization, 2022)

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Malaria

Penyebab malaria pada manusia disebutkan disebabkan oleh lima spesies *Plasmodium*, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, dan *Plasmodium malariae*. Penyakit malaria sudah mempengaruhi lebih dari 200 juta jiwa setiap

tahunnya. Spesies *Plasmodium* yang paling populer dalam menyebabkan infeksi malaria adalah *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* dengan *Plasmodium* yang lebih pathogen. *Plasmodium falciparum* menyebar secara global yang menyebabkan Sebagian besar penyebab kematian akibat malaria.(Possemiers et al., 2021)

Malaria juga dapat menjadi berat dengan komplikasi yang mengiringinya, seperti malaria serebral, anemia malaria berat, sindrom gangguan pernafasan akut terkait malaria, cedera ginjal akut, dan gangguan metabolisme.(Possemiers et al., 2021)

2.1.3 Siklus Hidup Plasmodium dan Patogenesis Malaria

Siklus hidup spesies *Plasmodium* terjadi pada dua hosts, yaitu nyamuk dan manusia. Penularan pada manusia diawali dengan kelenjar ludah nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi sporozoit *Plasmodium*, dan masuk kedalam lapisan kulit manusia saat menghisap darah, dan dalam beberapa saat, sporozoit tersebut bergerak menuju hepar oleh sistem peredaran darah dan bermaturasi menjadi skizon yang biasanya bertahan 2 – 10 hari. Namun, pada *Plasmodium vivax* dan *P. ovale* sporozoit akan berubah menjadi bentuk laten selama beberapa bulan bahkan tahun di dalam hepar, yang disebut hipnozoit. Tiap skizon ini akan memproduksi 2.000 sampai 40.000 merozoit yang kemudian akan dialirkan ke dalam pembuluh darah untuk menginvasi sel darah merah. Merozoit yang sudah menginvasi sel darah merah kemudian akan bermaturasi menjadi trofozoit.(Weiland, 2023)

Pada siklus aseksual merozoit akan terus menerus dihasilkan dan memperbanyak parasit di dalam tubuh manusia. Sedangkan pada siklus seksual, merozoit tersebut dapat berdiferensiasi menjadi gametosit jantan maupun betina yang dapat berkembang lagi menjadi sporozoit baru yang berkembang di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Siklus ini akan terus terjadi terus menerus oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina.(Weiland, 2023)

Perkembangan parasit *Plasmodium* pada nyamuk *Anopheles* dimulai dengan darah yang dihisap dari manusia yang sudah terinfeksi dengan gametosit seksual yang terbentuk di dalam tubuh manusia. Di

dalam usus nyamuk, gametosit tersebut akan berdiferensiasi menjadi gamet yang akan maturasi menjadi zigot dan menjadi ookinete motil setelah 16 – 18 jam. Ookinete tersebut akan menembus usus Tengah dan berubah menjadi ookista vegetatif. Setelah 12 – 14 hari, ookista yang matang akan pecah dan melepaskan ribuan sporozoit, yang nantinya akan ditransmisikan ke dalam tubuh manusia melalui kelenjar ludah ke dalam tubuh inang yang baru. (Volohonsky et al., 2020)

2.1.4 Patofisiologi Malaria

Setelah nyamuk *Anopheles* betina melepaskan sporozoit saat menghisap alardarah, dalam waktu 60 menit sporozoit akan mencapai liver dan menyerang hepatosit dengan cepat. Penyerangan pada hepatosit akan menyebabkan pembelahan parasit semakin cepat dan membentuk merozoit yang kemudian akan menyerang eritrosit. Eritrosit yang diinvasi oleh trofozoit akan berkembang dari tahap cincin menjadi trofozoit matang atau gametosit. Trofozoit yang matang akan terus bereplikasi membentuk skizon yang mengganggu integritas membran sel dari eritrosit. Hal ini akan menyebabkan perlekatan pada endotel yang ada pada kapiler dan menyebabkan sel mengalami lisis dan merangsang aktivasi endotel. (Milner, 2018)

Jika malaria tidak segera ditangani, parasit akan bertahan menjadi skizogoni yang tidak aktif oleh *Plasmodium vivax* dan *ovale* pada tahap liver atau biasa disebut hipnozoit. Parasit yang tetap ada didalam liver dapat menyebabkan reaktivasi diwaktu mendatang dalam hitungan bulan maupun tahun. Hal ini umumnya terjadi pada *Plasmodium vivax* dan *ovale*, sedikit laporan mengenai adanya reaktivasi oleh *Plasmodium falciparum* setelah bertahun semenjak paparan awal. (Al Hammoud et al., 2019)

2.1.5 Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria sangat penting untuk melaksanakan tatalaksana penyakit yang efektif dan untuk mengawasi perkembangan malaria. Melakukan diagnosis yang akurat penting untuk mengurangi kesalahan diagnosis penyakit, membantu mengidentifikasi penyebab infeksi non-

malaria yang fatal, mengurangi kemungkinan resistensi terhadap obat anti malaria, dan mencegah penyebaran infeksi yang lebih lanjut. Sehingga dalam melakukan diagnosis pada kasus malaria harus dalam waktu yang cepat dengan penatalaksanaan yang tepat.

Selama bertahun-tahun pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa sudah menjadi standar emas dalam melakukan diagnosis kasus malaria. Karena, dengan melakukan pemeriksaan mikroskopis tersebut, sel darah merah yang terinfeksi parasit dapat divisualisasikan dan dapat dibandingkan secara morfologis pada tahap cincin, trofozoit, skizon, dan gametosit. Namun, hasil dari pemeriksaan mikroskopis sangatlah dibatasi dengan kemampuan dan keahlian dari pemeriksa dan cukup memakan waktu. Dan juga, jika hasil pemeriksaan awal negatif, pemeriksaan tersebut harus diulangi 12 – 24 jam sebanyak 3 kali. Sehingga, mengarah pada pengembangan metode pemeriksaan amplifikasi asam nukleat yang berbasis reaksi berantai polimerase atau *polymerase chain reaction* (PCR). Namun metode ini cenderung membutuhkan biaya yang tidak sedikit, dengan waktu penyelesaian yang juga butuh waktu. Sehingga, tidak dapat diterapkan pada lingkungan yang masih terbelakang dengan layanan Kesehatan yang belum memadai. (Krampa et al., 2020; Weiland, 2023)

Selain pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa, dan tes PCR, tes imunokromatografi juga menjadi populer dan direkomendasikan oleh WHO untuk mendiagnosis malaria. Tes imunokromatografi tersebut adalah tes diagnostic cepat atau *Rapid diagnostic test* (RDT), yang dilakukan berdasarkan Teknik *immunoassay* yang mendeteksi biomarker spesifik parasit dengan cepat. Namun pemeriksaan RDT hanya memberikan angka sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi pada parasit *P. falciparum*, dan angka spesifisitas yang tinggi namun dengan angka sensitivitas yang lebih rendah pada parasit *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. Malariae*. (Krampa et al., 2020)

2.1.6 Pencegahan Dan Pengendalian Malaria

2.1.6.1 Tatalaksana Non Medikamentosa

Dalam menangani kasus malaria di Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (kemenkes) diharapkan 405 dari 514 kabupaten di Indonesia terbebas bebas dari malaria menginjak tahun 2024. Oleh karena itu diberikan penekanan untuk memperingati 25 April setiap tahun untuk mempertanggung komitmen dalam upaya eliminasi malaria dan mengukuhkan 'Indonesia bebas malaria di tahun 2030'. Untuk mengatasi hal tersebut, tentunya diperlukan perubahan dalam mengimplementasikan protokol kesehatan dalam memperhatikan seluruh jentik-jentik nyamuk dan genangan-genangan air untuk ditangani dengan baik. Karena tatalaksana penyakit malaria dalam hal penanganan, bukan hanya satu-satunya cara untuk menurunkan angka kasus malaria, karena faktor lingkungan juga memberikan pengaruh luas terhadap perkembangbiakan vektor malaria. Sehingga, pengetahuan tentang Kesehatan lingkungan juga harus diperhatikan untuk memutus mata rantai penularan penyakit malaria. (Kepmenkes Malaria, n.d.)

2.1.6.2 Tatalaksana Medikamentosa

2.1.6.2.1 Golongan Kuinin

Kuinin berasal dari pohon sinkona yang juga disebut sebagai kina, adalah alkaloid kina yang termasuk dalam kelompok obat aril amino alkohol. Kina adalah senyawa yang memiliki sifat sangat basa, sehingga disajikan dalam bentuk garam. Kina memiliki sifat skizontisida yang cepat untuk menghadapi parasit malaria yang berada pada tahap intra-eritrositik. Kina juga memiliki sifat gametositosida yang dapat menghadapi parasit penyakit malaria yang berada pada fase seksual. Namun sifat gametositosida ini hanya berlaku pada *Plasmodium vivax*, dan *P. malariae*. Sedangkan pada *Plasmodium falciparum* tidak berlaku sifat gametositosida. (Achan et al., 2011)

Kina dapat diserap dengan cepat dan baik melalui oral maupun parenteral untuk didistribusikan ke seluruh tubuh, oleh karena itu

kemampuan kina untuk mencapai konsentrasi maksimum dapat dicapai dalam waktu 1 – 3 jam. Saat di dalam tubuh manusia, kina berikatan dengan glikoprotein asam alfa-1, dan kapasitas pengikatan di dalam plasmanya bergantung pada konsentrasi, juga bergantung pada kadar glikoprotein asam alfa-1. Obat ini juga memiliki waktu paruh dari obat ini berkisar antara 11 – 18 jam.(Achan et al., 2011)

Pemberian obat kina dalam dosis terapeutik juga dapat memberikan efek samping tinitus, gangguan pendengaran ringan, sakit kepala, dan mual. Bahkan dapat menimbulkan manifestasi yang lebih buruk seperti vertigo, muntah, sakit perut, diare, kehilangan pendengaran yang parah, dan gejala penglihatan juga dapat menyebabkan kehilangan penglihatan yang dapat terjadi jika pemberian terapi ini dilakukan dalam jangka Panjang. Jika pemberian dilakukan secara intravena dapat menyebabkan thrombosis vena. Efek samping yang lebih serius juga dapat muncul namun lebih jarang terjadi seperti erupsi kulit, asma, dan trombositopenia.(Achan et al., 2011)

2.1.6.2.2 Golongan Artemisinin

Artemisinin adalah obat anti malaria yang telah digunakan dalam pengobatan herbal tradisional di Tiongkok selama lebih dari 2.000 tahun sebelum dilakukannya penelitian ilmiah. Obat ini dapat membunuh parasit pada tahap aseksual dalam konsentrasi aman dalam dosis standar. Artemisinin dan turunannya dapat diandalkan untuk melawan gejala klinis dengan cepat, namun tingkat kekambuhan yang terjadi masih cukup tinggi jika digunakan sebagai monoterapi.(Wang et al., 2019)

Karena artemisinin memiliki angka kekambuhan yang cukup tinggi dan dibutuhkannya pengobatan selama 7 hari untuk penyembuhan radikal, penggunaan artemisinin dikombinasikan dengan obat anti malaria lain yang memiliki masa kerja lebih lama, yang disebut sebagai terapi kombinasi artemisinin atau *Artemisinin-based combination therapies* (ACTs). Efek samping yang umum muncul seperti mual, muntah, anoreksia, dan pusing.(Cheong et al., 2020)

2.1.6.2.3 Golongan 8-Aminoquinoline

2.1.6.2.3.1 Primakuin

Primakuin merupakan obat anti malaria turunan 8-aminoquinoline yang menjadi terapi untuk kasus *relaps* yang disebabkan *Plasmodium ovale* dan *P.vivax*. namun juga sebagai obat anti malaria yang dapat dengan efektif melawan semua spesies gametosit *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia. Primakuin juga bekerja sebagai obat anti malaria dalam tahap liver selama siklus hidup parasit malaria. Primakuin bekerja dengan cara menebalkan mitokondria untuk menghambat pemberian energi kepada parasit *Plasmodium*, sehingga parasit tersebut tidak dapat bertahan hidup. Namun, primakuin juga dapat menyebabkan hemolisis pada penderita defisiensi glukosa 6 fosfat dehydrogenase (G6PD). Hemolisis ini dapat menyebabkan perubahan warna urin dan feses. Primakuin juga mudah diserap di saluran pencernaan dan dapat dimetabolisasi dengan cepat. Primakuin memiliki waktu paruh 4 – 6 jam, dan 1% - 4% bentuk primakuin yang tidak berubah dapat ditemukan pada urin. Efek samping yang sering terjadi biasanya adalah gangguan gastrointestinal, seperti mual, pusing, dan muntah. Namun, gejala tersebut biasanya tidak menimbulkan komplikasi yang lebih lanjut.(Rawe & McDonnell, 2020)

2.1.6.2.3.2 Tafenokuin

Tafenokuin merupakan obat turunan 8-aminoquinoline yang sudah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat pada tahun 2018 sebagai obat profilaksis pada malaria yang dapat menghambat berbagai jenis parasit *Plasmodium*, dan sebagai terapi radikal pada malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*. Tafenokuin juga dapat menyebabkan hemolisis pada penderita defisiensi G6PD sama seperti primakuin. Namun, metabolisme tafenokuin memiliki waktu paruh 14 hari dengan dosis tunggal, sedangkan primakuin memiliki waktu paruh 6 jam dengan dosis yang dibagi selama 14 hari untuk meningkatkan tolerabilitas. Waktu paruh tafenokuin memiliki waktu yang lama sehingga memungkinkan untuk pemberian dosis Tunggal dalam melakukan terapi

radikal, namun juga berpotensi untuk menyebabkan hemolisis yang berkepanjangan pada individu yang rentan seperti penderita defisiensi G6PD.(Commons et al., 2020; Dean & Kane, n.d.)

Untuk pemberian dosis tafenukuin sebagai kemoprofilaksis malaria diberikan 200 mg setiap hari selama 3 hari sebelum memasuki daerah endemis malaria, 200 mg setiap minggu dimulai 7 hari setelah dosis pemuatan terakhir, dan dosis akhir mingguan 200 mg diberikan seminggu setelah meninggalkan daerah endemis malaria. Dan dosis untuk penyembuhan radikal *Plasmodium vivax* diberikan dosis Tunggal 300 mg bersamaan dengan pengobatan skizontisida darah seperti artemisinin. Efek samping yang diberikan oleh tafenukuin cukup serius seperti, anemia hemolitik, methemoglobinemia, efek psikiatris, dan reaksi hipersensitivitas. Karena hemolisis menjadi kontraindikasi bagi penderita defisiensi G6PD, oleh karena itu diperlukannya pengujian G6PD sebelum menerima terapi tafenukuin.(Dean & Kane, n.d.)

Sebagian besar mekanisme kerja dari tafenukuin masih belum diketahui, dan target molekuler yang diketahui untuk tafenukuin masih belum diketahui. Namun pada data klinis disebutkan bahwa terdapat hubungan sitokrom P450 isozim 2D6 (CYP 2D6) dengan metabolisme terapeutik dari primakuin. Ketidakhadiran CYP2D6 membuktikan kegagalan primakuin dalam mencegah adanya infeksi *Plasmodium berghei* pada tikus, sedangkan aktivitas profilaksis primakuin menjadi efektif Ketika gen CYP2D6 dapat diekspresikan. Ini menunjukkan keberadaan CYP2D6 dibutuhkan dalam aktivitas anti plasmodial dan farmakokinetik tafenukuin. Dalam metabolisme obat 8-aminoquinoline akan terbentuk beberapa spesies terhidroksilasi yang sifatnya reaktif redoks dan diubah menjadi metabolit quinoneimine reaktif yang menyebabkan siklus redoks dan akumulasi hydrogen peroksida (H₂O₂). Hydrogen peroksida dalam hal ini dapat digunakan untuk membunuh gametosit dan skizon pada stadium sel darah merah. Aktivitas tafenukuin yang berlangsung lebih lama dari primakuin disebabkan karena adanya gugus fenoksi 3-(trifluorometil) yang

mencegah oksidasi secara langsung, sehingga eliminasi terjadi lebih lambat.(Lu & Derbyshire, 2020)

2.1.7 Protein Target Tafenokuin

Mekanisme kerja dari tafenokuin telah dijelaskan sebelumnya bahwa protein target yang diketahui tersebut adalah adanya hubungan tafenokuin dengan sitokrom P450 isozim 2D6 (CYP2D6). Dengan metabolisme yang melibatkan CYP2D6 dapat mengaktivasi sifat antiplasmodial yang dimiliki oleh tafenokuin, sehingga tafenokuin dapat dimetabolisme menjadi senyawa terhidroksilasi yang mengakhiri masa hidup parasit *Plasmodium*.(Lu & Derbyshire, 2020)

Pada saat masa pandemic COVID-19 juga dilakukan penelitian oleh *Chen et.al* untuk menemukan obat dalam mengatasi infeksi SARS-CoV-2. Tafenokuin menjadi pilihan dalam studi tersebut untuk dapat berikatan dengan Mpro dan menghambat aktivitas enzimatis SARS-CoV-2, selain itu tafenokuin juga dapat menghambat protease selular *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Walaupun penelitian tersebut dapat menunjukkan potensi protein target dari tafenokuin, namun protein target spesifik yang secara pasti dari mekanisme kerja tafenokuin masih belum ditemukan.(Chen et al., 2022)

2.1.8 Molecular Docking

Molecular Docking atau penambatan molekuler adalah metode yang berbasis struktur *in silico* yang digunakan dalam menemukan obat. Prinsip kerja dari *docking* memungkinkan identifikasi dari senyawa baru yang memiliki potensi cluster terapeutik, memprediksi interaksi ligan dengan target pada tingkat molekuler, bahkan dapat menggambarkan hubungan struktur-aktivitas. Yang perlu dilakukan dalam penghitungan *docking* adalah dengan mendapatkan target struktur dari molekul biologis yang besar baik itu protein, DNA, atau RNA. Kemudian dengan metode prediksi yang dilakukan dengan komputasi akan memungkinkan untuk didapatkannya struktur tiga dimensi dari protein, cara kerja umum dari penghitungan *docking* biasanya dimulai dengan mendapatkan struktur 3 dimensi dari

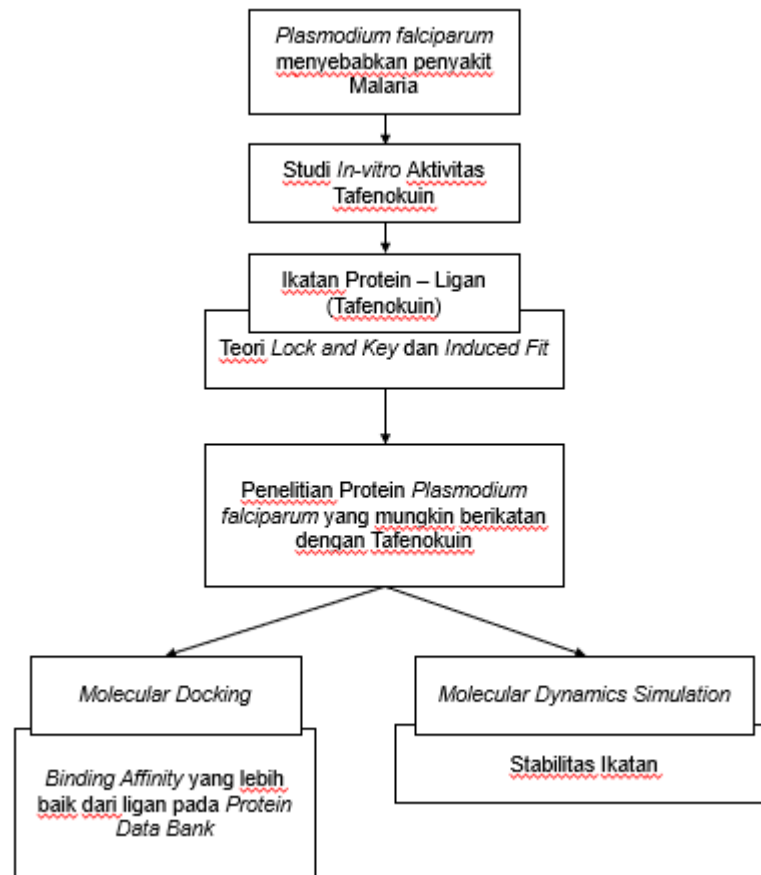
target dan ligan, kemudian perhitungan akan dilakukan dalam dua Langkah, yaitu *posing*, dan *scoring*. Kemudian akan didapatkan daftar peringkat kompleks yang mungkin antara target dan ligan.(Pinzi & Rastelli, 2019; Torres et al., 2019)

2.1.9 *Molecular Dynamics Simulations*

Simulasi dinamik molekul adalah Teknik simulasi yang dilakukan oleh computer untuk mengamati pergerakan antar molekul satu sama lain dengan cara mensimulasikan molekul, baik itu saling Tarik menarik, bertumbukan, saling bertolak dan cara berinteraksi satu sama lain. Hal ini dapat dilakukan untuk mempelajari proses pelipatan protein, perubahan konformasi, dan pengikatan ligan, yang biasanya ikut melibatkan dinamika lambat yang terjadi dalam skala waktu yang lebih kecil. Informasi yang diberikan juga bersifat statis dan dinamis pada skala atom yang dapat diolah menjadi skala makroskopis seperti tekanan, suhu, dan konduktivitas.(Shinobu et al., 2022; Ulbrich et al., 2022)

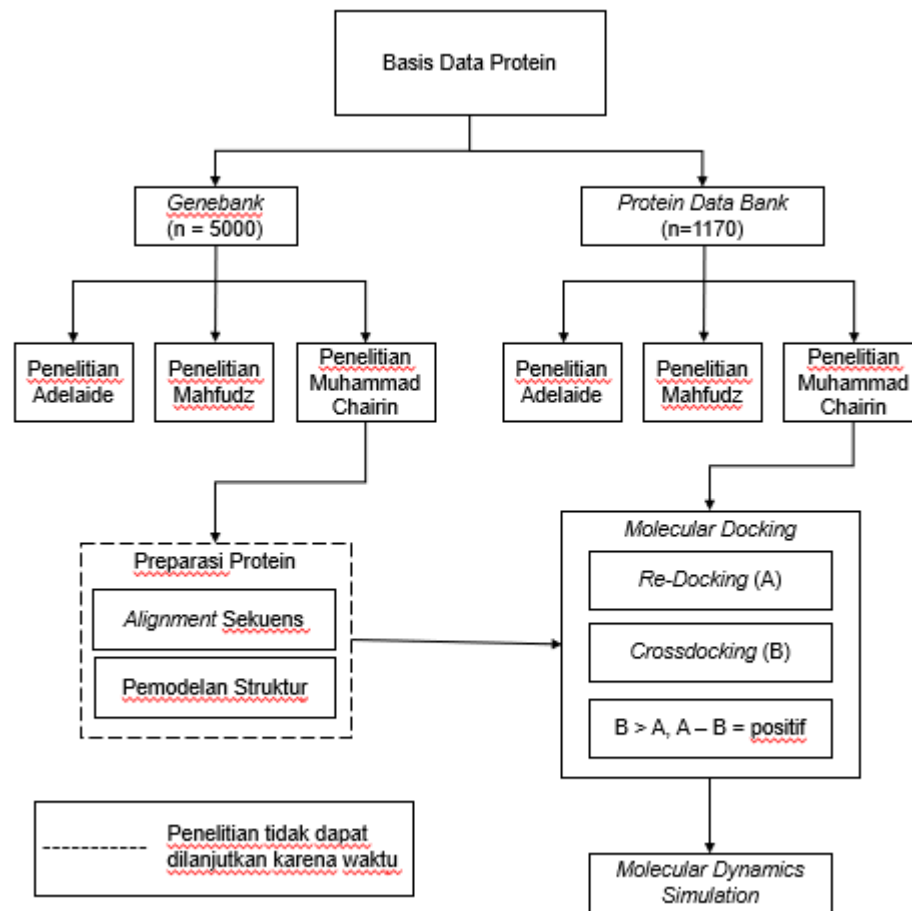
2.2 Kerangka Berpikir

2.2.1 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.2.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep