



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

SENYAWA **ANTIMALARIA** PENGEMBANGAN SECARA SINTESIS DAN ISOLASI BAHAN ALAM

TATANG SHABUR JULIANTO



Buku Referensi

SENYAWA ANTIMALARIA

Pengembangan secara Sintesis dan Isolasi Bahan Alam

Penulis:

Tatang Shabur Julianto



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

KATALOG DALAM TERBITAN (KDT)

JULIANTO, Tatang Shabur
Senyawa Antimalaria Pengembangan secara Sintesis dan Isolasi Bahan Alam / Tatang Shabur Julianto. --Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia, 2016.
-- 87 hlm. ; 24 cm

ISBN 978-602-450-125-9
e-ISBN 978-602-450-124-2

© 2017 Tatang Shabur Julianto.
Hak cipta dilindungi Undang-undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan seluruh atau sebagian isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik ataupun mekanik termasuk memfotokopi, tanpa izin dari Penerbit.

Buku Referensi

SENYAWA ANTIMALARIA
Pengembangan secara Sintesis dan Isolasi Bahan Alam

Penulis : Tatang Shabur Julianto

Editor Tataletak &
Desain Sampul : Rahmat Wahana

Cetakan ke-1:
Juli 2017 M / Syawal 1438 H

Penerbit:



**UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA**

Kampus Terpadu UII
Jl. Kaliurang Km 14,5, Yogyakarta 55584
Tel. (0274) 898 444 Ext. 2301; Fax. (0274) 898 444 psw. 2901
<http://library.uui.ac.id>; e-mail: perpustakaan@uui.ac.id

Kata Pengantar

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat dan karuniaNya sehingga penyusunan buku ini dapat terselesaikan dengan baik. Salam dan shalawat semoga tercurahkan kepada suri tauladan kita, Nabiyullah Muhammad SAW beserta keluarga beliau, para sahabat, dan umatnya hingga akhir zaman.

Malaria masih menjadi salah satu penyakit infeksi yang memiliki dampak yang membahayakan bagi kesehatan dunia. Penelitian terkait dengan penemuan senyawa antimalarial telah banyak dilakukan. Usaha yang berkelanjutan terhadap senyawa antimalaria tetap diperlukan oleh karena kemampuan parasite Plasmodium untuk menjadi resisten terhadap obat antimalaria. Senyawa antimalaria dapat diperoleh menggunakan metode sintesis kimiawi dan isolasi senyawa aktif dari bahan alam khususnya tumbuhan.

Buku ini memberikan gambaran perkembangan penemuan senyawa antimalaria baik secara sintetik dan isolasi bahan alam

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Badan Pengembangan Akademik UII dan Prodi Kimia UII yang telah membantu tersusunnya buku. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi pengembangan obat antimalaria di Indonesia di masa mendatang.

Yogyakarta, 3 Maret 2017

Penulis,

Tatang Shabur Julianto

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB I MALARIA	1
1.1 Gejala Klinis Malaria	5
1.2 Epidemiologi Malaria	6
1.3 Siklus Hidup Parasit Malaria	7
1.4 Vektor Malaria	9
BAB II MALARIA DI INDONESIA	13
2.1 Usaha Pemberantasan Penyakit Malaria pada masa Penjajahan	13
2.2 Pemberantasan Malaria pada masa Indonesia Merdeka	17
Bab III TARGET OBAT ANTIMALARIA	19
3.1 Target Sitosol	19
3.2 Target Biosintesis dan Transpor Membran	20
3.3 Target Vakuola Makanan	20
3.4 Target Mitokondria	31
3.5 Target obat sebagai Apikoplas	31
Bab IV RISET MALARIA	25
4.1 Sejarah Penemuan Antimalaria	25
4.2 Pengembangan dan penemuan antimalaria	27
Bab V ARTEMISININ	47
5.1 Sejarah Artemisinin	47
5.2 Sifat Fisika Dan Kimia Artemisinin	51
5.3 Mekanisme Aksi Artemisinin	52
5.4 Analog Artemisinin Semi-sintetik	56
5.5 Resistensi Artemisinin	62
5.6 Produksi Artemisinin	64
DAFTAR PUSTAKA	73

Bab I Malaria

Malaria merupakan salah satu penyakit penting yang menjadi masalah dunia, baik di Negara berkembang maupun negara maju. Malaria adalah penyakit infeksi yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* maupun transfusi darah.

Penyakit yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium falcifarum* ini merupakan salah satu penyebab terjadinya kematian dan penyakit bagi anak-anak dan manusia dewasa terutama di negara-negara tropis seperti Asia, Afrika, Amerika Selatan dan Amerika Tengah. Terhitung lebih dari dua juta orang per tahun meninggal. Beberapa usaha untuk menanggulangi malaria telah banyak dilakukan, tetapi sampai saat ini belum menunjukkan hasil seperti yang diinginkan. Malaria menjadi salah satu penyakit yang kembali mengancam penduduk di seluruh dunia yaitu ditandai dengan naiknya beberapa kejadian serangan malaria di dunia khususnya Negara-negara endemic malaria **(WHO, 2011)**.



Gambar 1. Penderita malaria di Kamboja
(sumber: <http://www.voaindonesia.com>)

Malaria berasal dari bahasa Italia, gabungan kata Male dan Aria yang dapat diartikan hawa buruk. Ini berdasarkan anggapan masyarakat Italia jaman dulu yang mengira malaria muncul dikarenakan adanya pengaruh udara yang tidak bersih. Di Negara Perancis dan Spanyol, malaria dikenal dengan sebutan *paladismo* yang diartikan sebagai daerah payau atau rawa dikarenakan penyakit malaria banyak terjadi di daerah sekitar tepi pantai yang berair payau dan rawa. Malaria juga dikenal dengan istilah *intermittent fever*, *remittent fever*, *marsh fever*, atau *hill fever*. Kisah tentang wabah penyakit malaria yang menakutkan pernah diangkat oleh William Shakespeare, seorang sastrawan Inggris yang terkenal pada abad 16-17. Ia menyebut peristiwa tersebut sebagai 'The Caliban Curse'. Caliban adalah nama tokoh dalam 'The Tempest' (1611), seorang budak Afrika yang dikutuk. Pada saat itu, malaria sering dikaitkan dengan tahayul, kutukan maupun pembalasan iblis. Dalam cerita rakyat China, digambarkan ada 3 iblis yang masing-masing membawa ember berisi air dingin, palu dan tungku api yang melambangkan keluhan khusus pada penyakit malaria yaitu menggigil, sakit kepala dan panas demam.

Pada masa itu, sebelum ditemukan penyebab ilmiahnya, malaria biasa dihubungkan dengan tahayul, kutukan, ataupun pembalasan iblis. Dalam mitologi Cina, digambarkan tiga iblis yang masing-masing membawa palu, ember berisi air dingin dan tungku api yang melambangkan keluhan khas malaria yaitu sakit kepala, menggigil dan panas demam. Warga Negara Belanda di kawasan Batavia juga menyebutkan penyakit ini adalah gangguan ruh jahat dan kutukan seperti halnya orang yang mengalami kesurupan.

Obat antimalaria yang berasal dari getah batang pohon Cinchoa atau biasa dikenal dengan nama Kina ditemukan pada tahun 1638. Sebenarnya getah Kina tersebut memiliki efek racun namun terbukti dapat menghambat perkembangan parasite dalam darah. Di dalam ekstrak Kina diketahui mengandung lebih dari 30 jenis senyawa alkaloid dengan senyawa utamanya adalah *kinina* dan *atabrine*.



Gambar 2. Pohon kina

<http://olahraga.inilah.com/read/detail/1861627/>

dprd-dorong-pemkab-bandung-berdayakan-pohon-kina

Selanjutnya dalam perkembangannya, pada akhir Perang Dunia ke-2, ditemukan obat baru bernama kloroquin yang memiliki aktivitas yang lebih efektif sebagai antimalaria dibandingkan dengan kinina dan atabrine. Senyawa kloroquin juga memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antimalaria sebelumnya. Senyawa ini terbukti efektif tanpa harus digunakan secara berkelanjutan.

Pada tahun 1865 Charles Ledger membawa bibit kina dari Peru dan menanamnya di pulau Jawa. Bibit kina juga ditanam di Madras, India, hanya saja kina yang dihasilkan memiliki kadar kinina yang rendah. Sedangkan kina yang ditanam di dataran tinggi salah satunya di Pengalengan Bandung, dengan ketinggian sekitar 800-1950 dpl, ternyata memiliki kadar kinina yang lebih tinggi. Kina tersebut dikenal sebagai kina jawa. Sampai saat ini, perkebunan kina masih ada dan terawat dengan baik di daerah Pengalengan dalam pengawasan PT. Kimia Farma yang bekerjasama dengan masyarakat di sekitarnya. Hasilnya untuk memasok kebutuhan pabrik kina di Bandung.



Gambar 3. Iklan Pil Kina tempo dulu

[http://belajarkomunikasi2009.blogspot.com/2013/01/](http://belajarkomunikasi2009.blogspot.com/2013/01/inilah-iklan-iklan-jaman-dulu-yang.html)

[inilah-iklan-iklan-jaman-dulu-yang.html](http://belajarkomunikasi2009.blogspot.com/2013/01/inilah-iklan-iklan-jaman-dulu-yang.html)

Malaria berpotensi menjadi wabah yang mematikan. Setiap tahunnya pada awal abad ke-20, malaria membunuh sekitar 1000 jiwa anak-anak dan dewasa dengan korban jiwa bisa mencapai 100 orang. Malaria menjadi musuh negara

karena dampaknya berpengaruh besar pada kesejahteraan dan daya kerja rakyat juga pembangunan negara secara umum. Protozoa parasite yang berada dalam tubuh penderita malaria menyebabkan kehancuran sel-sel darah merah sehingga menyebabkan penderita mengalami kekurangan darah yang pada akhirnya menyebabkan penderitanya menjadi lemah. Di Indonesia pada masa penjajahan Belanda, pemerintah penjajah mengkatagorikan penyakit malaria sebagai ancaman bagi kesehatan rakyat.

1.1 Gejala Klinis Malaria

Gejala klinis merupakan petunjuk yang penting dalam melakukan. Gejala klinis penyakit malaria yang khusus adalah munculnya demam yang intermiten, splenomegali, dan amenia. Malaria memiliki kecenderungan untuk berpindah dari keadaan demam yang akut menuju ke keadaan demam menahun. Demam intermiten muncul pada masa stadium akut. Demam bersifat ireguler ketika terjadi infeksi oleh *Plasmodium vivax*. Pada masa stadium selanjutnya yaitu stadium menahun, terjadi masa laten yang diselingi kekambuhan. Kondisi saat kambuh memiliki kesamaan pada saat serangan pertama. Pada infeksi oleh *Plasmodium malariae*, keterulangan gejala klinis dalam masa beberapa minggu setelah berakhirnya serangan yang pertama.

Demam yang terjadi pada penderita malaria terkait dengan peristiwa pecahnya merozoit dan skizon. Tinggi rendahnya demam tergantung pada jenis plasmodium yang menginfeksi

Ada empat macam *Plasmodium* yang terdeteksi menjadi penyebab infeksi malaria di Indonesia sampai saat ini, yaitu:

- a. *Plasmodium falciparum*, merupakan penyebab malaria tropika yang ditandai gejala demam selama 24 sampai 48 jam
- b. *Plasmodium vivax*, adalah penyebab malaria tertiana yang menimbulkan gejala demam tiap hari ke-3
- c. *Plasmodium malariae*, parasit yang menyebabkan malaria kuartana yang ditandai demam tiap hari ke-4
- d. *Plasmodium ovale*, penyebab malaria ovale, infeksi paling ringan sering sembuh spontan tanpa pengobatan.

Pada saat terjadi infeksi, muncul gejala klasik penyakit malaria akut yang disebut sebagai Trias Malaria yaitu:

1. Periode dingin

Diawali oleh rasa mengigil, tubuh terasa dingin, kering dan terlihat pucat. Penderita memiliki rasa ingin berselimut untuk mengatasi rasa dingin yang dialaminya. Denyut nadi cepat tapi lemah. Bibir dan ujung jari pucat kebiruan. Stadium ini terjadi selama 15 menit hingga 1 jam dan selanjutnya terjadi peningkatan temperatur tubuh.

2. Periode demam

Pada periode ini penderita merasa kepanasan. Temperatur tubuh meningkat hingga bisa mencapai lebih dari 40°C. Wajah memerah, kulit kering dan badan terasa seperti terbakar. Kepala sakit, denyut nadi terasa cepat, nafas tersengal-sengal, mual dan tekanan darah bisa tiba-tiba menurun (syok). Pada anak bisa terjadi kejang. Stadium ini terjadi lebih lama dari periode dingin yaitu antara 2 hingga 4 jam. Demam yang terjadi disebabkan oleh pecahnya skizon darah yang telah matang dan masuknya merozoit ke dalam aliran darah.

3. Periode berkeringat

Dalam stadium ini penderita banyak berkeringat bahkan terkadang sampai membasahi tempat tidurnya. Temperatur tubuh menurun dan penderita merasa sangat capak. Biasanya dapat tertidur namun saat bangun merasa lemas dan lemah. Stadium ini berlangsung antara 2 sampai 4 jam.

Gejala-gejala dan periode yang disebutkan di atas tidak selalu sama pada setiap penderita, tergantung spesies parasit yang menyerang juga umur dan kondisi tubuh penderita. Gejala klinis yang berat biasanya terjadi pada jenis malaria tropika, karena ada kecenderungan parasit untuk berkumpul pada pembuluh darah di organ tubuh seperti otak, hati dan ginjal sehingga menyebabkan tersumbatnya pembuluh darah pada organ-organ tubuh tersebut.

1.2 Epidemiologi Malaria

Penularan penyakit malaria banyak terjadi di daerah tropis dan sub tropis, terutama pada daerah yang terdapat orang yang memiliki gametosit dalam darahnya. Nyamuk *anopheles* yang mengigit orang bergametosit menjadi terinfeksi dan menularkannya kepada orang sehat dengan menggigitnya. Negara-negara di

Asia, Afrika, dan Amerika Selatan merupakan endemik malaria di dunia. Malaria juga menyerang Amerika Serikat, Eropa, Australia dan Kanada walaupun tingkat kejadiannya kecil dimana wabah yang terjadi biasanya terjadi karena adanya infeksi nyamuk local yang terinfeksi oleh penderitanya dari negara endemik malaria. Negara di daerah Pasifik Tengah dan Pasifik Selatan seperti Hawaii dan Selandia Baru merupakan daerah yang sejak awal dinyatakan sebagai daerah bebas malaria. Hal ini disebabkan oleh kondisi iklim dan temperature di daerah tersebut tidak sesuai untuk perkembangan malaria dalam tubuh nyamuk *Anopheles* (*Anophelism without malaria*).

Batas penyebaran malaria adalah 64°LU (Rusia) dan 32°LS (Argentina). Dilihat dari ketinggian daratan yang memungkinkan penyebaran malaria adalah 400 dpl (Laut Mati) dan 2600 dpl (Bolivia). Parasit yang memiliki distribusi geografis paling luas adalah *Plasmodium vivax*, dimulai dari daerah beriklim dingin, subtropis hingga daerah tropis. *Plasmodium ovale* pada umumnya ditemui di daerah Afrika yang beriklim tropis, juga ditemui di daerah Pasifik Barat. Di daerah Asia Tenggara, negara yang termasuk wilayah endemis malaria adalah Indonesia Bangladesh, India, Maladewa, Nepal, Srilanka, Myanmar, dan Thailand.

Di Indonesia, penyakit malaria tersebar di seluruh pulau dengan derajat endemisitas yang berbeda, dan dapat berjangkit di daerah dengan ketinggian sampai 1800 dpl. Penduduk yang memiliki resiko tinggi adalah anak-anak balita, wanita hamil dan penduduk non imun yang mengunjungi daerah endemik malaria. Angka API (Annual Paracite Incidence) di pulau Jawa dan Bali pada tahun 2000 berkisar 0,81 per 1000 penduduk, turun menjadi 0,15 per 1000 penduduk di tahun 2004. Namun kembali naik di tahun 2010 ke angka 1,96. Sedangkan di luar pulau Jawa-Bali angka AMI (Annual Malaria Incidence) tinggi di kisaran 31,09 per 1000 penduduk di tahun 2000, turun menjadi 12,26 per 1000 penduduk di tahun 2009. Spesies yang banyak dijumpai di Indonesia adalah *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium malaria* banyak ditemukan di Indonesia bagian timur sedangkan *Plasmodium ovale* ditemukan di Papua dan NTT.

1.3 Siklus Hidup Parasit Malaria

1. Siklus di luar sel darah merah

Siklus di luar sel darah merah (eksoeritrositer) berlangsung dalam hati. Stadium ini dimulai saat nyamuk *anopheles* betina menggigit manusia dan

memasukan sporozoit yang terdapat pada air liurnya ke dalam darah manusia. Beberapa menit kemudian (0,5-1 jam) sporozoit tiba di hati dan menginfeksi hati. Di hati sporozoit mengalami reproduksi aseksual (skizogoni) atau proses pemisahan dan menghasilkan parasit anak (merozoit) yang kemudian akan di keluarkan dari sel hati. Pada *plasmodium vivax* dan *plasmodium ovale* ditemukan dalam bentuk laten dalam hati yang disebut hipnosoit, yang merupakan suatu fase hidup parasit malaria yang nantinya dapat menyebabkan kumat/kambuh/rekurensi (*long term relapse*). *P.vivax* dapat kambuh berkali-kali sampai jangka waktu 3-4 tahun sedangkan *P. Ovale* sampai bertahun-tahun jika tidak di obati dengan baik.

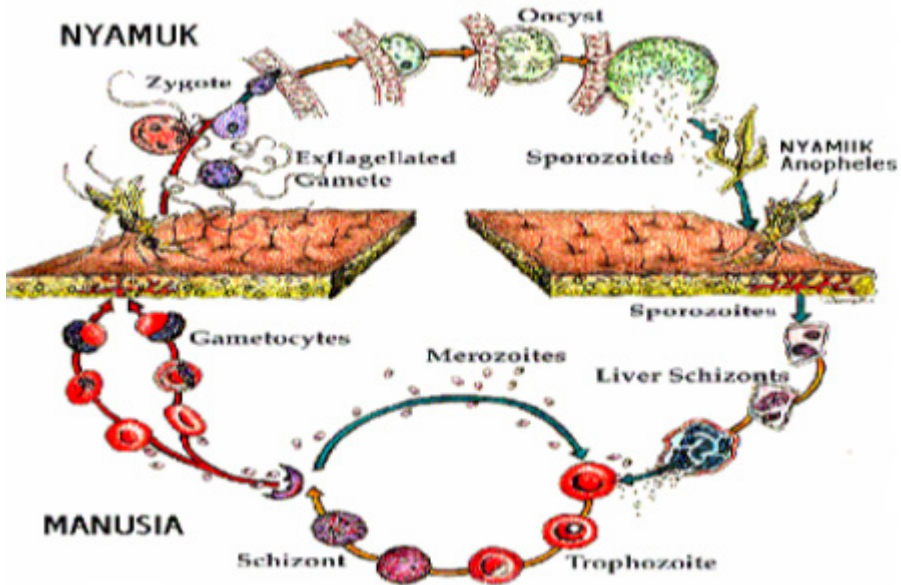
2. Siklus dalam sel darah merah

Siklus dalam darah dimulai dengan keluarnya merozoit dari skizon matang di hati ke sirkulasi. Siklus dalam sel darah merah (eritrositer) ini terbagi menjadi siklus sisogoni yang menimbulkan demam dan siklus gametogoni yang menyebabkan seseorang menjadi sumber penularan bagi nyamuk (Depkes RI,1999).

a. Siklus Seksual Dalam Tubuh Nyamuk

Gametosit matang dalam darah penderita yang terhisap oleh nyamuk akan mengalami pematangan menjadi gamet (gametogenesis) sedangkan parasit malaria yang berbentuk trofozoit, skizon, merozoit dicerna dalam lambung nyamuk. Mikro gametosit membelah menjadi 4-8 mikro gamet (gamet jantan) dan makro gametosit mengalami kematangan menjadi makro gamet (gamet betina). Kemudian pembuahan terjadi antara mikro gamet dan makro gamet yang disebut zigot. Pada mulanya berbentuk bulat kemudian berubah menjadi memanjang dan dapat bergerak dan disebut ookinet. Ookinet menembus dinding lambung dan menjadi bentuk bulat disebut ookista. Ookista makin lama makin besar dan di dalamnya intinya membelah-belah dan masing-masing inti diliputi protoplasma dan mempunyai bentuk memanjang (10-15 mikron) di sebut sporozoit. Ookista akan pecah dan ribuan sporozoit akan dibebaskan dalam rongga nyamuk yang kemudian akan mencapai kelenjar liur. Nyamuk *anopheles* betina menjadi siap menularkan penyakit malaria. Prinsip pemberantasan malaria antara lain didasarkan pada siklus ini yaitu dengan mengusahakan umur nyamuk lebih pendek dari masa inkubasi ekstrinsik sehingga siklus sporogoni (karena menghasilkan sporozoit) tidak

dapat berlangsung. Berikut gambar siklus hidup parasit malaria dalam tubuh nyamuk dan manusia:



Gambar 4. Siklus Hidup Parasit Malaria

1.4 Vektor Malaria

Nyamuk *Anopheles* yang dikenal luas sebagai vektor pembawa penyakit malaria tersebar di seluruh dunia meliputi lebih dari 2000 spesies, di Indonesia ada sekitar 80 spesies. Namun tidak semua spesies *Anopheles* menjadi vektor penularan malaria. Hingga saat ini, di Indonesia, ditemukan 24 spesies *Anopheles* yang ditengarai menjadi sebab penularan malaria. Vektor-vektor tersebut berkembang biak dan menyesuaikan diri dengan keadaan ekologi setempat. Spesies *Anopheles* yang paling dominan terdapat di Indonesia antara lain:

1. *Anopheles aconitus*

Sebetulnya *An. Aconitus* betina lebih sering menghisap darah ternak dibandingkan manusia. Perkembangan vektor ini erat hubungannya dengan lingkungan yang memiliki kebiasaan menempatkan kandang ternak satu atap dengan rumah penduduk. Nyamuk *An. Aconitus* aktif menggigit pada malam

hari. Sekitar 80% dijumpai di luar rumah penduduk antara jam 18.00 sampai 22.00. nyamuk jenis ini biasanya mencari darah di dalam rumah penduduk dan langsung keluar rumah. Suka hinggap di daerah-daerah lembab seperti di pinggir parit, pinggiran dan tebing sungai, tempat-tempat yang lembab, basah dan dekat dengan air. Daerah persawahan dan saluran irigasi adalah tempat perindukan ideal untuk vektor *An. aconitus*, terutama persawahan berteras, menjadi tempat yang baik untuk perkembangan nyamuk ini.

2. *Anopheles sondaicus*

Nyamuk jenis ini lebih sering menghisap darah manusia daripada binatang. Aktif menggigit pada malam hari, paling sering antara jam 22.00 sampai 01.00 dini hari. Saat malam hari nyamuk jenis ini masuk kedalam rumah dan hinggap di dinding, baik sebelum maupun setelah menghisap darah, tidak langsung keluar rumah seperti *An. acinutus*.

Anopheles sondaicus berkembang dengan baik di air payau, campuran antara air tawar dan air laut/asin dengan kadar garam optimum 12% sampai 18%. Penyebaran jentik nyamuknya tidak merata di permukaan air tetapi sering terkumpul di tempat-tempat yang lebih tertutup, seperti di antara tanaman air yang mengapung, sampah dan rumput yang tumbuh di pinggir sungai atau pun parit.

3. *Anopheles maculatus*

Seperti *An. aconitus*, vektor *Anopheles maculatus* betina lebih sering menghisap darah binatang daripada darah manusia. Nyamuk ini aktif mencari darah di malam hari sekitar pukul 21.00 - 03.00. Nyamuk jenis ini berkembang di daerah pegunungan, tempat perindukan yang spesifik adalah di sungai kecil berair jernih juga di mata air yang mendapat sinar matahari langsung. Pada kolam yang berair jernih juga dapat ditemukan jentik nyamuk ini, walaupun densitasnya rendah. Densitas populasi *A. maculatus* tinggi pada musim kemarau dan agak berkurang pada musim hujan karena tempat perindukannya hanyut terbawa arus.

Nyamuk ini berkembang biak di daerah pegunungan, dimana tempat perindukan yang spesifik vektor *An. maculatus* adalah di sungai yang kecil dengan air jernih, mata air yang mendapat sinar matahari langsung. Di kolam

dengan air jernih juga ditemukan jentik nyamuk ini, meskipun densitasnya rendah.

4. *Anopheles barbirostris*

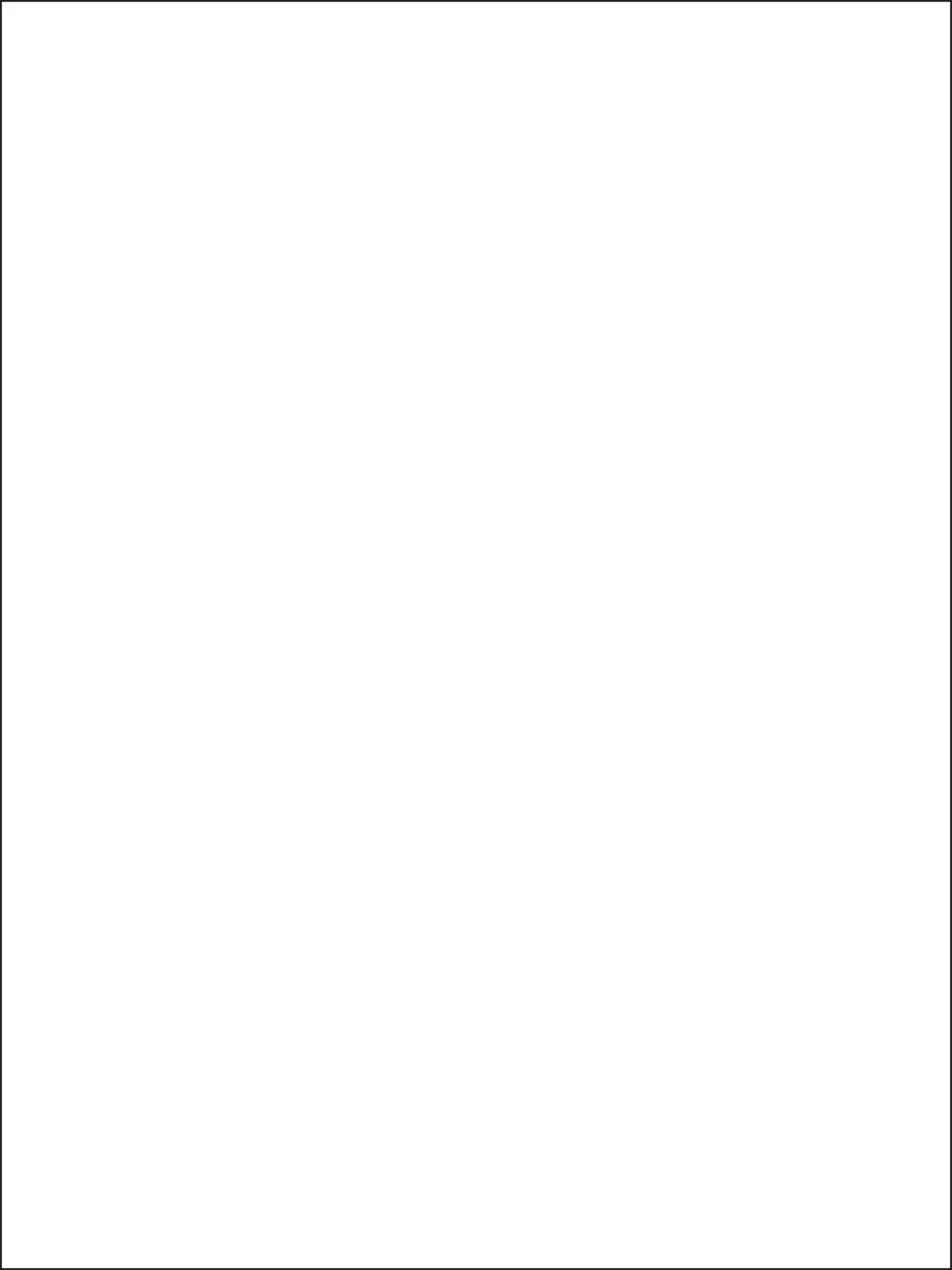
Di daerah Sumatera dan Jawa, nyamuk jenis ini jarang mengigit manusia, lebih sering menghisap darah binatang. Sedangkan di daerah Sulawesi, Nusa Tenggara Timur dan Timor timur, nyamuk *Anopheles barbitorus* lebih sering mengigit manusia daripada binatang. Nyamuk ini aktif mencari darah di malam hingga dini hari sekitar pukul 23.00 sampai 05.00 pagi, dengan frekuensi mencari darah 3 hari sekali. Lebih sering hinggap di pohon-pohon dan tanaman perdu di sekitar rumah dan lebih menyukai istirahat di alam terbuka, sehingga pada siang hari jarang ditemukan di dalam rumah penduduk. Tempat perkembangbiakan idealnya di areal persawahan dan saluran irigasi, kolam dan juga rawa-rawa.

5. *Anopheles balabacensis*

Merupakan spesies antropofilik, yaitu lebih menyukai darah manusia daripada darah binatang. Vektor ini memiliki kebiasaan mencari darah pada tengah malam hingga sekitar jam 04.00 menjelang fajar. Habitat aslinya di hutan, berkembang biak di genangan air tawar. Pada siang hari, akan sulit menemukan nyamuk ini di dalam rumah, karena mereka lebih menyukai tempat yang rimbun seperti hutan dan semak-semak di sekitar rumah.

6. *Anopheles subpictus*

Vektor *Anopheles subpictus* lebih menyukai darah binatang ternak daripada darah manusia. Aktif sepanjang malam hari dan menyukai hinggap di dinding rumah. Jentik nyamuknya sering dijumpai bersama jentik *Anopheles sudaicus* di air payau, tetapi lebih bisa bertahan di air dengan kadar garam (salinitas) rendah mendekati tawar.



Bab 2

Malaria Di Indonesia

Awal laporan tentang adanya penyakit malaria di Indonesia disampaikan oleh tentara Belanda. Pada saat itu disebutkan munculnya wabah malaria di wilayah Cirebon pada rentang waktu antara tahun 1852 sampai tahun 1854. Pada tahun 1911, Pemerintah kolonial Belanda mulai mengadakan pemberantasan malaria dengan serangkaian usaha penanganan, tetapi baru bias direalisasi di tahun 1914. Di saat penjajahan oleh Jepang, usaha pemberantasan malaria tidak berjalan alias berhenti dikarenakan pemerintah Jepang memiliki kebijakan yang lebih difokuskan pada bidang militer. Selanjutnya pada era Indonesia merdeka, usaha penanganan pencegahan dan pengobatan dilakukan untuk menghindari dan meminimalisir terjadinya wabah malaria ini.

2.1 Usaha Pemberantasan Penyakit Malaria pada masa Penjajahan

Penanganan penyakit malaria sejatinya merupakan salah satu bagian yang tak dapat dipisahkan dari usaha Pemerintah kolonial Belanda untuk mendirikan Jawatan Kesehatan Rakyat pada tahun 1925. Di sisi lain ada juga usaha pengobatan dengan dilakukannya pembentukan pelayanan kesehatan yang pada awalnya dimulai dengan pendirian rumah sakit tentara. Lembaga Jawatan kesehatan ini sejatinya merupakan kelanjutan dari lembaga Jawatan Kesehatan Tentara (*Militair Geneeskundige Dienst*) yang didirikan tahun 1808 pada periode kepemimpinan Gubernur Jenderal H. W. Daendels. Di masa itu terdapat Pada saat itu ada tiga rumas sakit tentara yang besar yaitu di Batavia (Jakarta), Semarang dan Surabaya. Pada tahun 1809 dimulai usaha kesehatan sipil dan pada tahun 1820 dikeluarkan Peraturan Pemerintah tentang Jawatan Kesehatan Sipil/ Selanjutnya pada tahun 1827 kedua jawatan tersebut digabungkan. Baru pada tahun 1911 ada pemisahan antara kedua jawatan tersebut.

Kemudian pada perkembangannya di bidang kesehatan, sejak tahun 1907 peraturan *verplichte doodschouw* (kewajiban pemeriksaan mayat) yang diwajibkan untuk memenuhi persyaratan mendapatkan surat keterangan kematian. Berdasarkan pelaksanaan peraturan tersebut maka urutan penyebab kematian di

tiga kota besar tersebut (Batavia, Semarang dan Surabaya) dapat diketahui. Batavia merupakan kota besar dengan urutan penyebab kematian oleh penyakit kolera, tuberkulosis (TBC) paru, tifus, malaria, dan disentri. Sedangkan penyebab kematian di kota Semarang adalah kolera, malaria, tifus, TBC paru, dan disentri, serta untuk kota Surabaya adalah malaria, TBC paru, kolera, tifus dan disentri.

Penanganan penyakit malaria belum dilakukan dengan tepat hingga pada akhirnya pada tahun 1882, Laveran (Charles Louis Alphonse Laveran, peraih penghargaan Nobel untuk Fisiologi dan Medis pada tahun 1907) menemukan penyebab penyakit malaria yaitu parasit Plasmodium yang ditularkan melalui nyamuk.

Penanganan malaria belum dilakukan dengan upaya yang tepat sampai akhirnya pada tahun 1882, Laveran (*Charles Louis Alphonse Laveran*, peraih penghargaan Nobel untuk Fisiologi dan Medis pada 1907) menemukan plasmodium malaria sebagai penyebab penyakit malaria, dengan penularan melalui nyamuk.

Menyadari bahwa penyakit malaria sudah menjadi ancaman kesehatan rakyat, maka pada tahun 1911 didirikanlah jawatan kesehatan sipil sebagai usaha penyelidikan dan pemberantasan penyakit malaria. Lingkup kerja jawatan kesehatan sipil dari waktu ke waktu semakin diperluas. Oleh karena itu pada tahun 1924 didirikan Biro Malaria Pusat (*Centrale Malaria Bureau*). Dalam menjalankan tugasnya, biro ini selalu bekerja sama dengan Bagian Penyehatan Teknik (*gezondmakinswerken*). Selanjutnya pada tahun 1929 Biro Malaria Pusat mulai mendirikan cabang di kota Surabaya dengan konsentrasi pelayanan untuk kepulauan bagian timur. Untuk wilayah pulau Sumatera, pelayanan dilakukan oleh cabang kota Medan.

Dalam pelaksanaannya, para penyuluh malaria yang ditugaskan untuk menentukan jenis nyamuk dan jentik, memeriksa persediaan darah, melaksanakan pembedahan lambung nyamuk, dan membuat peta wilayah. Pelaksanaan penelitian sebagai usaha pemberantasan penyakit malaria juga dilakukan dengan beberapa metode, antara lain dengan melakukan pembunuhan dan pencegahan perkembangbiakan jentik di sarang-sarangnya, pembunuhan nyamuk dewasa dengan asap, obat nyamuk dan sebagainya, penggunaan kelambu nyamuk untuk mencegah kontak nyamuk dengan manusia, serta pemberian kina. Penerapan penelitian yang didasarkan pada penyelidikan yang tepat terhadap



aspek biologi nyamuk penyebab malaria, maka dapat ditemukan berbagai pola pemberantasannya.

Pola pemberantasan penyakit malaria di wilayah pantai dapat dilakukan dengan cara Species assainnering. Hal pertama yang dilakukan adalah membuat tanggul sepanjang pantai dimana tinggi tanggul dibuat lebih tinggi dari air saat terjadi pasang, demikian juga pada tanah di bagian belakang tanggul. Cara yang kedua adalah dengan membuat saluran yang dibangun dimulai dari muara sungai hingga melampaui batas pemecah gelombang air laut. Cara lainnya adalah dengan melakukan pembagian obat antimalarial yang disarankan, penggunaan kelambu, pengasapan di sarang-sarang nyamuk, serta pemeliharaan tambak secara higienis

Berbeda dengan pola pemberantasan di wilayah pantai, pemberantasan di daerah pedalaman dilakukan dengan cara sebagai berikut: 1. menghadapi *An. Ludlowi* kolam-kolam ikan tawar, yaitu dengan menembus tanggul untuk mengeluarkan airnya dan merubah kolam ikan menjadi sawah; 2. cara biologis, yaitu dengan memasukkan ikan tawes dan ikan kepala timah dalam kolam; 3. memberantas *An. aconitus*, *An. minimus*, dan *An. Macolatus* (biasa ditemukan di tempat yang rendah, saluran air yang kurang terpelihara, dan persawahan) dilakukan cara pemeliharaan saluran air (saluran air masuk maupun pembuangan) secara baik, sehingga tebingnya terbebas dari tumbuh-tumbuhan; penanaman padi secara serentak di persawahan yang pengairannya tergantung dari satu saluran air yang sama; mengeringkan sawah yang tidak digarap dalam dua masa penanaman; 4. khusus *An. maculatus*, digunakan cara biologis dengan menanam tepi aliran/anak sungai dengan tumbuh-tumbuhan yang rindang. Cara ini berguna untuk menutupi air dari cahaya dan sinar matahari (cara yang lebih murah dari pada "*subsoil drainage*" dan "*hillpoot drainage*").

Usaha pemberantasan malaria pada saat itu masih terbatas pada tindakan pemberantasan sarang nyamuk dengan cara membersihkan genangan air atau penyemprotan dengan minyak tanah. Setelah Perang Dunia kedua, senyawa Dikloro Difenil Trikloroetana (DDT) ditemukan dan dapat digunakan sebagai agen pembunuh serangga. Pada tahun 1924 Pemerintah Kolonial Belanda membentuk Dinas Higiene. Namun demikian tujuan awal pendiriannya tidak secara khusus menangani penyakit malaria. Selanjutnya pada perkembangannya malaria menjadi bagian yang tidak dapat dipisahkan dari aktivitas Dinas Higiene tersebut

Pada tahun 1933 dimulai dinas higiene tersendiri dalam bentuk Percontohan Dinas Kesehatan Kabupaten di Purwokerto. Usaha ini tidak lepas dari peran seseorang yang bernama Dr. John Lee Hydrick yang berasal dari Rockefeller Foundation (Amerika Serikat) yang memotori pemberantasan cacing tambang pada tahun 1924 sampai 1939 dengan memfokuskan pada Pendidikan Kesehatan kepada Masyarakat. Ia menjadikan kegiatan Pendidikan Kesehatan (Medisch Hygienische Propaganda) dengan melakukan penelitian operasional mengenai penderita penyakit tambang di wilayah Kabupaten Banyumas.

Selain pendirian dinas tersebut, ada pula upaya kuratif yang dilakukan dengan pendirian rumah sakit. Di daerah Banyumas sebagai salah satu daerah endemis malaria, terdapat misi Zending Gereja-gereja Reformasi Rotterdam (penyebar agama Kristen). Rumah sakit pertama yang dibangun oleh misi Zending terdapat di Purbalingga yaitu desa Trenggiling sekitar awal abad ke-20. Rumah sakit tersebut bernama Rumah Sakit Zending (*Zendingsziekenhuis te Purbalingga*) yang didirikan saat pemerintahan Raden Adipati Ario Dipakoesoema VI pada akhir abad ke-19. Tahun 1925 di kota Banyumas juga didirikan rumah sakit yang diberi nama Rumah Sakit Juliana. Rumah sakit tersebut diresmikan tepat bersamaan dengan ulang tahun Putri Mahkota Belanda Sri Ratu Juliana pada tanggal 30 April 1925. Rumah sakit ini dibuat dan dibiayai oleh pemerintah daerah (*gewest*). Tahun 1935, *Zendingsziekenhuis te Poerwokerto* (Rumah Sakit Zending Purwokerto) membuka cabangnya di Sidareja, Cilacap dalam bentuk klinik. Klinik ini banyak dikunjungi pasien kurang gizi karena daerah Sidareja dan sekitarnya sering dilanda kelaparan. Pasien lainnya adalah penderita malaria dan *frambusia*.

Pada perkembangannya, usaha Kesehatan Rakyat yang semula lebih ditekankan pada usaha kuratif, lambat laun berkembang pula ke arah preventif. Sebagian dari usaha kuratif diserahkan pada "inisiatif partikelir" (1917 - 1937) seperti Zending, Missie, Bala Keselamatan (*Leger des Heils*), perusahaan perkebunan. Dalam tahun 1937 sampai meletusnya Perang Dunia II, pemerintah Pusat menyerahkan usaha kuratif kepada daerah otonom, namun tetap diawasi dan dikoordinir oleh Pemerintah Pusat. Seiring dengan perkembangan dalam bidang kuratif, maka usaha preventif juga berkembang. Usaha kuratif dan preventif mulai digalakkan dan dikembangkan di perusahaan-perusahaan perkebunan Belanda yang memang bertujuan untuk meningkatkan derajat kesehatan para pekerja perkebunan, dan dengan demikian meningkat pula daya kerja (*arbeidscapaciteit*)

dan daya produksinya (*Productie capaciteit*). Ketika masa pendudukan Jepang, upaya kuratif maupun preventif terhadap penyebaran malaria praktis terhenti. Hal ini karena pemerintahan pendudukan Jepang lebih fokus dan menitik beratkan arah kebijakannya pada kegiatan militer. (Depkes RI, 2007).

2.2 Pemberantasan Malaria pada masa Indonesia Merdeka

Secara umum system dan cara penanganan malaria pada masa kemerdekaan Indonesia tidak banyak berubah dari sebelumnya, namun hanya disesuaikan dengan kondisi perkembangan teknologi dan kondisi sosial yang terjadi pada saat itu. Pada tahun 1949 dilakukan usaha pemberantasan malaria secara serentak. Pada waktu yang bersamaan pemerintah Kolonial Belanda sedang melakukan percobaan penyemprotan DDT di beberapa daerah di Yogyakarta.

Kemudian pada tahun 1950-1959 telah dilakukan penyemprotan DDT secara berkala melalui bantuan WHO (*World Health Organization*) menggunakan metode Malaria Control Program di seluruh wilayah Indonesia untuk melindungi 30 juta jiwa di daerah endemik malaria dalam jangka waktu lima tahun. Program ini dimulai pada tahun 1955 dan direncanakan berakhir pada tahun 1959. Pada akhir tahun 1958

Selanjutnya pada tahun 1950-1959 dilakukan penyemprotan secara berkala dengan DDT yang dibantu WHO (*World Health Organization*) dengan sistem *Malaria Control Program* di seluruh Indonesia untuk melindungi 30 juta jiwa di daerah yang terkena wabah malaria dalam waktu lima tahun, dimulai pada tahun 1955 dan direncanakan akan berakhir pada tahun 1959. Akhir tahun 1958 telah berhasil dilindungi 17 juta jiwa dari wabah malaria ini. Hal ini terselenggara hanya di daerah di mana daerah tersebut mempunyai kondisi yang baik untuk menyelenggarakan usaha ini, seperti di Jawa, tetapi untuk daerah yang kondisinya tidak baik misal di Indonesia bagian Timur hasilnya kurang memuaskan.

Secara umum terdapat beberapa upaya penanganan malaria pada era di mana Indonesia merdeka. Penanganan ini terutama dengan jalan pengendalian vektor malaria. Pada periode sekitar tahun 1952 upaya pengendalian vektor ini dilakukan tanpa menggunakan insektisida. Upaya yang dilakukan adalah dengan perbaikan saluran dan penyaluran irigasi agar alur air tertata dengan rapih dan meminimalisir genangan air, drainase, penimbunan dan pendistribusian obat kina. Pada periode 1952-1959 mulai dijalankan pengendalian vektor malaria dengan insektisida, yaitu

dengan penggunaan DDT & Dieldrin. Ini dilakukan terutama di Jawa, kemudian diperluas ke daerah-daerah endemis lain. Hanya saja dalam perkembangannya, mulai terjadi resistensi (kekebalan) dari nyamuk penyebar malaria, terhadap insektisida ini. *An. Aconitus* terhadap Dieldrin dan *An. Sundaicus* terhadap DDT. Pada periode 1959-1968 dijalankan program pembasmian Malaria. Mulai tahun 1959 pembasmian Malaria dilakukan melalui program koordinasi KOPEM. Hanya saja, dikarenakan kondisi sosial dan politik dan juga ekonomi yang goncang, mulai tahun 1966 program ini mengalami kemunduran. Pada periode 1969 hingga dekade akhir abad ke-20, program pemberantasan Malaria terintegrasi dalam Yankes di Puskesmas. Di tahun 1997 dilakukan intensifikasi P2 (program pemberantasan) Malaria (Proyek ICDC-ADB/*Intensification of communicable Disease Control - Asian Development Bank*). Pada dasarnya penanganan pemberantasan malaria ini dengan tujuan agar penyakit malaria tidak menjadi masalah krusial bagi kesehatan masyarakat.

Sejak tahun 2005 sampai tahun 2010, Indonesia telah berhasil mengurangi kasus malaria sebesar 53% yaitu dari 437.323 kasus menjadi 229.819 kasus. (Harnoko. 2008).

Bab 3

Target Obat Antimalaria

Pengendalian dan pengobatan malaria menjadi sangat sulit oleh ditemukannya resistensi terhadap obat antimalaria utama seperti *chloroquine*. Untuk melawan masalah resistensi ini, penemuan obat baru dan penentuan target antimalaria baru sangat dibutuhkan. Dalam bagian ini akan dijelaskan berbagai target obat dalam parasit malaria yang nantinya dapat digunakan sebagai arahan untuk mengembangkan kandidat molekul obat antimalaria yang baru.

3.1 Target Sitosol

Jalur folat merupakan target utama obat kombinasi *pyrimethamine-sulfadoxine*. *Pyrimethamine* memiliki aktivitas menghambat enzim dihidrofolat reduktase (dhfr), dan sulfadoxine menghambat dihidropteroat sintase (dhps). Aktivitas ini memberikan jenis kombinasi antimalaria yang efektif dan murah. Sayangnya, resistensi terhadap kombinasi obat ini telah meluas. Kombinasi obat yang baru yaitu Lapdap (*proguanil-dapsone*) juga telah digunakan. *Proguanil* mampu menghambat dhfr dan *dapsone* menghambat dhps. Kombinasi ini cukup efektif di Afrika.

Plasmodium memperoleh energinya paling banyak melalui proses glikolisis. Penghambatan jalur glikolisis ini dapat dijadikan sebagai salah satu mekanisme antimalaria. Salah satu target yang cukup lama diteliti adalah enzim Pf laktat dehidrogenase (PfLDH). Enzim mengalami kristalisasi oleh adanya inhibitor PfLDH yang diantaranya adalah asam oksamat dan *chloroquine*. Sebuah usaha besar difokuskan pada pengembangan inhibitor PfLDH seperti turunan *gossypol* dan senyawa berbasis *naphthoic acid*.

Plasmodium tidak melakukan jalur *de novo* dalam melakukan biosintesis purin nukleotida. Biosintesis tergantung pada jalur penyelamatan terhadap ketersediaan purin. Beberapa enzim yang terlibat dalam jalur penyelamatan ini dapat berpotensi dijadikan target obat. Enzim *purine nucleoside phosphorylase* (PfPNP) mengubah *inosine* atau *5'-methylinosine* menjadi *hypoxanthine*. Immucillin H, berpotensi mematikan PNP parasit dalam kultur, tapi juga akan menghambat enzim sel darah merah.

Hypoxanthine-guanine-xanthine phosphoribosyl transferase (PfHGXPRT) mengkatalisis reaksi pemindahan gugus *phosphoribosyl* menjadi *hypoxanthine*, *xanthine* atau *guanine* untuk menghasilkan nukleotida yang sesuai. Struktur enzim sangat mirip dengan enzim tuan rumah walaupun hanya enzim parasit yang mampu menggunakan *xanthine* sebagai substrat.

Tiol memainkan peranan penting dalam menjaga keadaan redoks di dalam sel dan parasit malaria sangat sensitif terhadap lingkungan oksidatifnya. Sehingga penghambatan metabolisme tiol merupakan strategi potensial yang dapat digunakan untuk mengembangkan obat antimalaria. *Plasmodium* memiliki isoform *glutathione-s-transferase* (PfGST, kelas m atau p) tunggal. Adanya kantong hidrofobik dalam enzim diduga sesuai sebagai target obat. Heamin memiliki penghambatan yang lebih kuat terhadap PfGST dibandingkan terhadap enzim kelas p plasental. Penghambatan PfGST ini dapat meningkatkan efek penghambatan *chloroquine*. *Glutathione reductase* juga dapat menjadi target obat lainnya.

3.2 Target Biosintesis dan Transpor Membran

Selama tahap intraeritrosit, *P. falciparum* melakukan sintesis komponen membran yang cukup banyak dengan melibatkan metabolisme fosfolipida. Pendekatan untuk menghambat biogenesis *de novo phosphatidyl choline* melalui penggunaan garam ammonium mono- dan bis-kuartener yang meniru struktur choline, telah dikembangkan.

New Permeability Pathways (NPPs) dalam tahap intraeritrosit untuk memasok nutrisi melewati membran sel darah merah juga sedang diteliti sebagai target obat.

Teknik berdasarkan pengambilan radiotracer, hemolisis, fluorosensi, dan metode elektrofisiologi telah digunakan untuk mengetahui senyawa yang dapat menghambat NPPs. Teknik ini pada dasarnya adalah teknik anion selektif.

3.3 Target Vakuola Makanan

Fungsi utama vakuola adalah untuk mendegradasi hemoglobin asing dalam sel darah merah tuan rumah melalui mesin sitostom serta menyediakan asam amino untuk parasit. Proses tersebut membutuhkan berbagai macam protease. Penghambatan proses ini dapat dijadikan sebagai target obat. Degradasi yang menyeluruh terhadap hemoglobin juga menyebabkan terbentuknya haem dalam

jumlah yang besar yang mempunyai sifat racun bagi parasit dan juga menyebabkan kerusakan membran yang disebabkan oleh sifat peroksida haem. Jalur detoksifikasi yang paling penting yang dilakukan oleh *P.falciparum* adalah pembentukan pigmen hemozoin. Sampai saat ini mekanisme pembentukan hemozoin masih menjadi perdebatan.

3.4 Target Mitokondria

Mitokondria *P.falciparum* tidak normal. Pada tahap aseksual, mitokondria tidak memiliki krista, kemungkinan krista terbentuk pada tahap gametosit. Mitokondria sangat erat kaitannya dengan apikoplas pada seluruh tahapannya dalam pembentukan parasit. Plasmodium memperoleh energinya melalui proses glikolisis. Bukti nyata dapat dilihat dalam kasus penempatan dihydroorate dehydrogenase di bagian membran dalam mitokondria. Dihydroorate yang disintesis di dalam sitosol diubah menjadi ororate di dalam mitokondria oleh enzim *dihydroorate dehydrogenase* yang melakukan transfer elektron kepada koenzim Q. Plasmodium tidak memiliki jalur penyelamatan (salvage pathway) terhadap biosintesis pyrimidine dan *de novo* biosintesis *pyrimidine* merupakan target obat yang ideal.

3.5 Target obat sebagai Apikoplas

Asal protein apikoplas cukup menarik untuk diteliti. Suatu konsensus menyatakan bahwa kode-kode inti protein apikoplas membawa sinyal bipartit pada akhir terminal-N. Setelah memasuki jalur sekresi, sinyal peptida dilepaskan, memunculkan peptida transit yang merupakan mekanisme khusus untuk memindahkan struktur multimembran apikoplas.

Target apikoplas meliputi:

1. Target Biosintesis Asam Lemak

Genom *Plasmodium falciparum* mengandung gen-gen untuk jalur *Fatty Acid Synthase* II (FAS II). Penelitian mengatakan bahwa enzim FAS II terletak di dalam apikoplas. Jalur FAS I melibatkan multi fungsi enzim yang mengkatalisis reaksi perpanjangan dan enzim-enzim ini ditemukan di dalam sitosol fungi dan sel eukariot. Dalam jalur FAS II, masing-masing reaksi dikatalisis oleh enzim yang berbeda dan terjadi dalam alga dan tanaman.

Kebanyakan enzim-enzim dalam jalur FAS II dalam *Plasmodium falciparum*, FaBI atau *enoyl-ACP reductase*, mengkatalisis tahap akhir dalam siklus perpanjangan rantai. Enzim-enzim ini telah dipelajari dengan teliti dari sudut pandang identifikasi inhibitor yang potensial. Enzim mengkatalisis perubahan *trans-2-acyl-ACP* menjadi *acyl-ACP* dengan menggunakan bantuan NADH sebagai kofaktor. Berdasarkan pada senyawa yang memiliki potensi menghambat *enoyl-ACP* reduktase suatu bakteri, efek penghambatan *triclosan*, *diasoborine*, *isoniazid acid* dan *ethionamide* pada enzim *Plasmodium* dan pertumbuhannya dalam kultur telah dipelajari.

2. Target Biosintesis Isoprenoid

Genom parasit malaria memberikan bukti tentang adanya jalur non mevalonat untuk biosintesis IPP. Adanya *1-deoxy-D-xylose-5-phosphate* (DOXP) synthase dalam genom parasit telah dilaporkan oleh Jomaa *et al.* Jalur DOXP menggunakan *piruvate* dan *glyceraldehyde-3-phosphate* yang dikatalisis oleh enzim DOXP synthase untuk menghasilkan DOXP. DOXP juga digunakan dalam biosintesis *thiamine pyrophosphate* dan *pyridoxal*. Termasuk protein tambahan, delapan enzim diperlukan untuk pembentukan *isopentenyl pyrophosphate* dan *dimethyl allylpyrophosphate* (DMAPP) dan genom *Plasmodium* homolog untuk semua gen yang menghasilkan protein yang potensial sebagai target obat pada apikoplas.

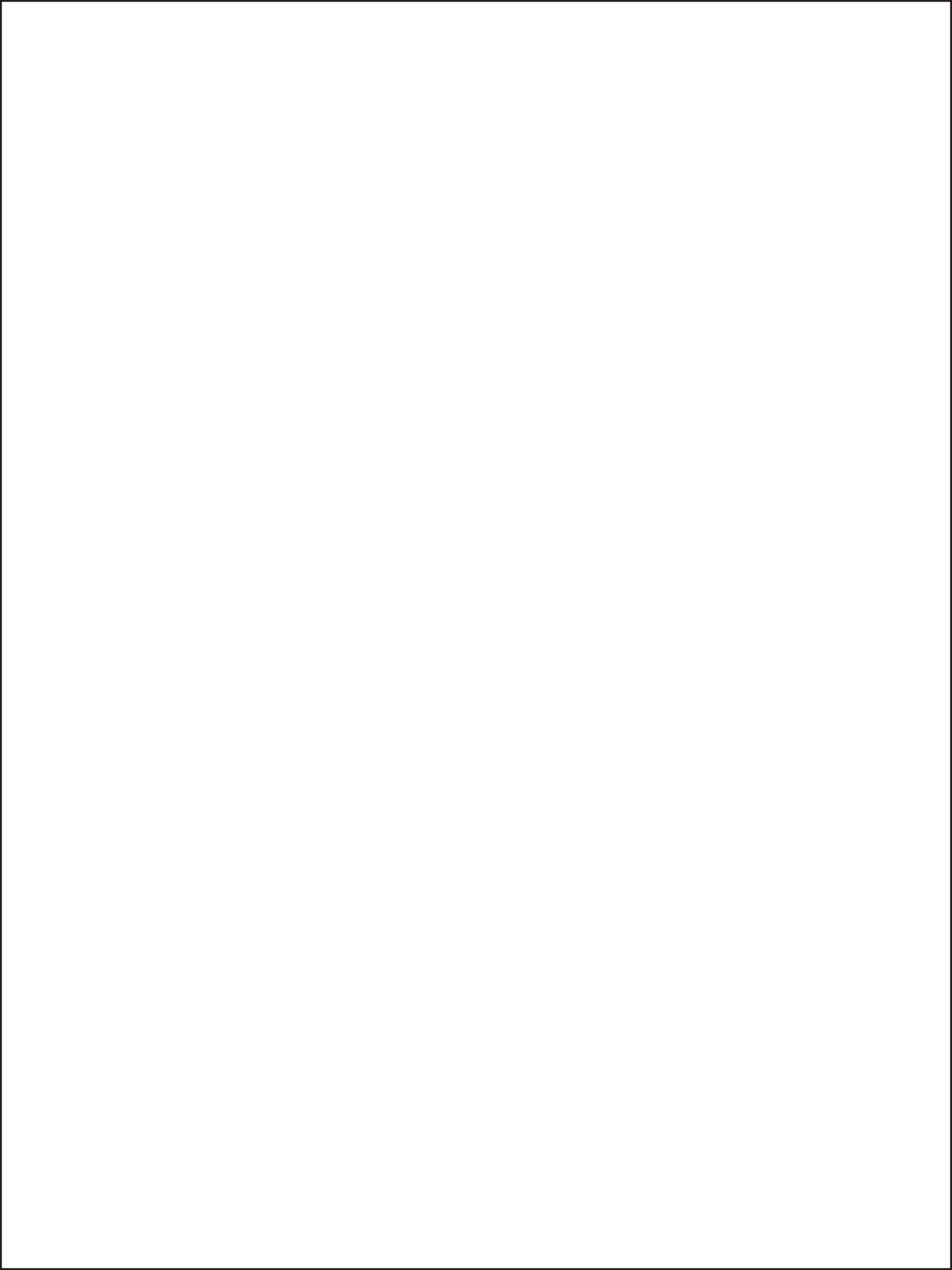
3. Target Sintesis DNA

DNA apikoplas 35 kb memiliki kode batas yang potensial serta mengalami replikasi, transkripsi, mengikuti mekanisme sel prokariot. Sejumlah senyawa antibakteri menghambat mekanisme ini. *Tetracyclin*, *clindamycin*, *macrolid*, dan *chloramphenicol* menghambat sintesis protein pada tahap-tahap yang berbeda. *Quinolone* menghambat *DNA gyrase* dan *rifampicin* menghambat *RNA polymerase*. Semua senyawa ini telah terbukti menunda kematian.

Walaupun antibiotik disebutkan memiliki aktivitas yang lambat, kombinasi seperti *clindamycin* dan *quinine* serta kombinasi *azithromycin* and *artesunate*, cukup efektif dalam uji-uji klinis.

Tabel 1. Target kemoterapi antimalaria

Lokasi Target	Mekanisme	Molekul Target	Terapi	Senyawa baru
Cytosol	Metabolisme folat	Dihydrofolate reductase	Pyrimethamine, proguanil	Chlorproguanil
		Dihydropteroate synthase	Sulpadoxine, dapsone	
	Gycolysis	Thymidylate synthase		5-froorotate
		Lactate dehydog		Gossypol derivatives
		Peptide deformylase		Actinonin
	Protein synthesis	Heat shock protein 90		Galdanamicin
	Glutathione metabolism	Glutathione reductase		Enzyme inhibitors
	Signal transduction	Protein kinase		Oxindole derivatives
	Unknown	Ca ²⁺ ATPase	Artemisinins	
	Parasit membrane	Phospolipids synthesis	Choline transporter	
Membrane transport		Unique channels	quinolines	Dinucleoside dimmers
		Hexose transporter		Hexose derivatives
Food vacuoles		Haem polymerization	Haemozoin	chloroquine
	Haemoglobin hydrolysis	Plasmepsin		Protease inhibitors
		Falcipains		Protease inhibitors
	Free radical generation	Unknown	Artemisinins	New peroxide
	Mithochondrion	Electron transport	Cytochrome C oxidoreductase	Atovaquone
Apicoplast	Protein synthesis	Apicoplast Ribosome	Tetracyclines, clindamycin	
	DNA synthesis	DNA Gyrase	Quinolones	
	Transcription	RNA Polymerase	Rifampin	
	Type II fatty acid biosynthesis	Fab H		Thiolactomycin
		FabI/Pf ENR		Triclosan
	Isoprenoid synthesis	DOXP reductoisomerase		Fosmidomimetics
	Protein famesylation	Farnesyl transferase		Protease inhibitors
extracellular	Erythrocyte invasion	Subtilisin serine protease		



Bab 4

Riset Malaria

4.1 Sejarah Penemuan Antimalaria

Adanya penyakit malaria telah digambarkan oleh Hippocrates sebagai penyakit demam periodik yang terkait dengan air menggenang dan rawa-rawa. Kata “malaria” berasal dari bahasa Italia yaitu “mal” (buruk) dan “aria”(udara). Penyakit ini belum diketahui penyebabnya sampai akhir pada tahun 1880an dan 1890an Alphonse Laveran, Ronald Ross, Battista Grassi dapat mengidentifikasi parasit malaria dan hubungan antara malaria dan nyamuk. Sampai awal abad ke-20, penjelasan mengenai siklus nyamuk masih simpang siur, pencegahan dan terapi malaria tetap berlanjut. Pada masa itu terdapat dua pengobatan herbal yang luar biasa yaitu batang pohon Cinchona (Kina) dan Qinghao (*Artemisia annua*) yang cukup efektif mengatasi malaria selama ratusan tahun sebelum diketahui pemahaman tentang siklus nyamuk. Saat ini kedua senyawa yaitu quinin (dari kulit batang Kina) dan artemisinin (dari Qinghao) menjadi obat utama dalam mengatasi malaria.

Kedokteran barat berubah secara dramatis selama abad ke-19 dan ke-20, yang menyebabkan secara bertahap pengobatan herbal digantikan oleh obat kimia sintesis. Pada tahun 1820, malaria merupakan salah satu penyakit yang untuk pertama kali diobati dengan menggunakan senyawa kimia murni –quinin yang sebelumnya diisolasi dari kulit batang pohon Kina.

Malaria merupakan salah satu penyakit yang paling banyak dipelajari dalam kedokteran barat sampai pertengahan abad ke-20. Sampai pada saat itu, malaria masih menjadi endemik di Amerika Utara dan Eropa. Hal tersebut menjadi sangat penting untuk diperhatikan karena hal tersebut akan menjadi hambatan negara-negara Eropa untuk melakukan ekspansi ke negara-negara tropis. Situasi telah berubah dan saat ini minat negara barat terhadap penelitian malaria telah berkurang padahal secara global malaria belum dapat diberantas.

Quinin

Senyawa quinin disintesis secara alamiah dalam kulit batang pohon Kina, pohon yang berasal dari dataran tinggi Amerika Selatan. Kulit batang Kina pertama kali dikenalkan sebagai antimalaria oleh Jesuit yang berkebangsaan Eropa pada awal abad ke-17 sekembalinya dari Peru. Bangsa Indian Peru memiliki kebiasaan mengunyah kulit batang Kina, tapi bukan untuk mengobati malaria. Malaria juga tidak pernah diceritakan dalam catatan ekspedisi Penemuan Dunia Baru Colombus. Terdapat banyak spekulasi tentang pengetahuan bangsa Indian Amerika Selatan serta penggunaan kulit batang Kina. Dalam sebuah cerita, bangsa Indian menggunakannya saat mereka sedang bekerja di sungai yang dingin di tambang milik Spanyol dengan tujuan untuk menghentikan rasa menggigil. Efek ini kemungkinan dihasilkan oleh pengaruh langsung senyawa quinin terhadap otot rangka dan saraf otot. Hal itu tersebut menjadi alasan bagi Jesuit dan ahli pengobatan lainnya bahwa kemampuan zat dalam kulit batang Kina dalam mengatasi rasa menggigil tersebut dapat dikaitkan dengan efek yang ditimbulkan oleh malaria. Mereka mencoba mengaplikasikan kulit batang tersebut kepada pasien malaria dan ternyata mampu menghilangkan gejala demam yang disebabkan malaria.

Efektifitas kulit batang kina dalam mengatasi malaria membuat sejumlah ahli pengobatan dan dokter di Eropa beramai-ramai menggunakannya, walaupun pada awalnya mereka skeptis terhadap kemampuan kulit batang kina tersebut.

Richard Morton, dalam publikasinya di *Pyretologia* 1692, mengklaim kulit batang kina merupakan "Herculean antidote" terhadap racun yang menyebabkan terjadinya demam dan bila diberikan pada dosis yang sesuai maka pasien dapat segera sehat. Dia juga menggunakan hasil terapi kulit batang kina sebagai petunjuk diagnosis. Selanjutnya idenya lebih jauh dilanjutkan oleh Francesco Torti yang dalam tulisan klasiknya *Therapeutic Specialis*, membuat diagram "pohon demam". Demam yang berbeda ditunjukkan dengan cabang pohon demam yang berbeda dan dibagi menjadi: demam yang dapat datasi dengan kina dan demam yang tidak diatasi dengan kina. Klasifikasi Torti dan pembedaan jenis demam memberi anggapan bahwa demam tertentu saja yang dapat disembuhkan menggunakan kina. Di akhir abad ke-18, formulasi menjadi terstandarisasi dan kina menjadi sangat diterima luas untuk penanganan demam-demam khusus.

Kina menjadi sangat populer pada abad ke-18 sehingga merangsang beberapa peneliti untuk mempelajari beberapa jenis pohon kina. Pada tahun



1820, dua ahli kimia Perancis, Pierre Pelletier dan Joseph Caventou, mengisolasi senyawa alkaloid quinin dan chinchonine dari kulit batang kina. Satu tahun kemudian, ahli obat Perancis berhasil memurnikan quinin dan menggunakannya untuk meanangani pasien dengan gejala demam. Para penjelajah dan peneliti mulai melakukan pencarian spesies kina yang memiliki kandungan quinin yang tertinggi. Charles Ledger dan pembantunya, Manuel Incra Mamani menemukan varietas kina dengan kandungan quinin yang tinggi (*Cinchona ledgeriana*). Pada tahun 1865, setelah tawaran Ledger ditolak oleh Kerajaan Inggris, dia kemudian menjual biji kina hasil temuannya ke pemerintah Kerajaan Belanda. Biji-biji ini merupakan salah satu investasi terbaik dalam sejarah. Dalam waktu yang tidak lama, Kerajaan Belanda melakukan penanaman biji kina tersebut di pula Jawa. Kina Jawa merupakan pemasok 97% quinin di dunia. Produksi pada tahun 1930an mencapai 10 juta kilogram kulit batang kina tiap tahunnya. Dari pertengahan abad ke-19 hingga tahun 1940an, quinin menjadi terapi standar pengobatan malaria di seluruh dunia.

4.2 Pengembangan dan penemuan antimalaria

4.2.1 Antimalaria sintesis

Ilmu kimia organik sintesis mengalami revolusi pada akhir abad ke-19 sebagai bagian dari tanggapan terhadap kebutuhan antimalaria baru. Pada tahun 1856, William Henry Perkins, seorang ahli kimia Inggris yang masih berusia 18 tahun, berusaha melakukan sintesis quinin namun gagal (tidak pernah lagi dilakukan sintesis quinin sampai tahun 1944 bahkan sampai saat ini belum ditemukan metode sintesis yang tepat dan ekonomis untuk diproduksi dalam skala besar). Namun demikian, Perkins berhasil melakukan sintesis “mauve (zat ungu muda)”, zat warna sintesis pertama yang tidak luntur terhadap air. Peristiwa ini memacu pengembangan industri zat warna yang besar di Jerman,

Adanya industri zat warna sintesis yang baru menyebabkan kemajuan ilmu kedokteran. Ketika mikkroorganime patogen untuk pertama kali diidentifikasi, para peneliti mengalami kesulitan untuk melihatnya di bawah mikroskop. Zat warna sintesis terbaru selanjutnya digunakan oleh ahli mekrobiologi sebagai pewarna untuk memudahkan klasifikasi dan pengamatan secara visual. Paul Ehrlich, seorang ilmuwan Jerman, mencatat bahwa senyawa *methylene blue* merupakan senyawa yang efektif dalam proses pewarnanaan parasit malaria. Dia juga

beranggapan bahwa secara *in vivo*, *methylene blue* dapat meracuni parasit. Pada tahun 1891, Ehrlich merawat dua pasien malaria menggunakan *methylene blue*, yang merupakan obat sintetis pertama yang diberikan kepada manusia.

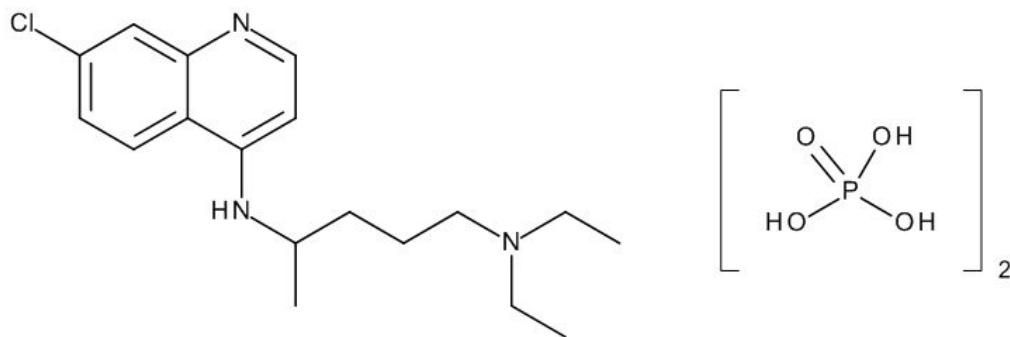
Bayer, salah satu perusahaan Jerman yang memproduksi zat pewarna, dengan segera menjadi perusahaan farmasi yang besar. Sebuah tim yang terdiri dari ahli kimia dan ahli biologi telah dibentuk oleh Bayer untuk membangun antimalaria sintetis yang baru dengan menggunakan *methylene blue* sebagai prototipe. *Plasmoquine*, senyawa *8-aminoquinoline* pertama, terbukti menjadi senyawa pertama mampu mencegah kambuhnya malaria *vivax*. Pada tahun 1932, mereka memproduksi *mepacrine (atebrine)* yang efektif melawan malaria *falciparum*.

Pada tahun 1934, H. Andersag, yang bekerja di Laboratorium Elberfeld milik Bayer IG Farbenindustrie AG, membuat senyawa yang dinamakan resochin (*7-chloro-4-(diethylamino)-1-methylbutylaminoquinoline*). Walaupun kelihatannya senyawa ini cukup menjanjikan, namun ternyata mengalami kegagalan karena toksisitasnya yang terlalu tinggi. Pada tahun 1936, Andersag melakukan sintesis turunan resochin yang diberi nama sontochin (*3-methyl Resochin*) yang memiliki toksisitas rendah.

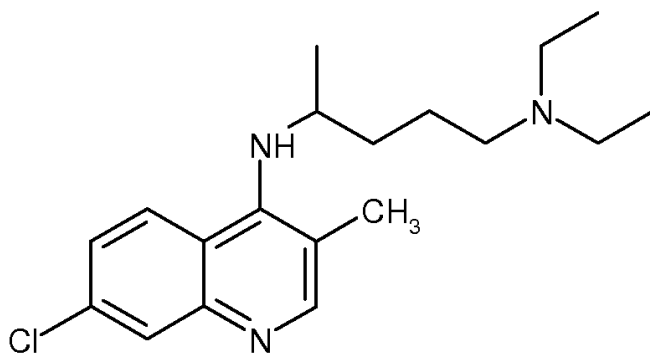


Gambar 5. Perangko bergambarkan obat antimalaria Resochine <http://www.malariastamps.com/RESOCHIN.asp>

Selama Perang Dunia II, pasokan dunia terhadap senyawa quinin terputus sebagai akibat dari dikuasanya pulau Jawa oleh tentara Jepang. *Plasmoquine* dan mepacrine (atebrine), keduanya diproduksi dan digunakan secara luas. Sebagai bagian dari upaya dalam perang, ilmuwan Amerika, Inggris, dan Australia bekerjasama dalam skala usaha membuat senyawa antimalaria sintetis yang baru. Enam belas ribu senyawa telah disintesis dan diuji. Yang mengejutkan para peneliti ini adalah aktivitas yang efektif dari senyawa resochin, salah satu dari senyawa awal yang diuji. Selanjutnya senyawa ini diberi nomor kode SN-183. Pada percobaan kedua, para ilmuwan menganggap senyawa ini terlalu beracun. Resochin selanjutnya berganti nama menjadi chloroquine (SN-7618).



Resochin (Chloroquine phosphate)



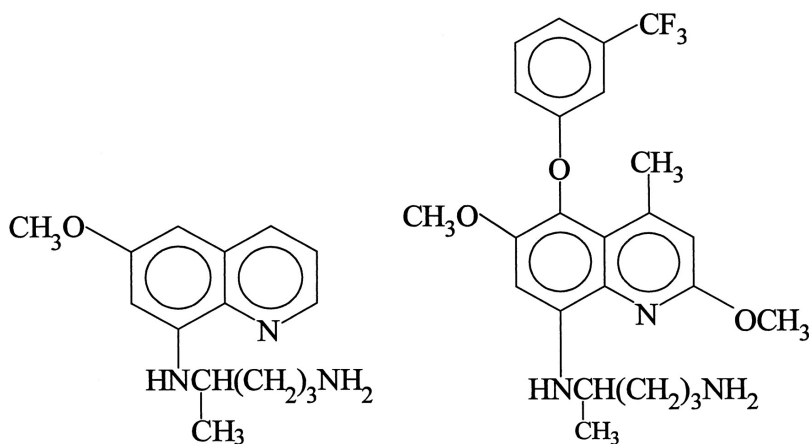
Sontochin

Pada tahun 1946, uji klinis yang dilakukan Amerika Serikat menunjukkan bahwa senyawa *chloroquine* memiliki aktivitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan atebriane. Pengakuan *chloroquine* sebagai obat antimalaria yang paling ampuh merupakan salah satu kisah yang paling menarik dalam sejarah pengembangan obat sintetis.

Chloroquine terbukti menjadi obat antimalaria yang paling efektif dan paling penting serta digunakan secara luas oleh dunia. Pada tahun 1950an, Mario Pinotti dari Brasil mengenalkan strategi penggunaan *chloroquine* dalam bentuk garam dapur pada umumnya sebagai sebuah cara untuk melakukan tindakan profilaksis malaria dalam skala besar. Program garam obat ini (juga menggunakan *chloroquine* dan *pyrimethamine*) dikenal sebagai metode Pinotti. Program ini diterapkan di

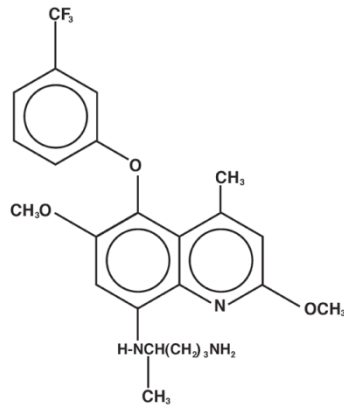
negara-negara Amerika Selatan, Afrika, dan Asia. *Chloroquine* telah menjadi obat utama yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO) melalui *Global Eradication Programme* pada tahun 1950an dan 1960an dan meskipun agak dibayangi oleh penggunaan residu DDT yang luas, kemoprofilaksis menggunakan tablet *chloroquine* atau *chloroquine* tersalut garam merupakan komponen suplemen yang penting dalam program pemberantasan dan pengendalian malaria di beberapa daerah di dunia. Penggunaan *chloroquine* hanya terjadi hingga awal tahun 1960an dengan munculnya resistensi *chloroquine* pada *Plasmodium falciparum* (yang boleh jadi disebabkan oleh adanya pelaksanaan metode Pinotti yang tidak terkendali). Resistensi *chloroquine* saat telah meluas ke beberapa daerah di dunia yang menjadi daerah endemik.

Chloroquine adalah salah satu dari sekian banyak obat antimalaria yang dibuat oleh ilmuwan selama Perang Dunia II. Upaya Amerika juga termasuk upaya untuk membuat versi yang lebih efektif dari 8-aminoquinoline, plasmaquine. Segera setelah berakhirnya perang, primaquine diperkenalkan dan terbukti menjadi obat standar untuk pencegahan kambuhnya malaria vivax. Yang menarik, 50 tahun kemudian, ilmuwan dari militer Amerika Serikat menemukan senyawa 8-aminoquine lainnya yang cukup menjanjikan yaitu WR 238605 dan tafenoquine.



Primaquine

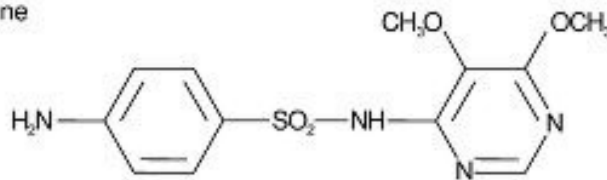
WR 238605



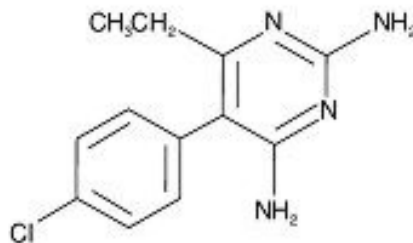
Tafenoquine

Perang di Inggris menyebabkan dimulainya pengembangan senyawa proguanil (Paludrine). Setelah perang berakhir, proguanil digunakan sebagai prototipe untuk mengembangkan obat antimalaria baru yaitu pyrimethamine (Daraprim) pada tahun 1950 oleh Burroghs-Wellcome. Pyrimethamin yang dikombinasi dengan sulfadoxine dikenalkan ke masyarakat pada tahun 1970an dan diberi nama Fansidar. Sampai saat Fansidar masih digunakan secara luas, khususnya di Afrika.

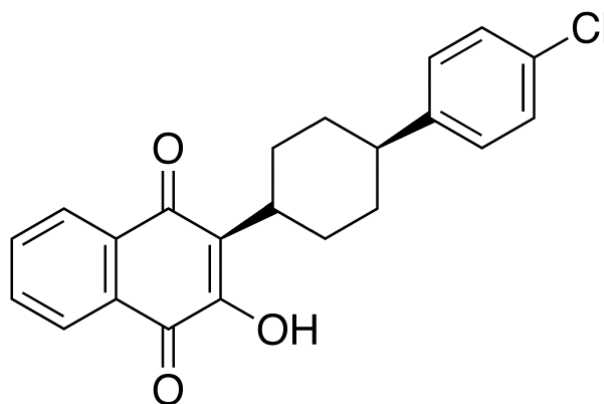
Sulfadoxine



Pyrimethamine

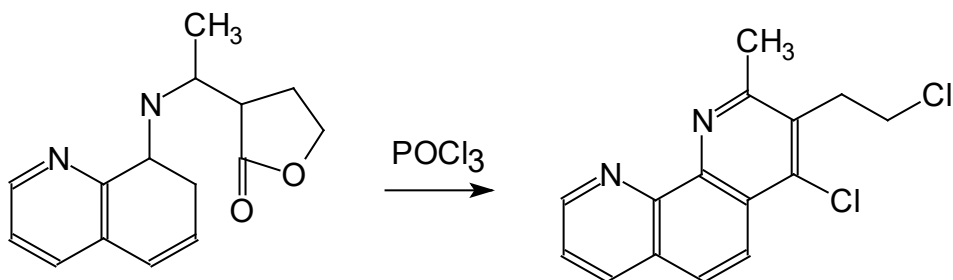


Salah satu senyawa antimalaria lainnya adalah SN-10275 yang digunakan sebagai prototipe pengembangan senyawa mefloquine. Senyawa ini dikenalkan pada pertengahan tahun 1970an. Mefloquine (Lariam) juga digunakan secara luas di dunia. Kelas senyawaan lainnya yang dikembangkan selama Perang Dunia II adalah jenis senyawa 2-hydroxynaphthoquinon. Senyawa ini digunakan sebagai prototipe pengembangan senyawa atovaquone. Saat ini atovaquone yang dikombinasi dengan proguanil diproduksi dengan nama dagang Malarone oleh perusahaan farmasi ternama yaitu Glaxo-Wellcome Pharmaceuticals.



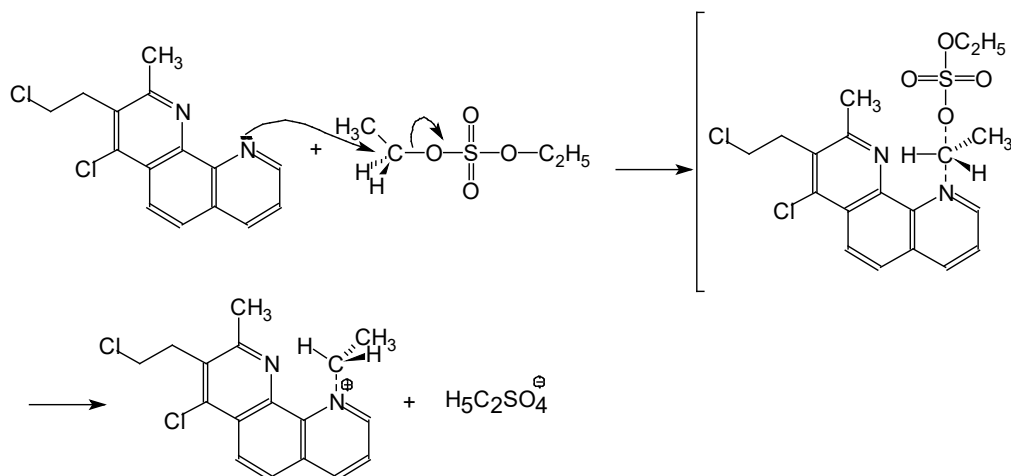
Atovaquone

Senyawa golongan fenantren juga memiliki potensi sebagai antimalaria. Padapenelitian pendahuluan oleh Yapi *et al.*(2000) dengan memasukkan atom N ke dalam kerangka fenantren menghasilkan kerangka senyawa 1,10-fenantrolin. Hal ini dilakukan sebagai upaya untuk menemukan antimalaria baru dengan potensi yang lebih baik dan tingkat keamanan yang tinggi dari golongan fenantren. Yapi, A.D., dkk (2000) telah melakukan sintesis 4-kloro-3-(2-kloroetil)-2-metil-fenantrolin-1,10 dari 3-(1(8-quinolin-3-ylamino)-etiliden)-4,5-dihidrofuran-2-on dengan fosfor oksiklorida (POCl_3) direfluks selama 4 jam.



Kerangka 1,10-fenantrolin mempunyai aktivitas antiplasmodial yang baik. Selanjutnya telah disintesis beberapa turunan 1,10-fenantrolin dan telah diuji aktivitas antiplasmodialnya. Hasilnya menunjukkan beberapa senyawa mempunyai aktivitas yang setara dengan kloroquin sebagai antimalaria utama, tetapi masih kurang aktif dibandingkan halofantrin sebagai prototip golongan fenantren. Hasil yang mengejutkan adalah terjadinya aktivitas yang lebih baik pada saat dilakukan alkilasi pada atom N senyawa turunan 1,10-fenantrolin membentuk suatu fenantrolinium. Senyawaan ini mempunyai kelarutan yang baik dalam sistem biologi berair dibandingkan senyawa-senyawa turunan 1,10-fenantrolin lainnya.

Hadanu R.(2004) telah melakukan sintesis 1(N-metil)-1,10-fenantrolinsulfat dari 1,10-fenantrolin dengan dimetil sulfat (DMS) direfluks pada 100oC selama 4 jam.

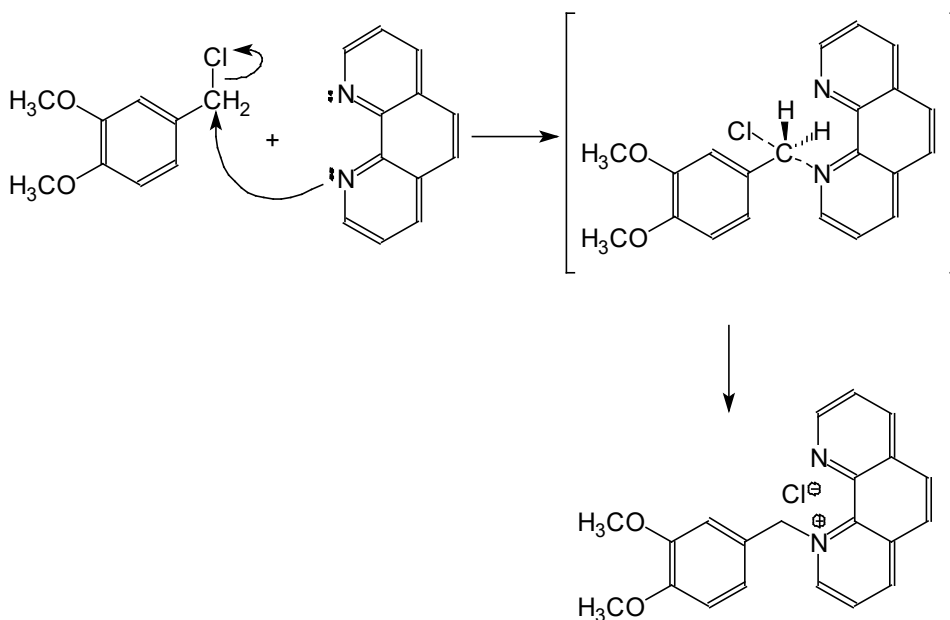


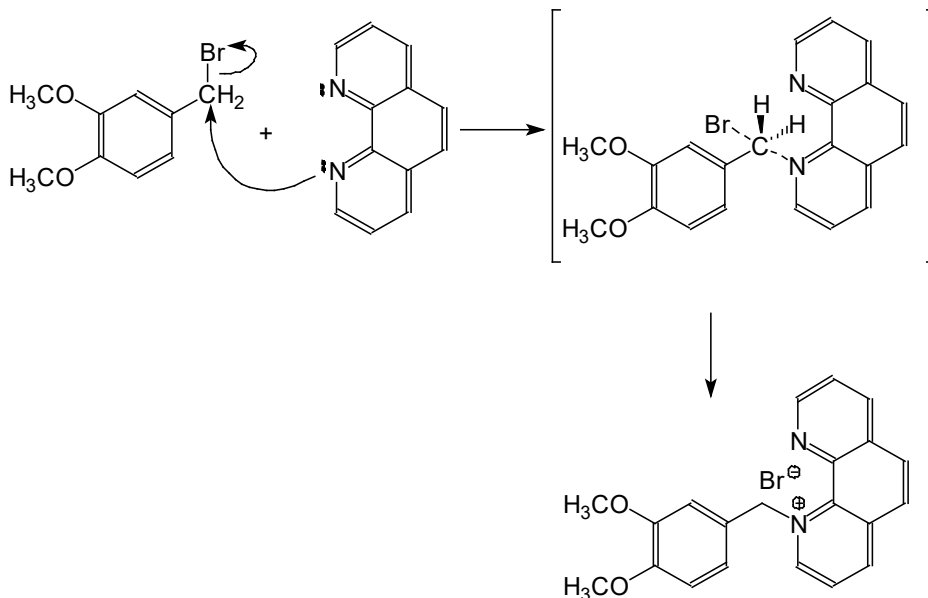
Senyawa 4-kloro-3-(kloroetil)-metil-1,10-fenantrolin adalah senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodial yang paling baik dengan nilai IC50 (Inhibitory Concentration 50%) sekitar 0,50 μ M terhadap strain *P.falciparum* yang resisten terhadap chloroquine (FcBI). Namun demikian nilai IC50 yang diperoleh ini masih jauh dari yang diharapkan (Mustofa dan Tahir, 2001).

Hadanu, (2004) telah melakukan sintesis dua jenis senyawa turunan 1,10-fenantrolin, yaitu (1)-N-alkil-1,10-fenantrolinium dan 3-(2-hidroksietil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol. Sintesis (1)-N-alkil-1,10-fenantrolinium meliputi (1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat, (1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat, dan (1)-N-alkil-1,10-fenantrolinium klorida.

Menurut Wijayanti et al. (2006), senyawa turunan N-benzil-1,10-fenantrolin (benzil-1,10-fenantrolinium) mempunyai aktivitas antiplasmodial yang lebih tinggi dibandingkan senyawa turunan N-alkil-1,10-fenantrolin (alkil-1,10-fenantrolinium).

Untuk memperoleh aktivitas antimalaria yang lebih tinggi, selanjutnya Julianto (2013) melakukan sintesis dua jenis senyawa turunan 1,10-fenantrolin lainnya yaitu (1)-N-3',4'-dimetoksibenzil-1,10-fenantrolinium klorida dan (1)-N-3',4'-dimetoksibenzil-1,10-fenantrolinium bromida.





4.2.2. Antimalaria dari bahan alam tumbuhan

Diperkirakan bahwa 80% penduduk dunia masih menggunakan obat tradisional untuk pengobatan malaria. Banyak negara-negara tropis telah membuat suatu daftar tumbuhan obat secara intensif yang berguna untuk pengobatan berbagai penyakit seperti malaria atau paling tidak untuk demam. Cina secara berkala telah menyusun buku dalam 231 volume dan diantaranya terdapat 3 tumbuhan obat untuk antimalaria. Negara-negara Asia Tenggara juga telah membuat suatu daftar tumbuhan obat, diantaranya terdapat 10 jenis tumbuhan tinggi sebagai obat antimalaria.

Negara-negara kepulauan di Samudera Hindia juga mempunyai daftar pustaka yang kaya tentang obat antimalariannya. Untuk negara-negara Afrika, banyak informasi-informasi tentang tumbuhan obat secara tradisional.

1. Kayu Songga (*Strychnos ligustrina*)

Kayu songga (*Strychnos ligustrina*) merupakan tumbuhan berkhasiat obat yang sudah lama dikenal dan dimanfaatkan oleh masyarakat NTT terutama masyarakat daratan Timor sebagai obat anti malaria dan pemanfaatan secara tradisional dengan cara merendam serutan kayu *S. ligustrina* dalam air panas (Huda, 2006).



Gambar 6. Kayu Songga

Sumber: <http://duniaandromedaku.blogspot.co.id/2012/03/tanaman-langka-paling-populer-di.html>

Suatu studi kimia mengungkapkan bahwa tumbuhan kayu songga mengandung empat senyawa alkaloid, yakni kolobrin N-oksida, striknin Noksida, brusin, dan brusin N-oksida. Kandungan alkaloid terbanyak terdapat pada batang dan akar tumbuhan tersebut.

Manfaat kayu *S. ligustrina* sebagai antimalaria sudah terbukti secara *in vivo* menunjukkan bahwa fraksi etil asetat kayu *S. Ligustrina* pada dosis 2,30 mg/kg BB memiliki aktivitas antimalaria terhadap mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Julianto dan Nurjana (2015) telah melakukan isolasi dan fraksinasi terhadap ekstrak etanol kayu songga serta uji aktivitas antimalarial dengan menggunakan metode secara *in vitro* melalui penghambatan terhadap penghambatan polimerisasi heme.

Bahan Uji	Konsentrasi	% inhibisi	IC ₅₀ (mg/mL)
Ekstrak Etanol	0,63 mg/mL	29,28	0,808
	1,25 mg/mL	36,21	
	2,50 mg/mL	48,10	
	5,00 mg/mL	73,81	
Fraksi Etil asetat	0,63 mg/mL	53,17	0,642
	1,25 mg/mL	59,11	
	2,50 mg/mL	69,46	
	5,00 mg/mL	94,89	
Fraksi Etanol	0,63 mg/mL	42,71	0,738
	1,25 mg/mL	47,88	
	2,50 mg/mL	60,66	
	5,00 mg/mL	85,45	
<i>Chloroquine</i>	0,63 mg/mL	10,3	5,311
	1,25 mg/mL	15,9	
	2,50 mg/mL	27,7	
	5,00 mg/mL	46,9	
DMSO 10 %	-	-	-

Hasil uji polimerisasi hem pada data di atas dinyatakan dalam nilai IC₅₀. Pada ekstrak etanol nilai IC₅₀ sebanyak 0,808 mg/mL, fraksi etil asetat nilai IC₅₀ sebanyak 0,642 mg/mL, fraksi etanol nilai IC₅₀ sebanyak 0,738 mg/mL dan pada *chloroquine* nilai IC₅₀ sebanyak 5,311 mg/mL.

Pada penelitian tersebut *chloroquine* digunakan sebagai kontrol positif, karena *chloroquine* dapat menghambat terbentuknya hemozoin. *Chloroquine* dapat berikatan dengan heme bebas sehingga dapat menghambat proses polimerisasi dan menyebabkan kematian parasit. Bahan uji yang memiliki aktivitas penghambatan polimerisasi hem dibandingkan dengan kontrol positif (*chloroquine*). Bahan uji yang memiliki IC₅₀ lebih kecil dibandingkan IC₅₀ *chloroquine* maka dapat dikatakan bahwa bahan uji tersebut memiliki aktivitas penghambatan polimerisasi heme.

Fraksi etil asetat memiliki aktivitas penghambatan heme paling aktif dibandingkan dengan bahan uji lainnya karena fraksi etil asetat memiliki nilai IC₅₀ paling rendah yaitu 0,642 mg/mL. Semakin rendah nilai IC₅₀ maka semakin tinggi aktivitas penghambatan polimerisasi heme.

Dari hasil uji beberapa golongan senyawa diperoleh hasil bahwa pada fraksi etil asetat batang kayu songga positif mengandung terpenoid flavonoid, alkaloid dan fenolik.

2. Batang Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers)

Brotowali merupakan tanaman asli Indonesia yang mengandung senyawa alkaloid berberin pada batang dan akar, dimana senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antimalaria.



Gambar 7. Tanaman Brotowali

Sumber: <http://manfaatnyasehat.com/manfaat-brotowali/>

Julianto dan Anshory (2014) telah melakukan isolasi dan fraksinasi serta uji antimalarial secara *in vitro* melalui penghambatan polimerisasi heme terhadap ekstrak etanol batang brotowali.

Bahan uji	Konsentrasi	% inhibisi	IC ₅₀ (mg/mL)
Ekstrak etanol	0,63 mg/ mL	20,42	3,929
	1,25 mg/ mL	39,34	
	2,5 mg/ mL	28,08	
	5,00 mg/ mL	61,11	
Fraksi etil asetat	0,63 mg/ mL	40,92	1,228
	1,25 mg/ mL	45,32	
	2,5 mg/ mL	63,72	
	5,00 mg/ mL	75,42	
Fraksi metanol	0,63 mg/ mL	23,34	6,651
	1,25 mg/ mL	28,71	
	2,5 mg/ mL	37,33	
	5,00 mg/ mL	47,21	
<i>Chloroquine</i>	0,63 mg/ mL	38,00±12,11	5,128
	1,25 mg/ mL	39,28±12,61	
	2,5 mg/ mL	47,25±9,78	
	5,00 mg/ mL	49,52±18,25	
Akuades	-	0,00 ±0,00	-
DMSO 10%	-	0,00 ±0,00	-

Fraksi etil asetat adalah fraksi yang paling aktif dengan nilai IC₅₀ 1,228 mg/mL yang mengandung senyawa terpenoid, flavonoid, dan fenolik.

3. Kayu Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr)

Salah satu tanaman Indonesia yang digunakan untuk pengobatan adalah akar kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr). Tanaman dari famili Menispermaceae ini secara tradisional digunakan sebagai obat diare, malaria, demam, sariawan dan penyakit kuning.



Gambar 8. Tanaman Akar Kuning

<https://tanamanalam.blogspot.co.id/2015/11/khasiat-tanaman-akar-kuning.html>

Penelitian Nguyen *et al.* (2007) melaporkan bahwa *A. flava* memiliki aktivitas antiplasmodial terbesar dengan nilai IC_{50} 0,4-1,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dibandingkan dengan 38 tanaman lain yang diteliti⁽¹¹⁾. Kaur *et al.* (2009) juga melaporkan adanya aktivitas antiplasmodial dari *A. flava* secara *in vitro* dengan IC_{50} 0,4-8,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Tanaman ini memiliki kandungan alkaloid protoberberin seperti berberin, palmatin, jathorizzin, dan kolumbamin. Protoberberin memiliki aktivitas antiplasmodial dan menghambat aktivitas telomerase *Plasmodium falciparum*.

Julianto dan Anshory (2014) telah melakukan isolasi dan fraksinasi serta uji antimalarial secara *in vitro* melalui penghambatan polimerisasi heme terhadap ekstrak etanol tanaman Akar Kuning.

Bahan Uji	Konsentrasi (mg/mL)	% inhibisi	IC ₅₀ (mg/mL)
Ekstrak	5,00	57,74	4,699
	2,50	36,15	
	1,25	32,31	
	0,63	36,93	
Fraksi etil-asetat	5,00	94,58	0,406
	2,50	85,90	
	1,25	71,63	
	0,63	64,11	
Fraksi metanol	5,00	43,42	6,776
	2,50	37,07	
	1,25	33,27	
	0,63	17,67	
<i>Chloroquine</i>	5,00	48,93	4,886
	2,50	49,28	
	1,25	38,99	
	0,63	38,00	
Akuades		0,00	
DMSO		0,00	

Fraksi etil asetat ekstrak akar kuning memiliki aktivitas penghambatan polimerisasi hem tertinggi. Golongan senyawa yang terkandung dalam fraksi etil asetat adalah senyawa fenolik, flavonoid dan terpenoid.

4. Daun cincau rambat (*Cyclea barbata* Miers)

Daun cincau rambat adalah salah satu tanaman yang telah diketahui memiliki aktivitas antimalaria. Daun cincau rambat tumbuh di wilayah Asia Timur dan Thailand. Di wilayah tersebut, daun cincau rambat digunakan untuk mengobati demam yang berhubungan dengan malaria. Tanaman cincau rambat (*Cyclea*

barbata Miers) secara empiris digunakan masyarakat Indonesia untuk mengobati demam.



Gambar 9. tanaman cincau rambat

<https://www.pertanianku.com/mengenal-tanaman-cincau-rambat/>

Secara ilmiah, ekstrak kering akar cincau rambat menunjukkan aktivitas sitotoksik dan antimalaria. Lebih lanjut, alkaloid bisbenzilisokuinolin khususnya tetrandrin, limacin dan cyclepeltin dari ekstrak daun cincau rambat dilaporkan merupakan senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan kultur *Plasmodium falciparum* strain D-6 (strain yang sensitif terhadap *chloroquine*) dan W-2 (strain yang resisten terhadap *chloroquine*). Berdasarkan penelitian Lin *et al.* (1993), alkaloid bisbenzilisokuinolin yang paling aktif sebagai antimalaria adalah alkaloid tetrandrin. Tetrandrin tiga kali lebih poten melawan strain yang resisten terhadap *chloroquine* dibandingkan strain yang sensitif terhadap *chloroquine*. Ye *et al.* (2013) menyebutkan bahwa kombinasi tetrandrin dan *chloroquine* dapat mengatasi resistensi dari *chloroquine*. Selain sebagai antimalaria, daun cincau rambat juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan⁽¹⁰⁾, antibakteri dan sitotoksik.

Beberapa penelitian telah melaporkan adanya aktivitas antimalaria dari daun cincau rambat secara *in vitro* menggunakan strain dari *Plasmodium falciparum*, tetapi belum ada penelitian tentang aktivitas daun cincau rambat dalam menghambat polimerisasi hem. Polimerisasi hem merupakan salah satu mekanisme obat antimalaria. Ketika pasien mengkonsumsi obat antimalaria, obat tersebut akan mengganggu degradasi hemoglobin dalam lisosom vakuola makanan. Obat antimalaria sangat esensial dalam mengganggu proses degradasi hemoglobin oleh parasit dengan membuat interaksi dengan hem atau menghambat pembentukan hemozoin. Walaupun mekanisme kerja antimalaria tidak hanya polimerisasi hem, aktivitas penghambatan polimerisasi hem adalah metode yang mudah dan cukup akurat untuk mengetahui efeknya sebagai antimalaria.

Julianto dan Anshory (2014) telah melakukan isolasi dan fraksinasi serta uji antimalarial secara *in vitro* melalui penghambatan polimerisasi heme terhadap ekstrak etanol daun cincau rambat.

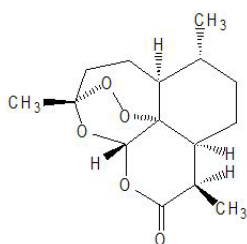
Bahan Uji	Konsentrasi (mg/mL)	% inhibisi	IC ₅₀ (mg/mL)
Ekstrak	5	41,53	16,62
	2,5	17,37	
	1,25	20,78	
	0,63	15,32	
Fraksi etil asetat	5	80,23	0,61
	2,5	88,23	
	1,25	63,05	
	0,63	46,50	
Fraksi metanol	5	48,20	5,76
	2,5	31,61	
	1,25	28,24	
	0,63	14,01	
<i>Chloroquine</i>	5	48,93	4,89
	2,5	49,28	
	1,25	38,99	
	0,63	38,00	
Aquadest		0,00	
DMSO 10%		2,94	

Fraksi etil asetat merupakan fraksi yang paling aktif dengan IC_{50} 0,61 mg/mL, sedangkan ekstrak dan fraksi metanol memiliki IC_{50} berturut-turut adalah 16,62 mg/mL dan 5,76 mg/mL. Golongan senyawa yang terkandung dalam fraksi etil asetat adalah senyawa flavonoid dan terpenoid.

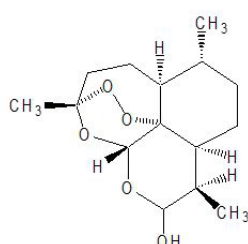
5. *Artemisia annua*

Artemisia annua atau qinghao (dibaca "ching-how") telah digunakan oleh praktisi pengobatan tradisional China setidaknya sejak 2000 tahun yang lalu dan digunakan pertama kalinya untuk mengobati penyakit wasir (hemorrhoid). Pada tahun 1956, Li Shizhen, seorang ahli herbal ternama, merekomendasikan tanaman ini untuk mengatasi demam dengan teknik khusus yaitu ekstrak disiapkan menggunakan air dingin.

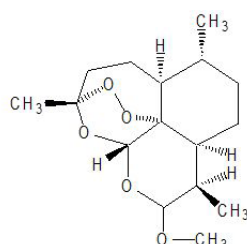
Pada tahun 1967, Pemerintah Republik Rakyat China mencanangkan suatu program eksplorasi tanaman obat tradisional China. Qinghao merupakan salah satu tanaman yang diuji dalam program ini dan diketahui bahwa tanaman ini memiliki potensi aktivitas antimalaria. Pada tahun 1972, komponen aktif Qinghao berhasil diisolasi dan dinamakan qinghaosu (intisari qinghao). Qinghaosu (Artemisinin) dan turunannya selanjutnya diuji terhadap ribuan pasien. Saat ini, turunan artemisinin telah digunakan secara luas di Asia Tenggara dan negara lain di dunia.



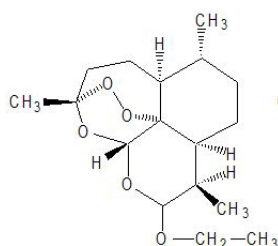
Artemisinin (ART)



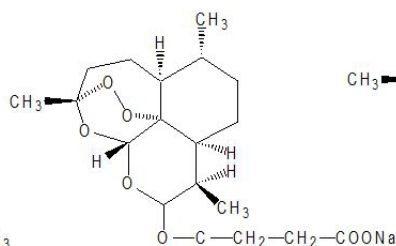
Dihydroartemisinin (DHA)



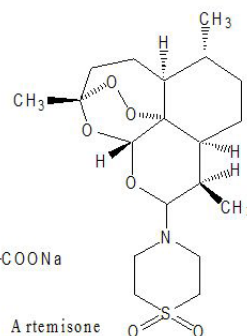
Artemether (AM)



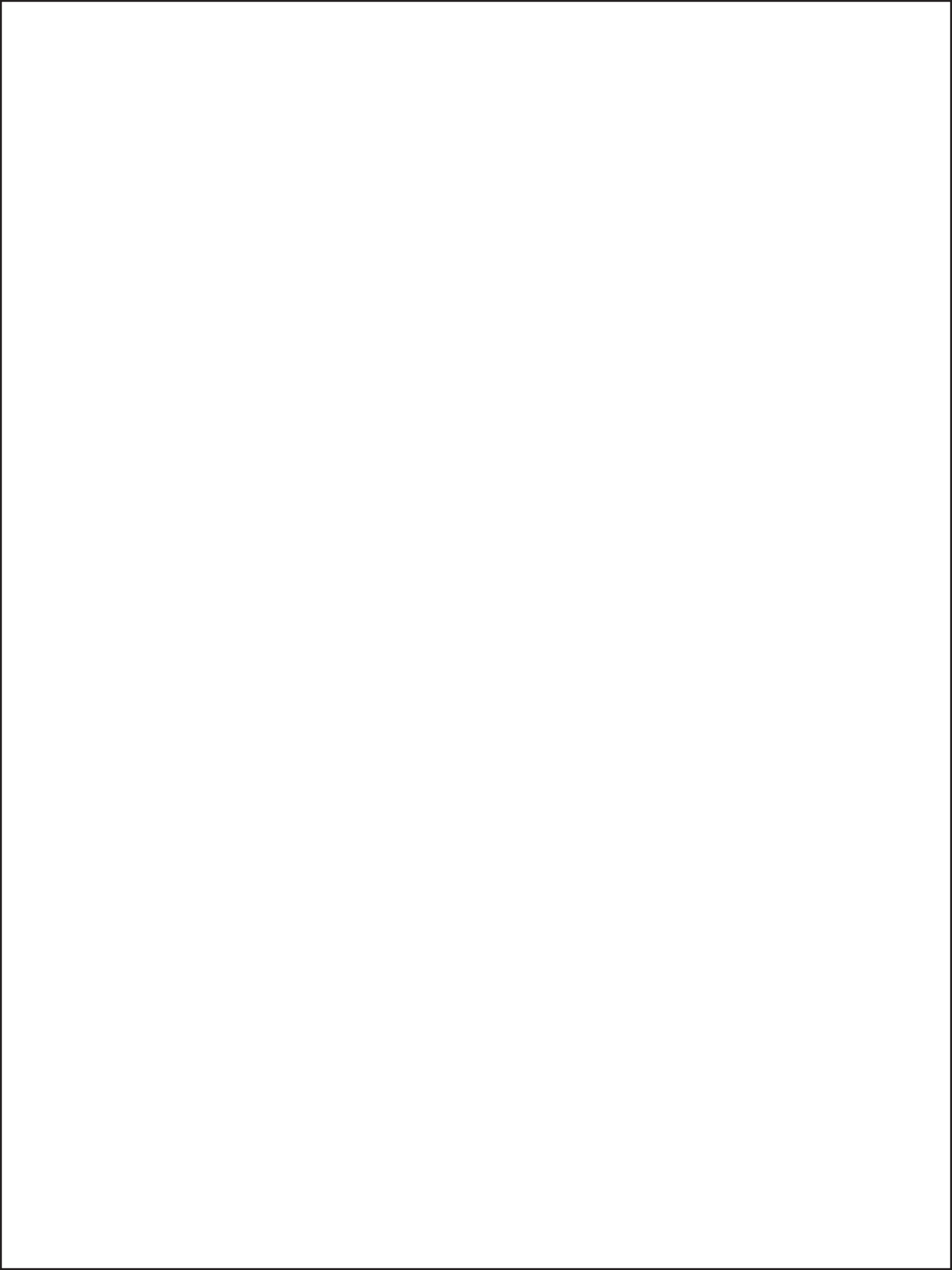
Arteether (AE)



Artesunate (AS)



Artemisone



Bab 5

Artemisinin

Dalam bab ini, senyawa artemisinin dibahas khusus karena keistimewaannya. Sejak tahun 2010, senyawa ini direkomendasikan oleh WHO sebagai senyawa antimalaria utama.

Artemisinin adalah sebuah senyawa alam heterosiklik yang termasuk dalam golongan terpenoid dengan substruktur 1,2,4 trioxane yang tidak lazim. Saat ini artemisinin merupakan salah satu obat antimalaria terpenting di dunia karena aktivitas biologinya yang tinggi. Senyawa artemisinin diisolasi dari tanaman *Artemisia annua* yang di China tanaman ini disebut sebagai *qinghao* atau dikenal juga sebagai *sweet wormwood* atau *annual wormwood*. Selama ribuan tahun yang lalu herbalis China telah menggunakan tanaman ini untuk mengatasi gejala demam dengan cara meminum hasil rebusannya. Pada tahun 1960 pemerintah Republik Rakyat China mencanangkan program untuk menguji kembali ramuan-ramuan tradisional China yang ada secara empiris termasuk tanaman *Qinghao* ini.

5.1 Sejarah Artemisinin

Selama Perang Vietnam, banyak sekali tentara Amerika Serikat dan Vietnam yang mengalami serangan penyakit malaria. Obat antimalaria utama pada saat itu, *Chloroquine*, tidak mampu mengatasi permasalahan tersebut setelah diketahui bahwa parasit genus *Plasmodium* telah resisten terhadap *chloroquine*. Penemuan obat antimalaria yang memiliki efektifitas tinggi menjadi sangat strategis bagi kedua belah pihak. Pada saat itu, Amerika Serikat gagal menemukan obat antimalaria yang diinginkan. Sementara itu Vietnam meminta bantuan kepada China untuk dapat memberikan obat antimalaria yang efektif (Kuhn & Wang, 2008).

Sejak munculnya resistensi parasit *Plasmodium falciparum* terhadap *chloroquine* sebagai obat utama antimalaria, Pemerintah China mencanangkan proyek riset nasional terkait dengan penemuan antimalaria baru yang mampu melawan resistensi *Plasmodium*. Pada tahun 1967, ratusan peneliti China memulai eksplorasi terhadap tumbuhan tradisional China. Lebih dari ribuan tahun China dikenal sebagai bangsa yang telah mengembangkan pengobatan tradisional

(Tradisional China Medicine-TCM). Lebih dari 40.000 TCM telah diteliti aktivitas antimalaria terhadap hewan uji menggunakan peralatan dan instrumentasi yang modern. Dari eksplorasi ini beberapa tumbuhan yang diteliti diantaranya adalah Changshan (*Dichroa febrifuga* L.), Qinghao (*Artemisia annua* L.), Yingzhua (*Artabotrys hexapetalu* (LF) Bhand, Xianhecao (*Agrimonia pilosa* L.), Dayean (*Eucalyptus robusta* Sm), Nantianzu (*Nandina domestica* T.), Yadanzi (*Brucea javanica* (L) Merr), Lingshuianluo (*Polyalthia nemoralis* A. (DC)). Hasil uji menunjukkan bahwa senyawa qinghaosu (Artemisinin) dalam tumbuhan Qinghao (*Artemisia annua* L.) merupakan senyawa yang paling menjanjikan karena aktivitasnya yang tinggi dengan toksisitas yang paling rendah.

Qinghao (*Artemisia annua* L.) merupakan tumbuhan lokal China yang tumbuh berlimpah. Secara alamiah tumbuhan ini sangat mudah untuk diperoleh dan digunakan sebagai obat. *Artemisia annua* tumbuh dalam iklim yang hangat dan paling banyak tersebar di China dan Vietnam. Tumbuhan ini juga ditemukan dan tumbuh di Afrika Timur, Amerika Serikat, Rusia, India dan Brasil. *Artemisia annua* dapat tumbuh sampai tinggi sekitar dua meter, memiliki *single stem* dengan cabang alternatif, daun yang berbentuk seperti daun pakis, bunga berwarna kuning terang dan memiliki bau mirip kampfor (Kuhn & Wang, 2008).



Gambar 10. Daun *Artemisia annua*



Gambar 11. Bunga Artemisia annua

Kemampuan Qinghao sebagai obat telah tercatat dalam resep kuno pada lembaran sutera yang berasal dari Dinasti Han (168 sebelum Masehi).



Gambar 12. Lembaran sutera berisi resep kuno dari Dinasti Han

Untuk pertama kalinya, Qinghao dilaporkan dapat mengatasi gejala demam dalam "The Handbook of Prescriptions for Emergency Treatments" yang ditulis oleh Ge Hong (281-340 Masehi) pada masa Dinasti Jin Timur. Li Shizhen yang hidup pada masa Dinasti Ming menggunakan Qinghao untuk mengatasi gejala menggigil/ demam, tercatat dalam bukunya "Compendium of Medical Herbs" yang diterbitkan pada tahun 1596.

Pada tahun 1971, ilmuwan China berhasil memperoleh ekstrak *Qinghao* setelah melakukan isolasi menggunakan pelarut dietil eter dalam temperatur rendah. Pada saat diuji aktivitasnya terhadap *Plasmodium berghei* secara *in vivo*, ternyata ekstrak *Qinghao* ini memiliki aktivitas yang tinggi dalam melawan parasit

yang diinfeksi dalam tikus. Akhirnya pada tahun 1972, struktur senyawa aktif dalam ekstrak *Qinghao* ditemukan dan di China dikenal sebagai *qinghaosu* atau *arteannuin* dan di negara barat disebut sebagai artemisinin (Ryden and Kayser, 2007).

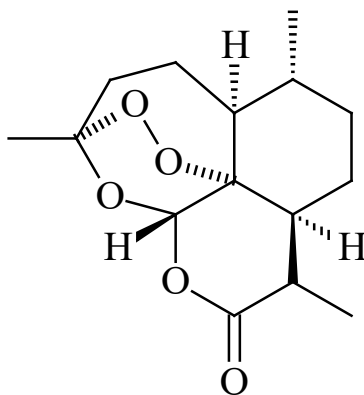
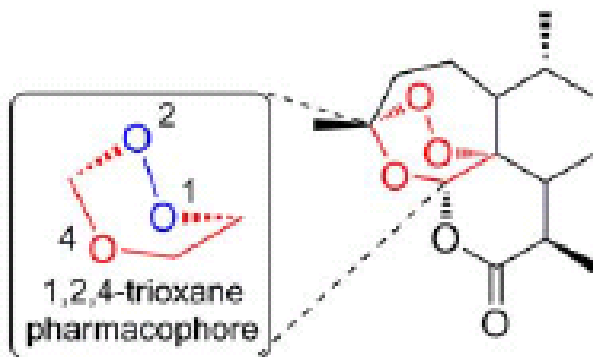
5.2 Sifat Fisika Dan Kimia Artemisinin

Artemisinin merupakan senyawa kristal yang berbentuk jarum dan memiliki titik leleh antara 156-157°C. Senyawa ini tidak menyerap cahaya pada daerah ultraviolet (UV) dan memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air (8,4 ug.mL⁻¹ pada 25°C) dan minyak. Artemisinin stabil dalam pelarut netral namun sensitif terhadap perlakuan asam dan basa (Ho, 2004).



Gambar 13. Kristal Artemisinin

Struktur artemisinin adalah sebuah lakton sesquiterpen yang mengandung satu gugus peroksida yang berbeda dari kebanyakan senyawa antimalaria lainnya. Adanya gugus peroksil ketal asetal lakton menjadikan struktur artemisinin sangat unik. Artemisinin memiliki sistem 1,2,4-trioksan yang mengandung sebuah jembatan peroksida dengan dua atom oksigen yang saling terikat melalui atom karbon kepada atom oksigen ketiga non peroksida (Kuhn and Wang, 2008; Ho, 2004).

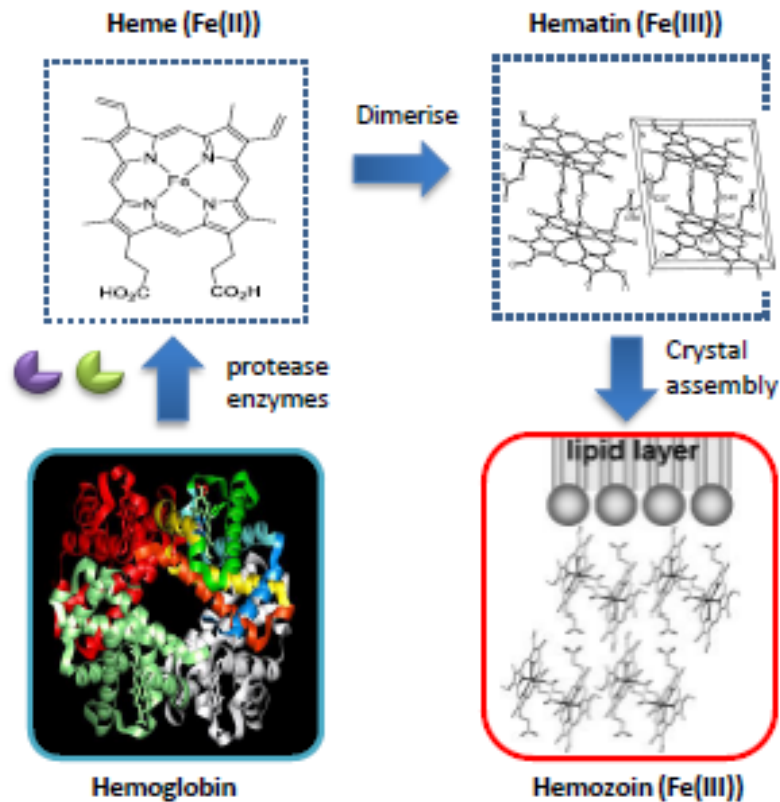


Gambar 14. Struktur Artemisinin

5.3 Mekanisme Aksi Artemisinin

5.3.1 Bioaktivasi dalam parasit

Parasit malaria mendegradasi hemoglobin melalui bantuan beberapa enzim protease untuk melepaskan peptida dan asam amino yang diperlukan untuk membuat ruang dalam vakuola pencernaannya. Selama proses ini, terjadi pembentukan hematin yang berpotensi menjadi toksik bagi parasit. Untuk menghindari toksisitas yang ditimbulkan, maka parasit membangun suatu mekanisme dimana hematin mengalami biomineralisasi membentuk kristal hemozoin yang tidak larut dan tidak toksik (pigmen malaria).

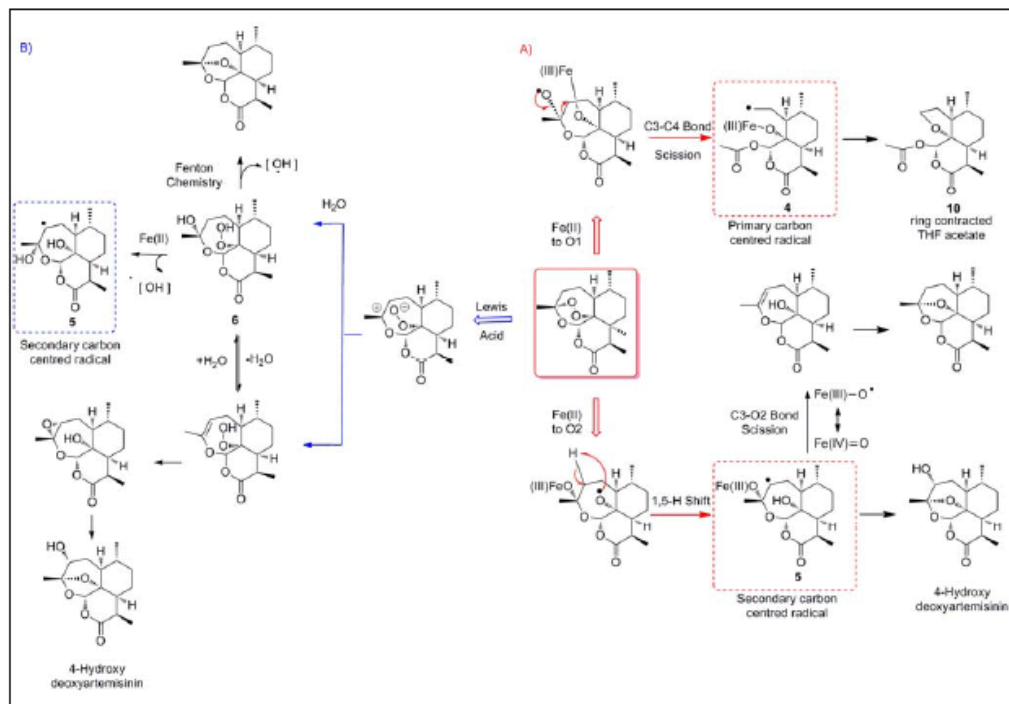


Salah satu studi yang dilakukan oleh Meshnick mengusulkan bahwa bioaktivasi 1,2,4-trioksan dipicu oleh besi(II) untuk membentuk oksigen teraktivasi yang bersifat toksik. Selektivitas artemisinin terhadap eritrosit terinfeksi parasit dibandingkan eritrosit normal disebabkan oleh adanya bioaktivasi besi bebas terhadap jembatan endoperoksida. Terdapat dua model pembukaan cincin yang diusulkan dari beberapa penelitian dimana keduanya dibedakan oleh ketergantungannya kepada besi dan keterlibatan radikal karbon pusat.

5.3.2 Model Pemutusan Reduktif

Pertama kali diteliti oleh Posner dan Jefford yang mengusulkan bahwa radikal-radikal oksigen pusat ini kemudian melakukan penataan ulang untuk membentuk radikal karbon pusat, meskipun sifat radikal dan tahapan mekanisme yang diusulkan menimbulkan pembentukan yang berbeda dalam setiap kasus. Ion transisi dengan valensi kecil (heme besi atau non-eksogen heme Fe^{2+}) diketahui

mengikat artemisinin dan selanjutnya transfer elektron menginduksi pemutusan reduktif dari jembatan peroksida untuk menghasilkan radikal oksigen pusat yang melakukan penataan ulang membentuk radikal karbon pusat (Gambar 3 A).



Ikatan endoperoksida yang terdapat dalam unit 1,2,4-trioksan diduga sebagai bagian utama struktur artemisinin yang mempunyai aktivitas anti-parasit. Reduksi jembatan peroksida menghasilkan analog deoksoartemisinin yang memiliki aktivitas antimalaria (Klayman 1985; O'Neill and Posner 2004). Radikal bebas artemisinin terlibat pada dekomposisi kimiawi awal artemisinin yang diinduksi oleh haem Fe(II) (haemin tereduksi) atau sumber ion ferri lain dalam parasit malaria yang menghasilkan sebuah radikal oksidasi yang selanjutnya mengubah satu atau keduanya dari dua spesies radikal pusat karbon yang berbeda. (Posner and Oh 1992; Posner et al. 1994; Posner and O'Neill 2004). Gambar berikut menunjukkan jalur radikal utama yang dihasilkan dari artemisinin diikuti dengan bioaktivasi oleh endoperoksida. Karena Artemisinin merupakan endoperoksida unsimetri, atom oksigen pada ikatan peroksida dapat bergabung dengan ion ferro dengan

dua cara. Penggabungan Fe(II) dengan oksigen 1 menghasilkan radikal oksidasi untuk membentuk radikal karbon pusat primer. (12a). Sebuah penanda pengganti untuk intermediasi spesies radikal ini adalah tetrahydrofuran 12b produk cincin-kontrak. Atau, asosiasi dengan oksigen 2 menyediakan spesies radikal oxy, bahwa, melalui pergeseran 1,5-H, dapat menghasilkan karbon-berpusat radikal (12c) sekunder. Sekali lagi, seperti rute sebelumnya, akhir-produk yang stabil, hydroxydeoxo artemisinin (12d) berfungsi sebagai penanda pengganti untuk spesies ini berpusat karbon sekunder radikal.

Ada bukti untuk mendukung peran masing-masing spesies radikal karbon individu sebagai mediator aktivitas antimalaria dan hal ini masih merupakan bidang perdebatan sengit (Posner dan Meshnick 2001; Haynes et al 2003b; O'Neill dan Posner 2004; Haynes 2001; Olliaro et al. 2001b). Telah diusulkan bahwa alkilasi terakhir oleh intermediet radikal karbon reaktif biomakromolekul seperti hem, protein spesifik dan target lainnya, mengakibatkan kematian parasit malaria.

Sekunder C-radikal menengah (12c) juga telah terlibat sebagai prekursor tinggi-valent spesies okso besi (12e), dan beberapa hasil eksperimen mendukung intermediasi dari spesies tersebut berpotensi beracun (Posner et al. 1995, 1996). Meskipun Varotsis telah memberikan dukungan Raman spektroskopi untuk generasi tinggi-valent spesies besi-oxo selama ferrous-dimediasi endoperoxide pembusukan (Kapetanaki dan Varotsis 2000, 2001) kelompok of Meunier (Robert dan Meunier 1998) dan Jefford (Jefford 2001; Jefford et al. 1996) telah diperebutkan mekanisme kimia ini.

Bukti definitif untuk generasi intermediet radikal karbon selama besi-dimediasi degradasi endoperoxide kedua artemisinin (Wu et al. 1998) dan arteflene (O'Neill et al., 2000) telah disediakan oleh resonansi teknik spin-perangkap elektroparamagnetik (Butler et al. 1998). Untuk artemisinin, baik karbon primer dan sekunder berpusat radikal telah efisien berputar-terperangkap pasca besi-dimediasi aktivasi (O'Neill et al. 2000; Wu et al 1998).

Sebuah pandangan alternatif terhadap besi - diinduksi homolytic endoperoxide pembelahan hipotesis adalah bahwa tindakan artemisinin sebagai sumber bertopeng hidroperoksida (Skema 2 , b) . (Haynes et al 1999; Haynes dan Vonwiller 1996a , 1996b) Setelah interaksi non - kovalen yang spesifik dengan protein target yang diberikan , pembelahan heterolytic jembatan endoperoxide dan pembentukan hidroperoksida tak jenuh diikuti dengan penangkapan oleh air

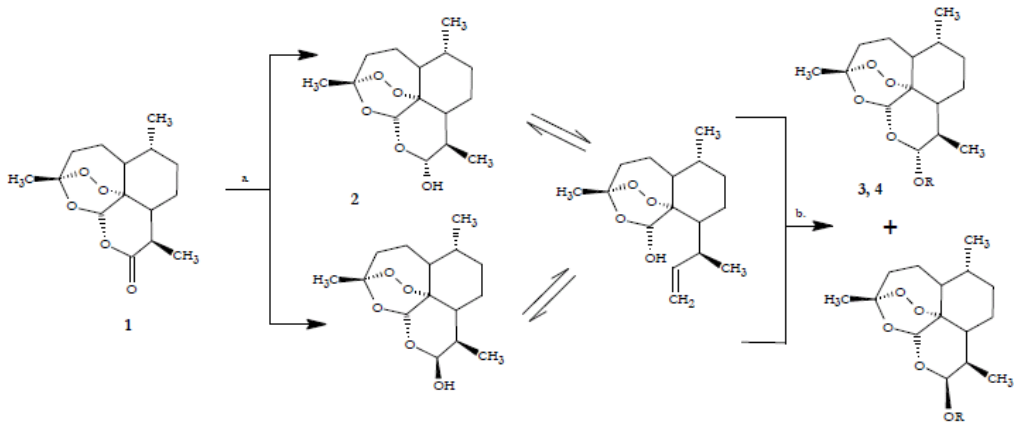
(atau nukleofil lainnya) . Proses ini menyediakan hidropersida reaktif mampu ireversibel memodifikasi residu protein oleh oksidasi langsung . Fenton seperti degradasi hidropersida ini dapat menghasilkan radikal hidroksil , spesies yang bisa melanjutkan untuk mengoksidasi sasaran amino residu asam : jalur alternatif ini menyediakan mekanisme memproduksi berbagai macam spesies oksigen reaktif yang mungkin memiliki peran yang sama penting dalam aktivitas antimalaria senyawa ini . Telah diusulkan bahwa langkah heterolytic dibantu oleh non - endoperoxide menjembatani oksigen dari cincin trioksan , dimana karbokation dapat distabilkan oleh resonansi . (Haynes et al 1999; . . Olliaro et al 2001a) Haynes dan rekan kerja memiliki memberikan bukti kimia langsung untuk mekanisme ini bioactivation dengan menunjukkan bahwa artemisinin canmediate N - oksidasi derivatif alkilamina tersier melalui intermediasi cincin seperti membuka bentuk peroksida artemisinin (Haynes et al . 1999) . Hal ini jelas dari pembahasan di atas bahwa artemisinin dan obat-obatan endoperoxidebased memiliki kemampuan untuk menghasilkan berbagai intermediet reaktif yang berbeda , dan banyak dari ini telah diusulkan sebagai mediator dari aktivitas antimalaria fenomenal kelas ini obat.

5.4 Analog Artemisinin Semi-sintetik

Modifikasi artemisinin secara kimia pertama kalinya dimulai dari modifikasi gugus lanton. Gugus lakton ini merupakan bagian yang paling mudah untuk diintervensi secara kimia (Kuhn and Wang, 2008).

5.4.1 Analog Artemisinin Generasi Pertama

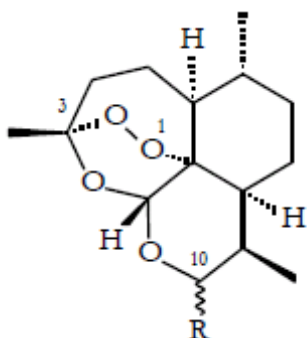
Dihidroartemisinin (DHA) (2) dibuat dengan mereduksi karbonil lakton pada C-10 artemisinin dengan menggunakan natrium borohidrida dalam metanol (Gambar 3) (Muraleedharan and Avery, 2009). Reaksi reduksi menghasilkan senyawa hemi-asetal laktol sebagai campuran diastereomer. Gugus hidroksil dapat berada pada posisi alfa atau beta. Bentuk alfa dan beta ini merupakan bentuk epimer. Epimer ini menunjukkan adanya kesetimbangan dalam larutan (tergantung pada pelarut) dengan membukanya cincin yang melibatkan intermediet aldehida. Senyawa beta murni dapat dihasilkan melalui kristalisasi selektif dari campuran epimer dalam larutan (Luo et al., 1984; Haynes et al., 2002).



Gambar 15. Preparasi DHA (2) dari artemisinin (1) yang diubah menjadi artemether (R=CH₃) dan arteether (R=CH₂CH₃). Senyawa β-isomer murni artemether (3) dan arteether (4) diisolasi dengan kristalisasi fraksinasi. a. NaBH₄, CH₃OH, 0°C; b. CH₃OH atau CH₃CH₂OH, Bronsted atau asam Lewis (Ho, 2004)

Walaupun aktivitas antimalaria DHA enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa induknya (Janse *et al.*, 1994), sebagai sebuah hemi-asetal, DHA dianggap kurang stabil pada uji secara *in vivo* (Kuhn and Wang, 2008; Ho, 2004). Eter laktol DHA, artemether (3) dan arteether (4) (Kuhn and Wang, 2008) merupakan turunan yang dapat larut dalam minyak sehingga terserap baik secara intramuscular (Muraleedharan and Avery, 2009). Melalui reaksi transesterifikasi, DHA diubah menjadi hemi-ester laktol, artesunat (5). Turunan artemisinin yang larut dalam air ini digunakan secara intervena dalam penanganan kasus malaria khusus (Kuhn and Wang, 2008). Senyawa analog di atas merupakan senyawa-senyawa yang memiliki efektivitas tinggi dan cepat dalam melawan infeksi *P. falciparum* ringan serta beberapa malaria lainnya, Namun demikian, sebagai senyawa asetal asam labil, turunan-turunan ini mengalami metabolisme yang cepat menjadi DHA sehingga memberikan waktu paruh biologis yang pendek (Baker, McChesney and Chi, 1993). Asam artemilat (6) (Gambar 4), turunan artemisinin baru yang larut dalam air, menunjukkan stabilitas hidrolitik yang lebih besar dalam larutan berair dibandingkan dengan artemisinin dan turunan-turunan sebelumnya (2-5). Asam artemilat juga mempunyai bioavailabilitas oral yang paling tinggi dan waktu

paruh eliminasi yang paling panjang ($t_{1/2} = 2,6$ jam) (Lie et al., 1998), tetapi tiga kali lebih toksik dibandingkan artesunat (Lie et al., 2005). Asam artemilat sangat beracun sehingga penggunaannya tidak dilanjutkan.



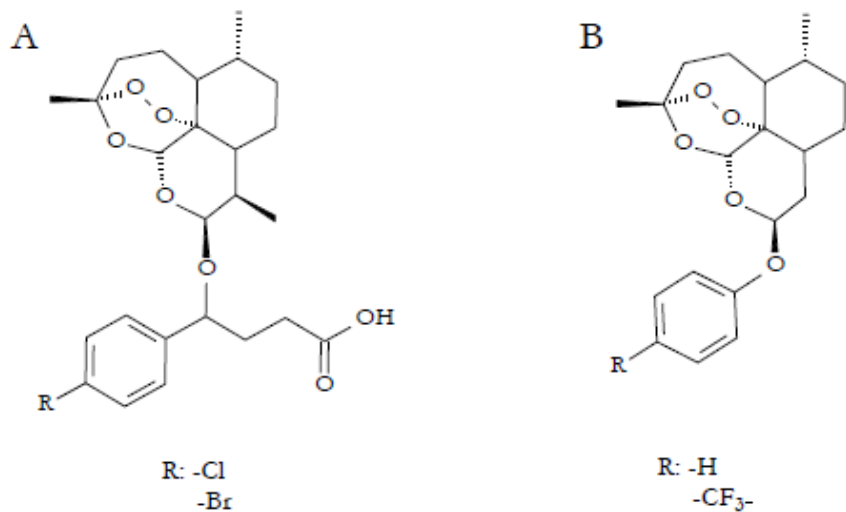
- R: -OH; α/β -dihydroartemisinin (**2**)
 -OCH₃; β -artemether (**3**)
 -OCH₂CH₃; β -arteether (**4**)
 -O(CH₂)CO₂H; α -artesunate (**5**)
 -OCH₂C₆H₄CO₂H; β -artelinic acid (**6**)

Gambar 16. Turunan artemisinin generasi pertama (**2 - 6**)

5.4.2 Analog Artemisinin C-10 Asetal

Turunan baru C-10 asetal dirancang dengan memasukkan gugus-gugus besar untuk menghalangi atau memperlambat terjadinya hidrolisis pada ikatan C-10 (Lin and Miller, 1995). Adanya gugus aromatik pada struktur asam artemilat membentuk analog baru (Gambar 5A). Senyawa-senyawa dengan sebuah gugus fungsi penarik elektron pada cincin aromatiknya menunjukkan adanya peningkatan yang substansial pada aktivitas antimalaria (Lin and Miller, 1995).

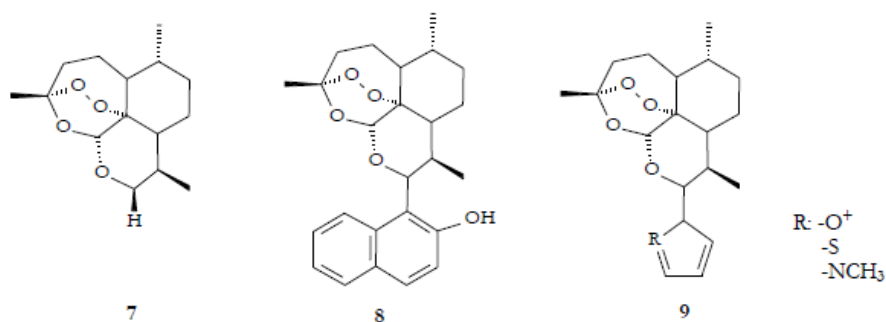
Turunan 10-fenoksi (Gambar 5B), dirancang oleh O'Neill et al., (2001a), memiliki sebuah aril menggantikan gugus alkil dan diharapkan menjadi lebih resisten terhadap dearilasi oksidatif termediasi-CYP menjadi DHA (**2**) (Ploypradith, 2004). Analog ini memiliki aktivitas antiplasmodial yang lebih tinggi dibandingkan artemether (**3**) (O'Neill et al., 2001a), namun penelitian ini masih membutuhkan pekerjaan lebih lanjut untuk menentukan efek farmakokinetik in vivo dan stabilitas hidrolitiknya.



Gambar 17. Analog artemisinin C-10 asetal (A) dan -fenoksi (B)

5.4.3 Analog Artemisinin C-10 Carba

Analog ini dirancang agar lebih kuat secara kimia terhadap pengaruh kondisi keasaman seperti pada saat berada dalam lambung. Turunan paling sederhana, deoksiartemisinin (**7**) 10 kali lebih stabil dibandingkan artemether (**3**) (Jung et al., 2002). Analog-analog C-10 naftil dan heteroaril (**9**) semuanya menunjukkan aktivitas *in vivo* yang bagus dibandingkan dengan artemisinin, tapi memiliki aktivitas yang sama dengan artemether (Sinishtaj, 2008).



Gambar 18. Analog artemisinin C-10 Carba: deoksiartemisinin (**7**), turunan C-10 naftil (**8**) dan heteroaril (**9**)

5.4.4 Artemisinin Hibrid

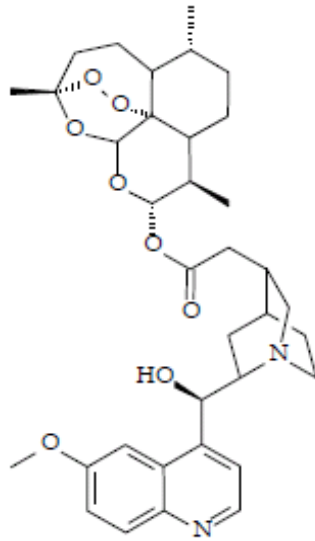
Antimalaria hibrid terdiri dari dua gugus antimalaria yang berbeda yang terikat secara kovalen (Gambar 7). Terapi kombinasi, dapat mengurangi resiko kegagalan penanganan serta dapat mencegah dapat terjadinya resistensi yang besar terhadap obat utama. Keterbatasan desain dasar, karakteristik agen penargetan tunggal, dapat diatasi ketika dalam bentuk hibrida, terutama berkenaan dengan lipofilisitas, kelarutan, stabilitas metabolisme, bioavailabilitas, potensi, efek samping, toksisitas, dan lain-lain (Morphy, Kay and Rankovic, 2004). Manfaat tambahan dari beberapa kombinasi antimalaria adalah sinergisme (Angus, 2005), yang akan memungkinkan dosis yang lebih rendah dan margin keamanan yang berpotensi lebih luas.

Pertama, perlu ada pertimbangan khusus yang diberikan untuk: (i) mekanisme aksi ligan individu, (ii) sifat unit penyambung yang digunakan, (iii) jarak antar komponen-komponen individu, (iv) geometri molekul dari situs ikatan ligan (Buijsman *et al.*, 1999; Passarella *et al.*, 2008). Sifat unit penyambung yang digunakan untuk menghubungkan komponen-komponen individu harus dipilih dengan cermat untuk memungkinkan hibrid yang utuh sehingga dapat memisah menjadi komponen-komponen individu setelah pemberian obat atau tetap dalam keadaan hibrida karena unit penyambung yang dipilih bersifat resisten terhadap metabolisme. Pada saat membuat molekul hibrida, desain tantangan terbesar adalah memastikan adanya jumlah donor ikatan hidrogen dan akseptor yang tepat dan karakteristik kelarutan serta berat molekul obat (Lipinski *et al.*, 1997).

Hibrida mungkin kurang aktif dibandingkan kombinasi dari konstituen masing-masing, misalnya, karena peningkatan besarnya molekul yang mengurangi penetrasi ke dalam sel parasit

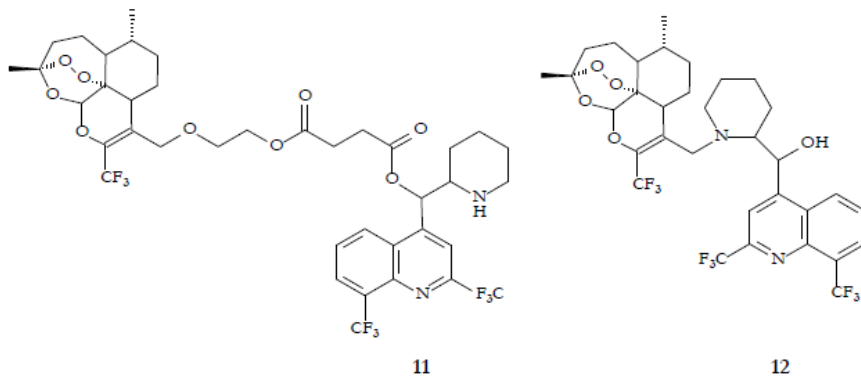
5.4.5 Hibrida berbasis Endoperoksida dan Quinin

Walsh *et al.*, (2007) melakukan sintesis suatu hibrida artemisinin-quinin (10) (Gambar 8) dengan memasang dihidroartemisinin secara langsung terhadap turunan asam karboksilat suatu quinon melalui sebuah ikatan ester. Molekul hibrida ini memiliki potensi aktivitas melawan *Plasmodium falciparum* strain *3D7-sensitive* dan *FcB1-resistant*, lebih tinggi dibandingkan quinon tunggal, artemisinin tunggal serta kombinasi 1:1 artemisinin-quinon (Walsh and Bell, 2009).



Gambar19. Molekul hibrida artemisinin-quinin yang disintesis oleh Walsh *et.al.*, (2007)

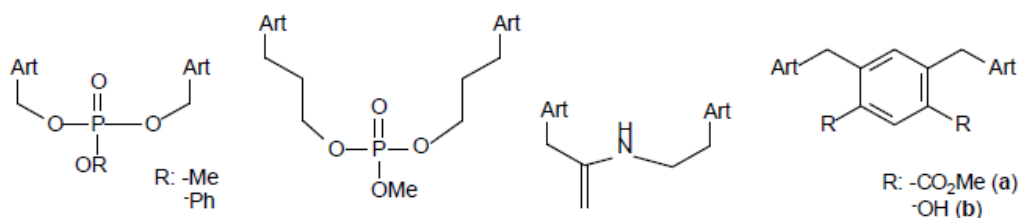
Grellepois *et.al.*(2005) menggabungkan turunan trifluorometil artemisinin dengan mefloquin menggunakan ikatan diester yang dapat diputus dan ikatan C-N yang tidak dapat diputus(Gambar 9). Aktivitas *in vivo* dari hibrida yang dapat diputus setara dengan artemeter dan trifluorometil artemisinin dan lebih tinggi dibandingkan dengan mefloquin. Hibrida yang tak dapat putus kurang aktif sebagai antiplasmodium. Dapat disimpulkan bahwa pelepasan komponen individu sangat dibutuhkan untuk memperoleh aktivitas yang optimal.



Gambar 20. Hibrida trifluorometil artemisinin dapat putus (11) dan tak dapat putus (12)

5.4.6 Dimer Artemisinin

Dilakukannya penelitian terhadap dimer artemisinin yaitu senyawa yang terdiri dari dua struktur monomer yang sama, dikarenakan adanya ketidakstabilan metabolik pada artemisinin dan turunannya. Adanya ikatan asetal C-10 pada turunan-turunan artemisinin menyebabkan cepatnya senyawa tersebut termetabolisme menjadi DHA (2) dan cepat hilang dari tubuh. Pemindahan ikatan atom O yang terikat pada C-10 menghasilkan dimer dengan stabilitas hidrolitik yang lebih besar sehingga dapat memperpanjang waktu paruh obat (O'Neill *et.al.*, 1999; O'Neill *et.al.*, 2001b). Senyawa dimer ini meningkatkan aktivitas antimalaria dan antiproliferatif yang signifikan (Posner *et.al.*, 1997; Jeyedan *et.al.*, 2004).



Gambar 21. Dimer artemisinin ester fosfat (13), ester metil fosfat (14), ikatan amina (15) dan bi-ester (16a) dan -diol (16b) (Art = Artemisinin)

5.5 Resistensi Artemisinin

ACT, yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada saat ini untuk *P. falciparum*. Rekomendasi ini muncul dikarenakan adanya peningkatan kegagalan *chloroquine* dan sulphadoxine-pyrimethamine sebagai antimalaria. Mekanisme aksi artemisinin yang cepat dan pendeknya waktu paruh menyebabkan sedikitnya waktu tinggal obat untuk melakukan seleksi terhadap strain yang resisten (disebut : Jendela Selektif) yang mengakibatkan dapat terjadinya resistensi terhadap artemisinin bila penanganannya tidak memadai (Stepniewska and White, 2008). Dengan demikian apabila artemisinin digunakan sebagai obat monoterapi, tekanan obat akan mengalami peningkatan dan dapat terjadi resistensi. Oleh karena itu WHO merekomendasikan pengobatan dengan ACT (Artemisinin Combination Therapy) dimana kedua obat yang dikombinasikan tersebut dapat saling melindungi dan mengurangi resiko munculnya dan menyebarnya parasit yang resisten. (White, 2004).

Laporan pertama tentang adanya penurunan tingkat kesembuhan terhadap *P. falciparum* setelah pengobatan dengan ACT muncul dari data pengamatan yang dikumpulkan di Kamboja sejak tahun 2001 . Tingkat penyembuhan mengalami penurunan di Pailin dari 90,1 % dengan 28 hari tindakan menjadi 79,3% dengan 42 hari tindakan, sedangkan tingkat kesembuhan tetap pada 100 % pada dua situs lainnya di Kamboja (Denis *et al.*,2006) . Bukti datang dari sebuah penelitian terbaru yang membandingkan respons terapi untuk artesunat pada pasien dengan malaria tanpa komplikasi di Pailin , Kamboja Barat , dan Wang Pha , di Thailand bagian barat (Gambar 11) (Dondorp *et al.*, 2009). Tingkat penyembuhan yang jauh lebih lambat di Pailin (masa penyembuhan parasit rata-rata adalah 84 jam di Pailin , dan 48 jam di Wang Pha) . Perbedaan tingkat penyembuhan bukan disebabkan oleh polimorfisme genetik dalam gen *P. falciparum*, meskipun studi heritabilitas menyarankan fenotip parasit yang resisten terhadap artemisinin didasarkan pada sifat genetiknya. Sampai saat ini, dasar molekuler untuk mekanisme resistensi masih belum diketahui (Dondorp *et al.*, 2010).



Gambar 22. Pailin (Kamboja Barat) dekat perbatasan Thailand yang pertama kali terdeteksi adanya penurunan sensitivitas terhadap artemisinin (Dondorp, et al., 2010)

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi munculnya resistensi parasit terhadap artemisinin di Kamboja, yang merupakan salah satu negara pertama yang mengimplementasikan penanganan ACT pada tahun 2001. Monoterapi artemisinin atau artesunat sudah ada sejak pertengahan tahun 1970. Pada tahun 2001-2002, artesunat dan meflaquin dalam kemasan co-blister digunakan sebagai obat antimalaria dimana obat tersebut diberikan secara individu dengan dosis total 12 mg/Kg artesunat dan 25 mg/Kg selama 3 hari. Dosis ini masih terlalu rendah (Denis *et al.*, 2006). Perbedaan sifat farmakokinetik artemisinin dalam sub-grup populasi dapat juga menyebabkan terlalu rendahnya dosis yang diberikan. Migran tertarik untuk bekerja dalam suatu daerah dan oleh karena pergerakannya yang tinggi dan populasi yang berubah-ubah menjadikan suatu masalah yang harus diperhatikan dimana populasi dapat membawa dan menyebarkan strain yang resisten terhadap artemisinin ke negara-negara lainnya (Dondorp *et al.*, 2010).

Berbagai macam program telah diluncurkan untuk menahan resistensi parsial terhadap artemisinin di Kamboja Barat dan Thailand Timur yang meliputi diagnosis dini dan penanganan malaria yang tepat, mengurangi tekanan obat, optimasi pengawasan vektor, merencanakan perpindahan populasi, dan meningkatkan penguatan manajemen dan sistem pengawasan dan penelitian operasional. Penjualan artemisinin sebagai obat monoterapi saat ini telah dilarang di Kamboja dan adanya upaya yang berkelanjutan untuk meningkatkan pengawasan terhadap kualitas obat. Baru-baru ini, Menteri Kesehatan Kamboja juga telah mengganti penanganan lini pertama untuk malaria tanpa komplikasi dengan dihidroartemisinin-piperaquin di daerah terkena wabah yaitu di Kamboja Barat (Dondorp *et al.*, 2010).

5.6 Produksi Artemisinin

Artemisinin saat ini masih terlalu mahal untuk memenuhi kebutuhan dunia. Selain itu, gangguan panen yang disebabkan oleh bencana alam, perencanaan yang buruk, dan peristiwa geopolitik telah menyebabkan kekurangan dan fluktuasi harga. Dalam 20 tahun terakhir, ada dua pendekatan utama untuk memerangi masalah ini yaitu menggunakan biologi sintesis untuk menghasilkan prekursor kimia artemisinin menggunakan mikroorganisme dan pemuliaan varietas baru *Artemisia annua* dengan meningkatkan pertumbuhan dan/atau produksinya.

Sementara kemajuan telah dibuat di kedua pendekatan tadi, namun

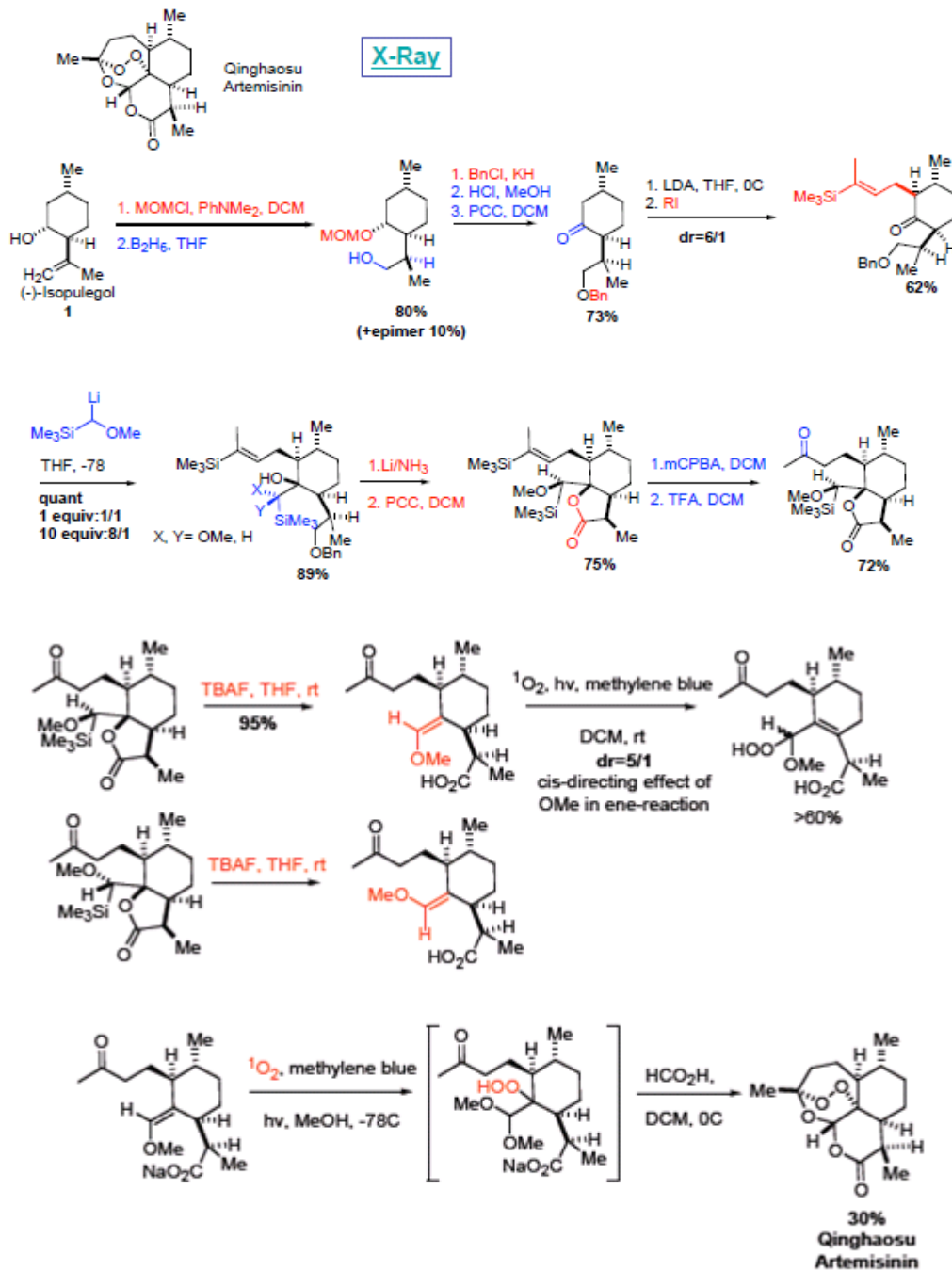
pada kenyataannya strategi ini belum memberikan kontribusi yang signifikan untuk memenuhi kebutuhan artemisinin dunia. Menariknya, beberapa literatur mengungkapkan bahwa selama dua dekade terakhir menunjukkan kurang memuaskannya upaya dalam menemukan metode sintesis *de novo* artemisinin dan turunannya dari bahan kimia yang murah, mudah diperoleh dan banyak ketersediannya.

Setelah diketahui tingginya aktivitas antimalaria dan struktur artemisinin, para ahli kimia mulai bekerja mencari dan menemukan metode sintesis yang efisien.

Sampai saat ini artemisinin masih diproduksi melalui proses isolasi tanaman *Artemisia annua*. Rendemen artemisinin dalam *Artemisia annua* sangat sedikit yaitu antara 0,01% - 0,04 % dari berat kering. Selain itu butuh waktu sekitar 8 bulan untuk mendapat tinggi tanaman yang optimal berproduksi. Faktor kerusakan tanaman oleh bencana alam, perencanaan penanaman yang tidak matang, faktor geografis juga menjadi kelemahan produksi artemisinin melalui proses isolasi sehingga berpengaruh terhadap mahalnya artemisinin. Selain melalui isolasi, artemisinin juga dapat diproduksi melalui pengembangan bioteknologi untuk memperoleh prekursor artemisinin menggunakan mikroba, namun sampai saat ini belum pernah diterapkan oleh industri (Zhu and Cook, 2012).

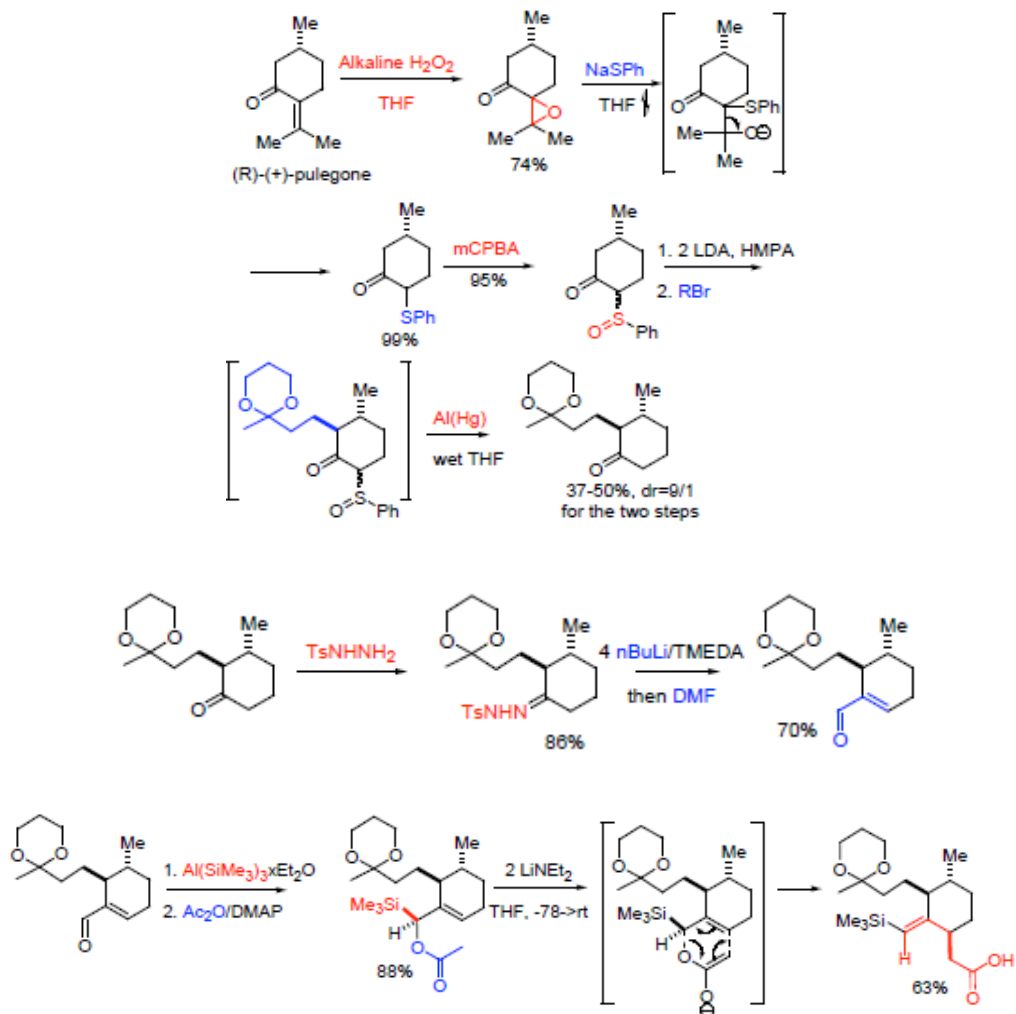
Metode lain untuk memproduksi artemisinin adalah melalui metode sintesis. Pada tahun **1983, Hofheinz dan Schmidt**, telah melakukan sintesis artemisinin menggunakan bahan dasar (-)-isopulegol. Rendemen artemisinin yang diperoleh sebanyak 30%.

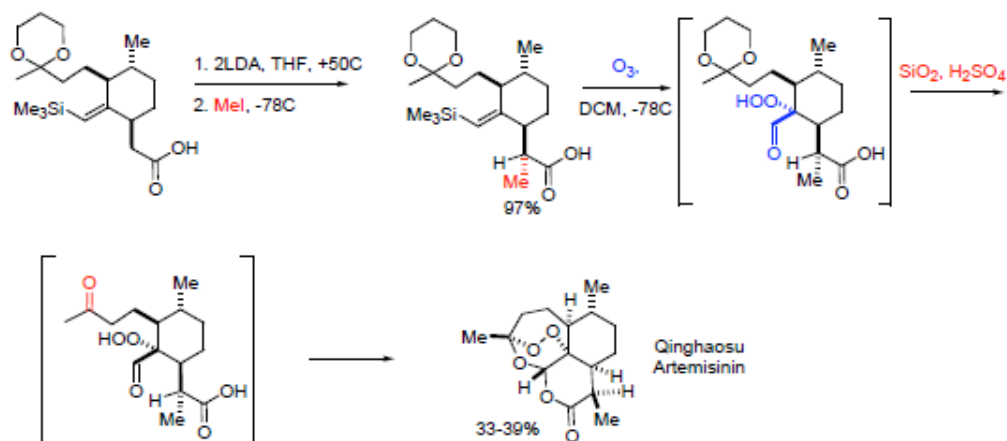
Reaksi:



Penelitian lainnya dilakukan oleh **Avery, et al. (1992)** yang menggunakan (R)-(+)-pulegon sebagai senyawa awal dan diperoleh rendemen artemisinin sebanyak 33% - 39%.

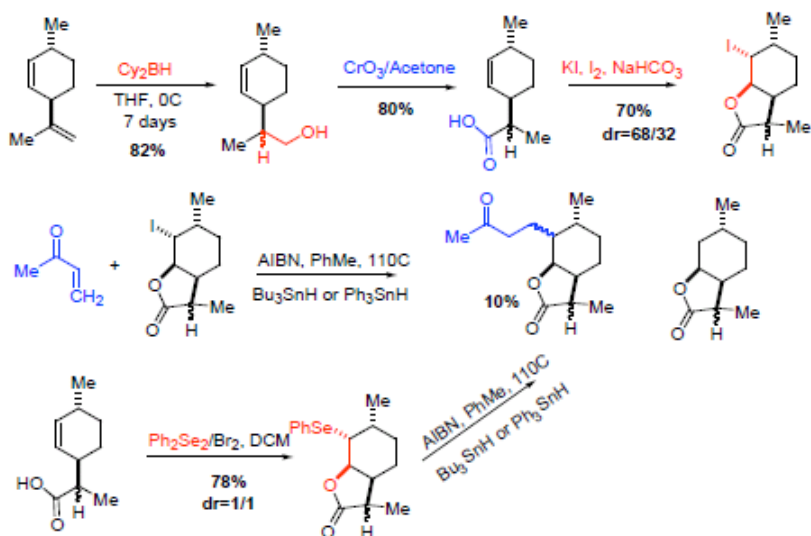
Reaksi:

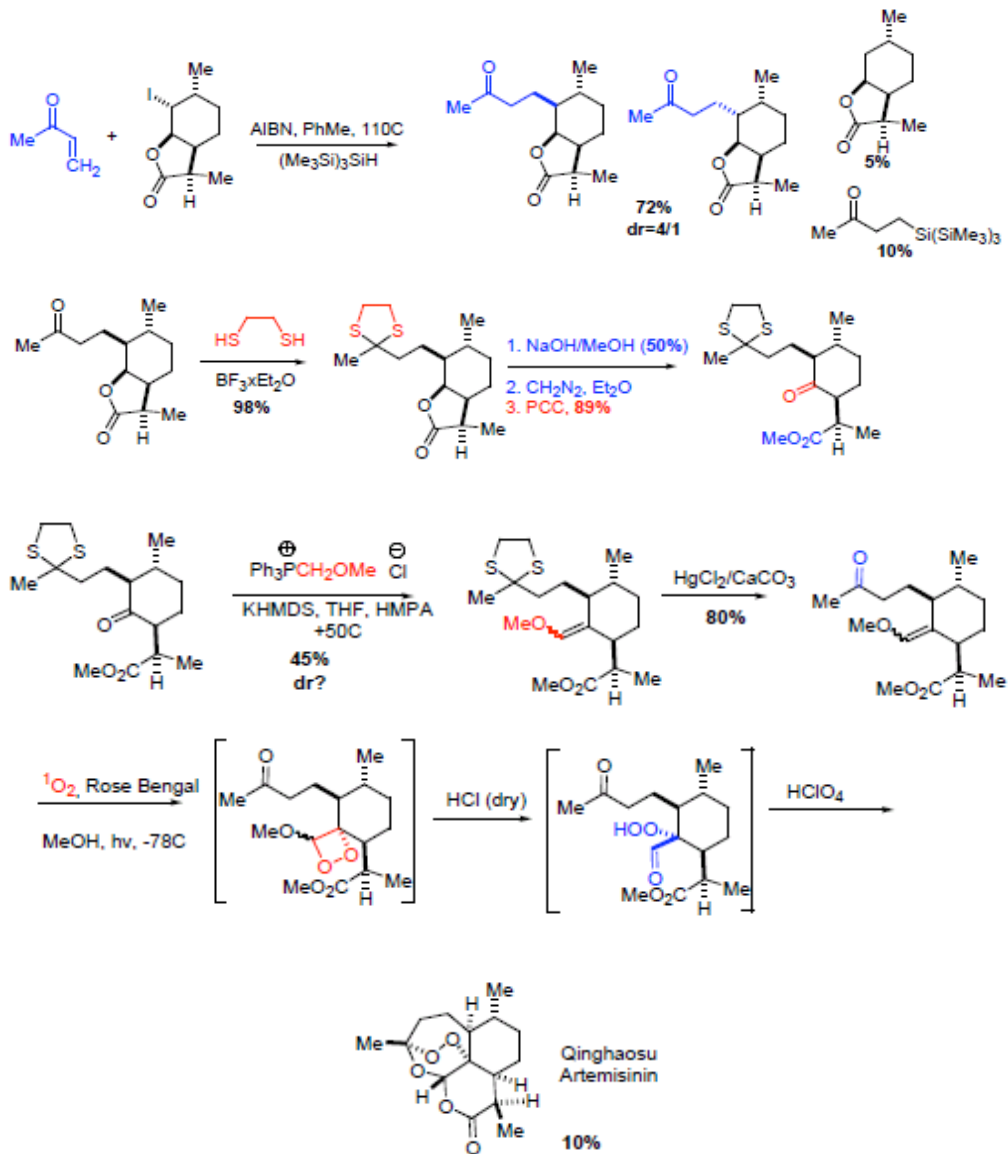




Selanjutnya pada tahun **2003, Yadav, et.al.** menggunakan senyawa 3-carene sebagai senyawa awal dalam sintesis artemisinin dengan rendemen sebanyak 10%.

Reaksi:

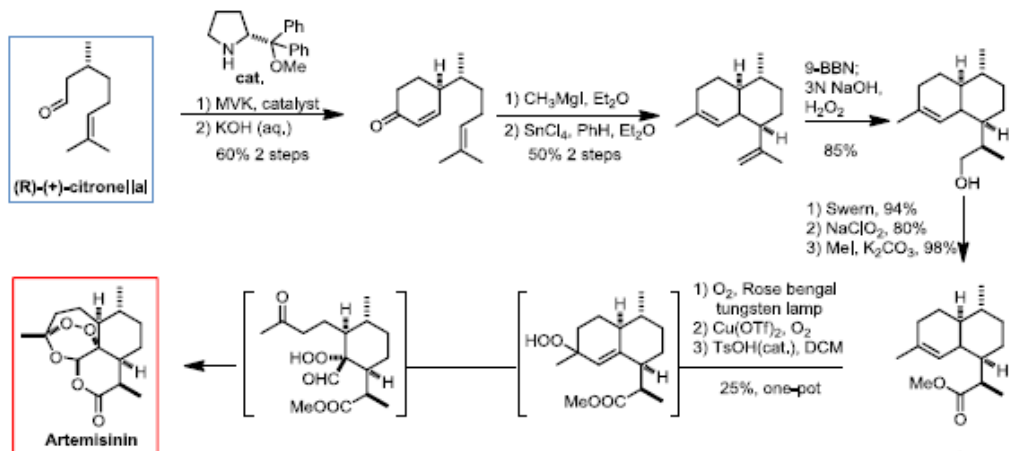




Dari beberapa penelitian di atas, sintesis artemisinin dilakukan dalam tahapan yang sangat panjang. Oleh karena itu produksi artemisinin menggunakan metode sintesis total masih dianggap cukup mahal. Beberapa penelitian juga telah dilakukan untuk memperpendek tahapan sintesis.

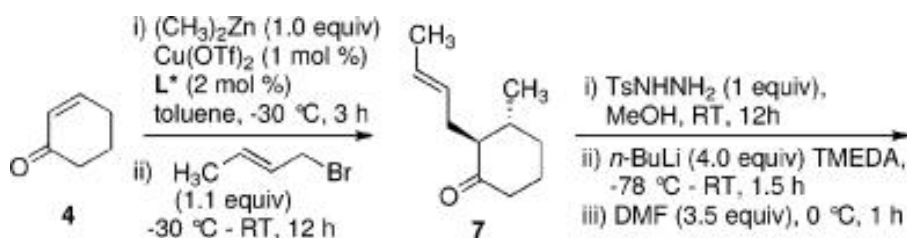
Pada tahun **2010, Yadav, et al.** telah mensintesis artemisinin menggunakan (R)-(+)-sitronelal melalui 9 tahap dengan rendemen artemisinin sebanyak 25%.

Reaksi:

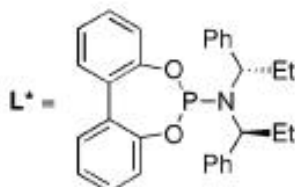
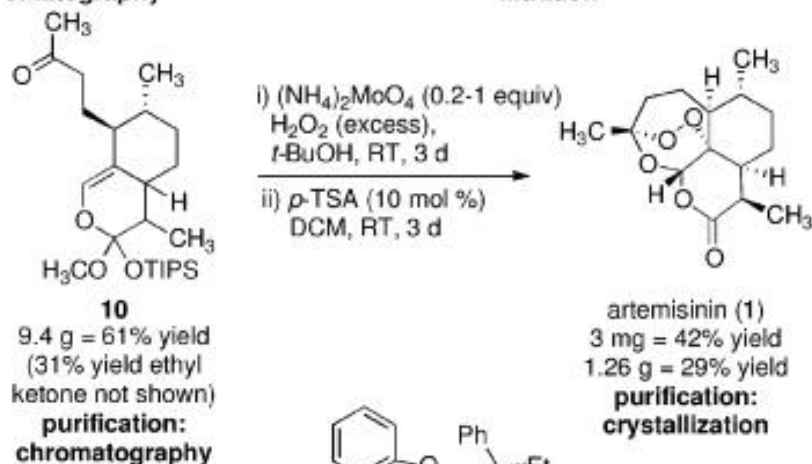
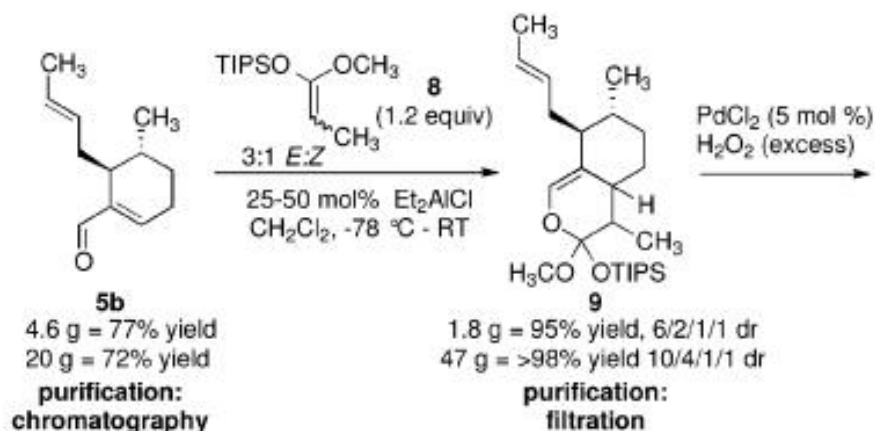


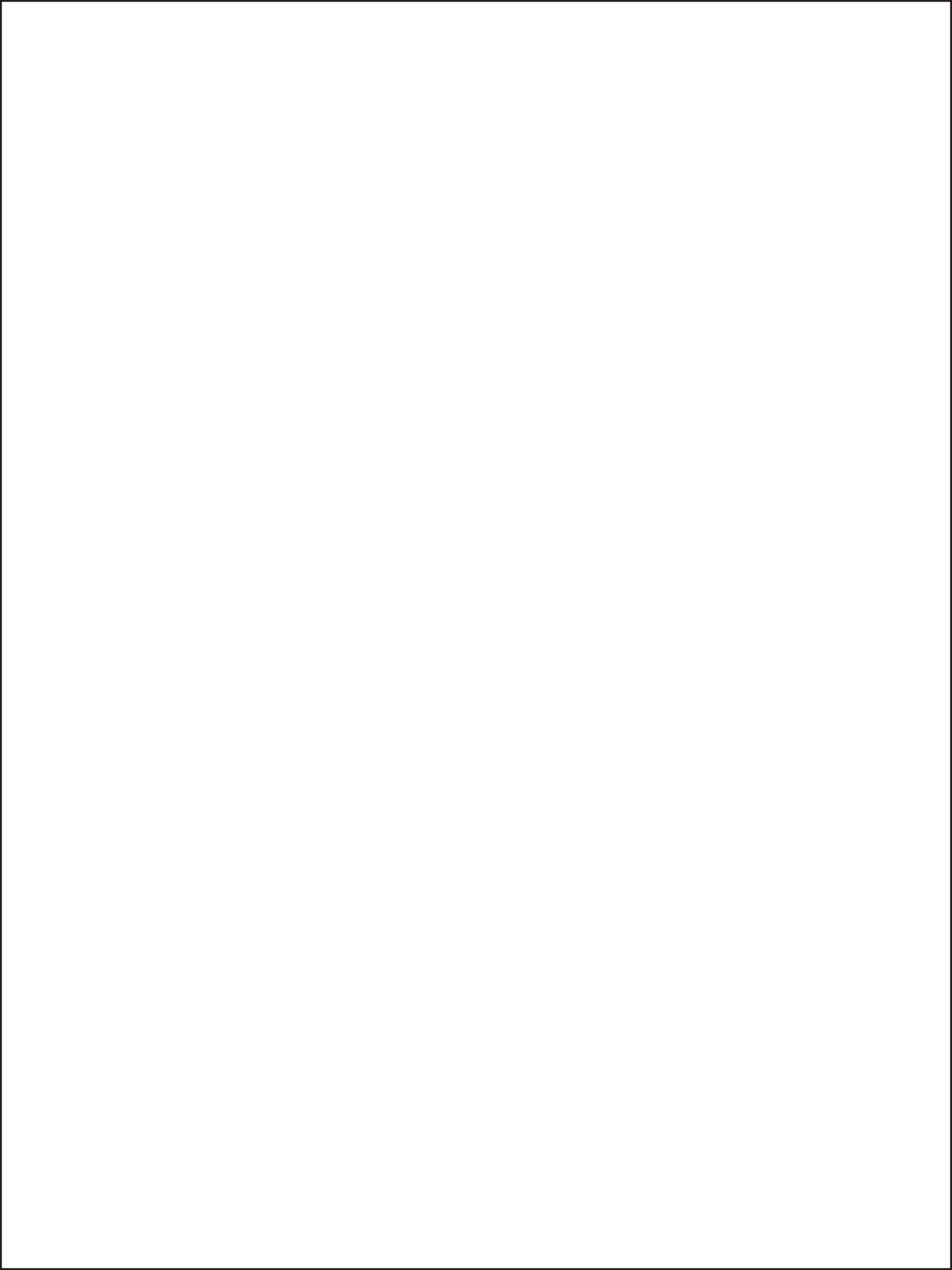
Penelitian lainnya dilakukan oleh **Zhu and Cook (2012)** yang menggunakan senyawa awal sikloheksenon melalui 5 tahapan dan menghasilkan artemisinin dengan rendemen sebanyak 29–49 %.

Reaksi:



7 g = 71% yield; 9:1 trans:cis
 26 g = 61% yield; 7:1 trans:cis; 91% ee
purification: chromatography





Daftar Pustaka

- Anonim. (1985). *Cara Pembuatan Simplisia*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. (2011). *Epidemiologi Malaria di Indonesia*, Bulletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan, Jakarta, 12.
- Anonim. (1995). *Material Medika Indonesia*, Jilid IV, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Basilico, N., Pagani, E., Monti, D., Olliaro, P., Taramelli, D. (1998). Amicrotitre-based Method for Measuring the Haem Polymerization Inhibitory Activity (HPIA) of Antimalarial Drugs. *J. of Antimicrob Chemoth*, 42 : 55-56,
- Babba, I. (2007). Faktor-faktor Risiko Yang Mempengaruhi Kejadian Malaria, Studi Kasus di wilayah kerja Puskesmas Hamadi Jayapura. Tesis, Program Pascasarjana Universitas Diponegoro
- Depkes RI, 2008, *Pedoman penatalaksana kasus malaria di Indonesia*. Available at: <http://www.pppl.depkes.go.id> (Diakses pada tanggal 25 April 2016)
- Depkes RI. (1999). Penemuan dan Pengobatan Penderita. Jakarta: Direktorat Jenderal P2M dan PLP.
- Departemen Kesehatan RI. (2007). Sejarah Pemberantasan Penyakit di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal PP & PL Departemen Kesehatan RI. 6-7
- Gunawan, S. (2000). Epidemiologi Malaria dalam P.N.Harijanto. Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan, Jakarta: EGC
- Hadanu, R. (2004). Sintesis Senyawa Antimalaria (1)-N-alkil-1,10-fenantrolinium dan 3-(2-hidroksietil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol, *Tesis*, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Harnoko, D. (2008). Malaria Di Daerah Istimewa Yogyakarta Dalam Sketsa Sejarah. Dalam Patrawidya. Vol. 9, No. 3. September 2008. Yogyakarta. Hlm. 505-506
- Huda, C. (2006). Aktivitas antimalarial ekstrak air kayu bidara laut (*Strychnos ligustrina* Bl) terhadap *Plasmodium berghei* in vivo. Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
- Hoeve, V. (1989). *Ensiklopedia Indonesia 4*. Jakarta: PT. Ichtisar Baru

Harijanto, P. N. (2010). Pengobatan malaria tanpa kompilasi dalam malaria dari molekuler ke klinis. Edisi 2. Jakarta: EGC.

Julianto, T.S. Jumina and Anwar, C. (2007). Sintesis Senyawa Antimalaria (1)-N-3',4'-dimetoksibenzil-1,10-fenantrolinium bromida, *Jurnal Ilmu-ilmu MIPA, EKSAKTA*, Vol. 9 No. 1

Julianto, T.S., and Nurjana, A. P. E. (2015). Isolasi ekstrak dan fraksi kayu songga dan uji aktivitas antimalarial melalui penghambatan polimerisasi heme. Laporan Penelitian. Prodi Kimia FMIPA Universitas Islam Indonesia

Julianto, T. S., and Anshory, H. (2014). Isolasi ekstrak dan fraksi batang brotowali dan uji aktivitas antimalarial melalui penghambatan polimerisasi heme. Laporan Penelitian. Prodi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

Julianto, T. S., and Anshory, H. (2014). Isolasi ekstrak dan fraksi akar kuning dan uji aktivitas antimalarial melalui penghambatan polimerisasi heme. Laporan Penelitian. Prodi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

Julianto, T. S., and Anshory, H. (2014). Isolasi ekstrak dan fraksi daun cincau rambat dan uji aktivitas antimalarial melalui penghambatan polimerisasi heme. Laporan Penelitian. Prodi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

Mustofa dan Tahir, I. (2001). Hubungan Struktur Elektronik dan Aktivitas Antiplasmodial Senyawa Turunan Diaza Fenantren, *Laporan Penelitian*, Lembaga Penelitian, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2002. *Malaria*, NIH Publication No. 02-7139, National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services, USA.

Ndoen, Ivon, H. (2011). Beberapa factor yang berpengaruh terhadap kejadian malaria pada anak (0-15 tahun) (Studi kasus di wilayah kerja Puskesmas Oesao dan Puskesmas Camplong Kabupaten Kupang Tahun 2010). Master Thesis, Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

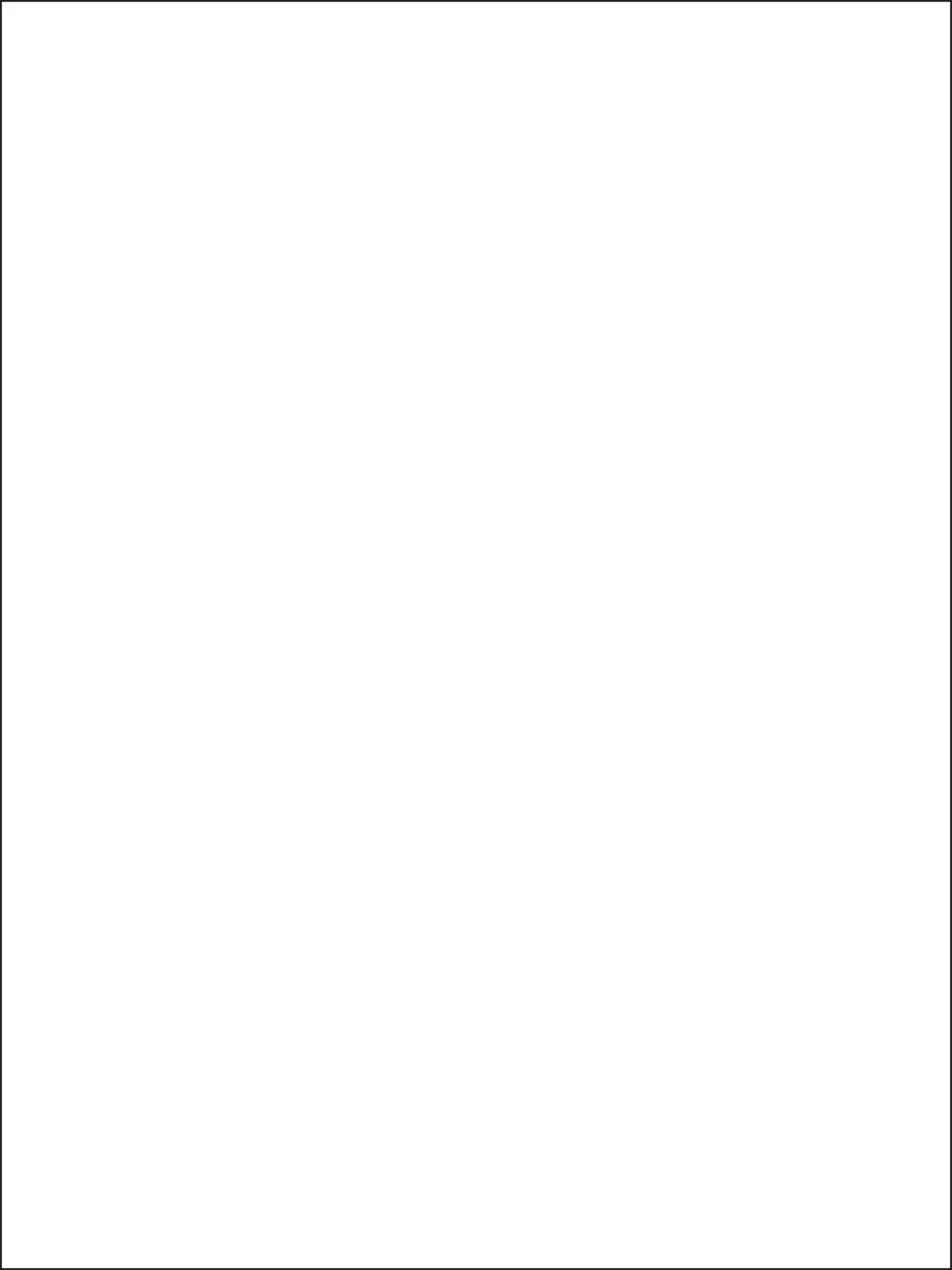
Olumese, P. (2006). *Guidelines for The Treatment of Malaria*, Geneva: Global Malaria Programme World Health Organization

Rosenthal, P. J. (2001) Antimalarial Chemotherapy, Mechanism of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery, Humana Press-Springer, 15-21

Suwadera, M. (2003). Beberapa Faktor Risiko Rumah Tangga Yang Berhubungan Dengan Kejadian Malaria Pada Balita. Tesis UI



- Wijayanti, M.A., Sholikhah, E. N., Tahir, I., Hadanu, R., Jumina, Supargiyono, and Mustofa. (2006). Antiplasmodial Activity and Acute Toxicity of *N*-alkyl and *N*-benzyl-1,10-phenanthroline Derivatives in Mouse Malaria Model. *Journal of Health Science*, 52(6), 794-799.
- World Health Organization. (2011) World Malaria Report 2011
- Yapi, A. D., Mustofa M.,Valentin A.,Chavignon, O., Teulade, J.C., Mallie,M.,Chapat, J. P., and Blache, Y. (2000). New Potential Antimalarial Agents: Synthesis and Biological Activities of Original Diaza-analogs of Phenanthrene. *Chem. Pharm. Bull.* **48**(12), 1886—1889
- Yahya., Aprioza Y., Santoso., Lasbudi, A. (2005). Pengetahuan Sikap dan Perilaku Ibu Terhadap Malaria Anak Di Kecamatan Sungai Liat Kabupaten Bangka.
- Yunianto B, Sunaryo, Ramadhani T. (2001), Bionomik Vektor Malaria di Empat daerah ICDC-ADB Propinsi Jawa Tengah, Kumpulan Makalah Sseminar II Peringatan Hari Nyamuk, Salatiga: BPVRP.
- <http://www.voaindonesia.com>
- <http://olahraga.inilah.com/read/detail/1861627/dprd-dorong-pemkab-bandung-berdayakan-pohon-kina>
- <http://www.malariastamps.com/RESOCHIN.asp>
- <http://belajarkomunikasi2009.blogspot.com/2013/01/inilah-iklan-iklan-jaman-dulu-yang.html>
- <http://duniaandromedaku.blogspot.co.id/2012/03/tanaman-langka-paling-populer-di.html>



Index

A

aminoquine, 32
apikoplas, 25, 26
artesunate, 10, 11, 26
azithromycin, 26

B

Biosintesis, 24, 25, 26

C

chloroquine, 24, 27, 31
clindamycin, 26, 27

E

enzim, 24, 25, 26, 50

G

gametosit, 6, 7, 18, 25

H

hipnosoit, 7

I

identifikasi, 5, 26

Isoprenoid, 26

K

kuratif, 19, 21

M

merozoit, 4, 5, 6, 7
mikroorganime, 29

P

peroksida, 25, 49, 51, 52
Proguanil, 24
Pyrimethamine, 24, 27
pyrimidine, 25

Q

Quinin, 28, 56

Quinolone, 26

R

Resistensi, 32, 58

Resochin, 30, 31

S

Sontochin, 31

sporozoit, 6, 7, 8, 18

T

tafenoquine, 32

Temperatur, 5

trofozoit, 5, 7

X

xanthine, 24



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

