

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketahanan nasional adalah kondisi dinamis suatu bangsa yang menggambarkan kemampuannya untuk menghadapi ancaman, tantangan, dan hambatan yang datang dari dalam maupun luar negeri. Ketahanan nasional meliputi seluruh aspek kehidupan berbangsa dan bernegara, sehingga mampu menjamin kelangsungan hidup bangsa dan negara. Salah satu aspek penting dalam ketahanan nasional adalah kesehatan. Kesehatan yang baik merupakan salah satu indikator penting dalam menentukan tingkat ketahanan suatu bangsa. Ancaman kesehatan dalam skala nasional mencakup penyakit baik endemik maupun pandemik serta masalah kesehatan global. Salah satu penyakit yang menjadi penyumbang kasus kematian tertinggi di Indonesia adalah malaria yang mencapai 38.000 kematian setiap tahun (Priyoto & Widyaningrum, 2024).

Malaria merupakan penyakit endemik yang disebabkan oleh infeksi protozoa dari genus *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina, yang dapat dikenali melalui gejala seperti menggigil, rasa dingin, dan demam yang berlangsung dalam waktu lama (WHO, 2019). Malaria masih menjadi salah satu penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di masyarakat Indonesia yang mempengaruhi berbagai aspek kehidupan bangsa Indonesia. Pengendalian penyebaran penyakit ini memerlukan komitmen serius dari seluruh komponen kehidupan bermasyarakat mulai dari pemerintah, tenaga medis, serta masyarakat baik nasional maupun global sebagaimana yang tercetus pada pertemuan WHA atau *World Health Assembly* di Geneva (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap penularan malaria termasuk kondisi lingkungan, perilaku manusia, dan akses

perawatan kesehatan yang tidak memadai (Arsin, 2012). Faktor-faktor spesifik seperti tinggal lama di daerah endemik dan sanitasi yang buruk telah diidentifikasi sebagai kontributor signifikan terhadap insiden malaria (Wibowo, 2017).

Plasmodium vivax menjadi salah satu spesies utama yang menyebabkan malaria kambuhan (*relapsing malaria*). Salah satu tantangan utama dalam pengobatan malaria *P. vivax* adalah keberadaan hipnozoit, bentuk dorman parasit di hati yang dapat menyebabkan kekambuhan (Dean & Kane, 2020). Vaksin yang tersedia saat ini hanya memiliki efektivitas sedang dan hanya bekerja melawan spesies *Plasmodium falciparum* (Dobaño *et al.*, 2019). Untuk itu diperlukan obat yang dapat membunuh fase hipnozoit dari *Plasmodium vivax* seperti Tafenokuin.

Tafenokuin adalah obat golongan 8-aminoquinoline, telah terbukti efektif dalam mengatasi hipnozoit dan mencegah kekambuhan malaria (Mayence & Vanden, 2019). Tafenokuin bekerja dengan menghasilkan metabolit oksidatif yang merusak hipnozoit, yang menyebabkan eliminasi (Watson *et al.*, 2022). Tafenokuin dimetabolisme di hati menjadi bentuk aktif yaitu 5,6-orthokuinon yang meningkatkan kadar ROS (*Reactive Oxygen Species*). Pada pasien dengan varian genetik yang mengalami defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) akan berisiko mengalami toksisitas hemolitik. Analisis urin memainkan peran penting dalam studi farmakokinetik dan farmakodinamik, khususnya untuk memahami profil metabolit suatu obat. Dengan memanfaatkan analisis urin, dapat diidentifikasi baik obat induk maupun metabolitnya, yang berkontribusi pada penilaian komprehensif terhadap kemanjuran klinis dan potensi toksisitas obat (Khan *et al.*, 2022).

Pengembangan dan validasi metode analisis obat-obatan dalam matriks biologi membutuhkan metode bioanalisis yang sensitif dan selektif. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa analisis tafenukuin dalam urin mendapatkan LLOQ sebesar 10 ng/mL dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi Tandem Spektrofotometri Massa (KCKUT-SM/SM) (Birell *et al.*, 2022) dengan baku dalam berupa *Stable-isotope label form of Tafenoquine* (SIL-TQ). Hingga saat ini, metode analisis tafenukuin dalam urin telah dikembangkan menggunakan baku dalam SIL-TQ, yang memiliki akurasi tinggi namun menghadapi tantangan dalam hal biaya dan ketersediaan. Belum ditemukan penelitian yang mengembangkan metode dengan baku dalam alternatif seperti primakuin, yang memiliki struktur serupa dan potensi efektivitas serupa dalam kompensasi variabilitas analitik. Selain itu, belum banyak studi validasi menyeluruh terhadap metode berbasis LC-MS/MS untuk tafenukuin dalam urin di Indonesia, terutama dalam konteks aplikasi klinis atau militer.

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh kondisi analisis dan metode preparasi sampel yang optimum dan tervalidasi untuk analisis tafenukuin dalam urin menggunakan KCKUT-SM/SM menggunakan baku dalam primakuin yang lebih mudah didapat dan harganya lebih terjangkau. Hasil penelitian ini diharapkan akan mendukung ketahanan kesehatan nasional melalui pencegahan resistensi obat antimalaria.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kondisi optimum untuk analisis Tafenukuin dalam urin dengan baku dalam primakuin menggunakan KCKUT-SM/SM?
2. Bagaimana metode validasi untuk analisis Tafenukuin dalam urin dengan baku dalam primakuin menggunakan KCKUT-SM/SM?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mendapatkan kondisi optimum untuk analisis Tafenokuin dalam urin dengan baku dalam primakuin menggunakan KCKUT-SM/SM.
2. Mendapatkan metode yang tervalidasi untuk analisis Tafenokuin dalam urin dengan baku dalam primakuin menggunakan KCKUT SM/SM mengacu pada *guideline* EMA 2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memperoleh metode analisis yang optimum dan tervalidasi untuk analisis Tafenokuin dalam urin menggunakan KCKUT-SM/SM.
2. Sebagai sumber data ilmiah yang dapat dijadikan rujukan untuk penelitian *in vivo* selanjutnya baik preklinis maupun klinis yang menggunakan analisis kadar tafenokuin dalam urin KCKUT-SM/SM.

