

Resistensi Obat Antimalaria

*Syamsudin*¹

Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta

Abstract

The multidrug-resistant falciparum malaria is now widespread in many tropical countries. In addition, the spread of malaria is also dependent on the increase in the total population, the development of transportation and migration and finally, climate modification related to global warming. Mechanism resistance antimalarial drugs will be discussed in this article.

Keyword : multidrug-resistance, malaria, antimalarial drug

Pendahuluan

Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap berbagai macam obat antimalaria (*multidrugresistance*) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius dan merupakan tantangan dalam upaya pengobatan sebagai bagian pemberrantasan malaria. Menurunnya sensitivitas terhadap klorokuin sebenarnya telah dilaporkan pada tahun 1950-1951 dan kemudian tahun 1961, namun baru pada tahun 1973 diidentifikasi oleh Verdrager dan Arwati adanya resistensi terhadap dosis standar di Yogyakarta.¹ Resistensi obat merupakan masalah utama pada penggunaan antimikroba dan kemoterapi kanker. Resistensi sering berkembang melalui seleksi terutama

mutasi pada target enzim, contoh resistensi pada obat antifolat berhubungan dengan adanya mutasi pada enzim dihidrofolat reduktase atau mengalami overekspresi.²

Resistensi dapat disebabkan oleh faktor obat seperti: penggunaan obat dalam dosis sub-terapi, faktor manusia: adanya respon imun, faktor parasit: mutasi genetik, faktor lingkungan dan vektor: Resistensi dapat terjadi melalui adanya mutasi dan atau perubahan di dalam sejumlah kopi gen yang mengkode atau berhubungan dengan target obat di dalam tubuh parasit, adanya mekanisme influks/efluks yang berhubungan dengan konsentrasi obat.³

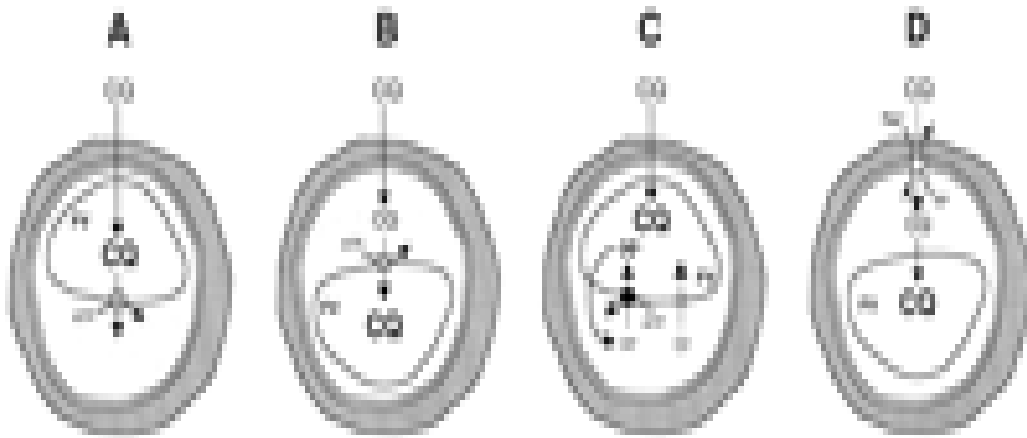
¹ E.mail :syamsudin27@yahoo.com

Mekanisme Resistensi

a. Klorokuin dan golongannya

Mekanisme resistensi parasit malaria terhadap kerja klorokuin hingga kini belum terungkap. Faktor penting yang dikaitkan dengan efektivitas klorokuin adalah kemampuan *Plasmodium falciparum* yang sensitive untuk mengakumulasi klorokuin dalam konsentrasi tinggi. *Plasmodium fal-*

ciparum yang resisten terhadap klorokuin mengakumulasi klorokuin jauh lebih sedikit dibandingkan dengan *Plasmodium falciparum* yang masih sensitive. Ciri khas *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin adalah terjadinya efluks obat yang cepat sedangkan yang sensitif dapat menahan obat lebih lama.^{4,5}



Gambar : Model Transport Membran pada Plasmodium yang Resistensi Klorokuin⁷

Gambar A: Transporter klorokuin pada membran vakuola makanan terjadi secara Efluks aktif.

Gambar B : Influx klorokuin pada membran vakuola makanan parasit.

Gambar C : Konsentrasi klorokuin di dalam vakuola makanan parasit menurun yang disebabkan karena peningkatan pH vacuolar pada parasit yang resisten terhadap klorokuin.

Gambar D : *Up take* klorokuin di dalam vakuola makanan sangat terbatas pada parasit yang resisten klorokuin.

Efluks klorokuin pada parasit yang resisten dapat meningkat 40-50 kali lebih tinggi dibandingkan parasit yang sensitif.

Beberapa gen berhubungan dengan resistensi klorokuin antara lain: *cg*, *pfmdr*, *mdr-like* gen dan *pfcr1*. Gen *pfmdr1* mengkode homolog P-glikoprotein (Pgh1), Pgh1 adalah pompa yang bergantung ATP dan terdapat di membran vakuola makanan pada *Plasmodium*. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan perubahan Pgh1 sehingga menyebabkan resistensi pada beberapa obat antimalaria: kuinin, meflokuin, dan halofantrin. *Plasmodium falciparum* mengekspresi Pgh-1 yang terdapat pada vakuola makanan, perubahan struktur dan gangguan fungsi dari Pgh-1 dapat menyebabkan penurunan akumulasi dari klorokuin pada vakuola makanan. Gen *pfcr1* yang mengkode protein transporter membrane vakuola, overekspresi dari gen ini meningkatkan resistensi obat-obat antimalaria.^{5,6,7}

b. Golongan Sulfonamida

Mekanisme resistensi antimalaria golongan sulfonamide disebabkan penurunan ikatan obat terhadap enzim dihidropteroat sintetase atau peningkatan aktivitas enzim.^{6,7} Strain *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap pirimetamin ternyata memiliki kemampuan 30-80 kali lebih tinggi terhadap

dihidrofolat reduktase dibandingkan strain yang masih sensitif.⁵ Resistensi juga dapat terjadi karena adanya point mutasi tunggal pada gen yang mengkode dihidrofolat reduktase (*dhfr*)⁶

Usaha Pencegahan

a. Penggunaan kombinasi obat

Pencegahan resistensi obat-obat antimalaria dapat digunakan kombinasi obat yang berbeda mekanisme kerjanya seperti pada terapi anti TBC, kemoterapi kanker. Dalam kasus pencegahan resistensi obat antimalaria dapat digunakan obat yang berbeda seperti: kuinin dengan tetrasiklin, pirimetamin dengan sulfadoksin, klorokuin dengan proguanil, atovaquon dengan proguanil, klorproguanil/dapsone, derivat artemisinin dengan meflokuin atau benflumetol.^{3,8}

b. Pengembangan vaksin

Pengembangan vaksin untuk malaria kebanyakan di fokuskan secara langsung terhadap polipeptida parasit seperti: protein permukaan di dalam sporozoit, merozoit dan stadium gamet.⁶ Keempat jenis *Plasmodium* dapat memberikan berbagai derajat kekebalan heterolog, artinya infeksi dengan satu jenis *Plasmodium* akan memberikan kekebalan silang terhadap jenis *Plasmodium* lain walaupun kekebalan ini bersifat parsial. Nampak-

nya diperlukan vaksin yang berbeda untuk setiap jenis Plasmodium.⁹

c. Pengembangan antimalaria baru

Obat antimalaria yang ideal adalah obat yang efektif terhadap semua jenis dan stadium parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, efek samping ringan dan toksisitas rendah. Pengembangan obat antimalaria baru terutama ditujukan pada target farmakologi dari obat seperti: pembentukan heme bebas di dalam vakuola makanan yang bersifat asam di dalam parasit. Vakuola makanan adalah organel utama pada parasit untuk mencernakan hemoglobin dan komponen sel darah merah lainnya, di dalam vakuola makanan merupakan tempat kerja bagi kebanyakan obat antimalaria seperti: kinin, klorokuin, dan turunannya.⁷ Kebanyakan obat antimalaria aktif pada siklus hidup eritrosit, Plasmodium dapat mencernakan 25-80% hemoglobin dari eritrosit dan menghasilkan heme, hemoglobin yang dicerna selain menghasilkan asam amino yang menjadi nutrient bagi parasit, juga zat toksik ferri-protoporphyrin (FP), FP dibentuk melalui jalur polimerisasi heme yang dapat menghasilkan hemozoin oleh enzim heme polymerase. Jalur ini merupakan target far-

makologi yang potensial bagi pengembangan obat baru.⁴

Adanya pelepasan kompleks Fe (III)-Heme dalam suasana asam pada vakuola makanan parasit menyebabkan terbentuknya anion superoksida, H_2O_2 dan radikal hidroksil yang bersifat toksik bagi parasit dan melibatkan glutathion dan NAD(P)H yang terdapat dalam konsentrasi tinggi di dalam parasit.¹⁰ Pelepasan heme juga merupakan salah satu target farmakologi dari obat yang mengandung jembatan peroksida. Target farmakologi baru dari antimalaria adalah yang bekerja dengan menghambat metabolisme fosfolipid. Plasmodium memerlukan sejumlah tertentu fosfatidilkolin untuk pertumbuhan dan pembelahan sel. Senyawa ammonium kurtener dan garam bis-ammonium adalah merupakan analog kolin dan memiliki aktivitas tinggi pada isolate yang resisten.¹¹ Enzim topoisomerase, "*magicians of the cell*", penting untuk mengkatalisis perubahan DNA. Reaksi ini penting untuk sintesis asam nukleat dan diperlukan agar sel tetap hidup. Sejumlah obat antitumor dan antibakteri bekerja dengan menghambat aktivitas topoisomerase sehingga menyebabkan perubahan struktur dan replikasi dari inti sel. Hambatan terhadap isomerase merupakan target dari mekanisme kerja antimalaria yang lain.¹²

Kesimpulan

Timbulnya resistensi terhadap obat antimalaria seperti klorokuin dan lainnya mendorong untuk mencari obat lain dengan mekanisme kerja yang berlainan, disamping juga mengembangkan antigen dan vaksin antimalaria dan kombinasi obat antimalaria.

Daftar Pustaka

1. **Sekar Tuti E.** 1989. *Masalah Obat Antimalaria*. Cermin Dunia Kedokteran. 54:22-24.
2. **Hall AP.** 1998. *Treatment of Malaria* In: Chemoterapy and Immunology in the Control of Malaria, Filariasis and Leishmaniasis. Editors: Nitya A, Absen. Tata Mc Graw-Hill Publishing Company Limited.p 61-62.
3. **Nicholas JW.** 2001. *Antimalarial drug resistance*. The Journal of Clinical Investigation: 115: 1084-1086.
4. **Olliaro, P.** 2001. *Mode of action and mechanisms of resistance for anti-malarial drugs*. Pharmacol. Ther : 89: 201-219.
5. **Triglia T, Foote S, Kemp D, Cowman.** 1991. *Amplification of the Multidrug Resistance Gene *pfmdrl* in *Plasmodium falciparum* Has Arisen as Multiple Independent Events*. Molecular and Cellular Biology;11(10): 5244-45.
6. **Wirth D.** 1995. *Drug Resistance and Transfection in Plasmodium*. In: Molecular Approaches to Parasitology. Editors: Boothroyd J, Komuniecki R. Wiley-Liss. P 227-239.
7. **Kiaran Kirk.** 2001. *Membrane Transport in the Malaria-Infected Erythrocyte*. Physiological Reviews .81(2):501.
8. **Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH,** et al. 2002 *Epidemiology of drug-resistant malaria*. J Infectious Diseases,2(4): 209-18.
9. **Kristanto D, Harijanto PN.** 1999. *Vaksin Malaria*. Dalam: Malaria . EGC hal 239.
10. **Robert A, Cabaret OD, Cazelles J, Meunier B.** 2002. *From Mechanistic studies on artemisin derivatives to new modular antimalarial drugs*. Acc Chem Res. 35:167-171.
11. **Robert K, Crandal I, Szarek W, et al.** 2002. *Short chain aliphatic polysulfonates inhibit the entry of Plasmodium into red blood cells*. Antimicrobial Agents and Chemoterapy; 46(8): 2619.
12. **Bodley, AL, Cumming, JN, Shapiro,** 1998. *Effects of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, on Plasmodium falciparum*. Biochem Pharmacol, 55:709-11

