

P-DRUG MALARIA

OLEH:
dr. KARTIKA DEWI



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN MARANATHA
BANDUNG
2003

P-DRUG MALARIA

OLEH:
dr. KARTIKA DEWI



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN MARANATHA
BANDUNG
2003

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR TABEL | ii |
| DAFTAR GAMBAR | iii |
| BAB. I. PENDAHULUAN | 1 |
| BAB. II. Malaria | 2 |
| 2.1. Patogenesis | 2 |
| 2.2. Gejala klinis dan diagnosis | 5 |
| 2.2.1. Gejala dan tanda klinis malaria | 5 |
| 2.2.2. Diagnosis malaria secara laboratoris | 7 |
| BAB. III. Pengobatan malaria | 9 |
| 3.1. Klasifikasi anti malaria | 9 |
| 3.2. Obat-obat malaria | 10 |
| 3.2.1. Klorokuin dan turunannya | 10 |
| 3.2.2. Kuinin dan alkaloid sinkona | 11 |
| 3.2.3. Pirimetamin | 12 |
| 3.2.4. Primakuin | 13 |
| 3.2.5. Artemisin | 14 |
| 3.2.6. Kombinasi pirimetamin sulfadoksin | 14 |
| 3.3. Kemoprofilaksis dan terapi malaria | 15 |
| 3.3.1. Terapi malaria | 15 |
| 3.3.2. Kemoprofilaksis malaria | 16 |
| 3.4. P – drug malaria | 17 |
| BAB. IV Ringkasan | 20 |
| DAFTAR PUSTAKA | 21 |

DAFTAR TABEL

Halaman :

| | |
|--|----|
| Tabel 1 : tabel P-drug Klorokuin dan Pirimetamin | 18 |
| Tabel 2 : tabel P-drug Artemisin, Kuinin dan Primakuin. | 19 |

DAFTAR GAMBAR

Halaman :

| | |
|--|---|
| Gambar 1 : Siklus hidup malaria yang memperlihatkan daerah kerja obat-obat anti malaria | 3 |
|--|---|

BAB. I PENDAHULUAN

Malaria di Indonesia masih merupakan salah satu penyakit yang sampai saat ini masih menjadi ancaman, bahkan sering menimbulkan kematian apabila tidak diobati secara benar. Malaria menduduki urutan kedelapan dari 10 besar penyakit penyebab utama kematian di Indonesia, dengan angka kematian di perkotaan 0,7 % dan di pedesaan 1,7 %. Salah satu upaya pemberantasan penyakit Malaria yang dilakukan adalah upaya diagnosa dini dan pengobatan Malaria yang tepat dan masalah resistensi dalam pengobatan Malaria. (PAPDI 2003).

Malaria merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh 4 spesies protozoa genus plasmodium yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria*, *P. ovale*. Parasit ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk anopheles betina, yang hidup di daerah rawa basah.

Malaria tropika yang disebabkan oleh *P. falciparum* merupakan spesies paling berbahaya yang menyebabkan penyakit akut, tetapi bila cepat diobati, hasilnya memuaskan. **Malaria tersiana** disebabkan oleh *P. vivax* cenderung menjadi kronis karena memiliki fase eritrosit dan eksoeritrosit.

Malaria kuartana disebabkan oleh *P. malaria* sering terdapat di daerah tropis.

Malaria ovale disebabkan oleh *P. ovale* jarang ditemukan. (Tracy, W.T., Webster, L.T, Jr., 2001)

Pada saat ini banyak digunakan obat yang bervariasi bahkan dikombinasikan dengan obat lain bila terjadi resistensi. Untuk itu perlu dicari obat antimalaria yang paling efektif, aman dan murah yang dilakukan dengan konsep P – drug, yaitu obat yang dipilih untuk diberikan secara teratur sehingga menjadi kebiasaan, yang sesuai dengan indikasi.

BAB II

MALARIA

2.1. Patogenesis

Manusia merupakan hospes antara tempat plasmodium mengadakan skizogoni (siklus aseksual), sedangkan nyamuk *Anopheles* merupakan vektor dan hospes definitif tempat siklus seksual dan reproduksi yang dilengkapi dengan sporogoni.

Pada manusia parasit hidup dalam sel tubuh (*fixed tissue cells*) dan sel darah merah.

Siklus aseksual :

Jika nyamuk yang terinfeksi menggigit, nyamuk memasukkan sporozoit ke dalam aliran darah. Selain itu infeksi dapat terjadi melalui transfusi darah yang tercemar parasit. Dengan masuknya sporozoit ini dimulailah siklus aseksual plasmodium.

Sporozoit segera hilang dari sirkulasi darah dan menetap di sel parenkim hati untuk bermultiplikasi dan berkembang menjadi skizon jaringan, dan dikenal sebagai fase preeritrosit atau eksoeritrosit, berlangsung selama 5 – 15 hari tergantung jenis plasmodium. Pada fase ini belum menunjukkan gejala.

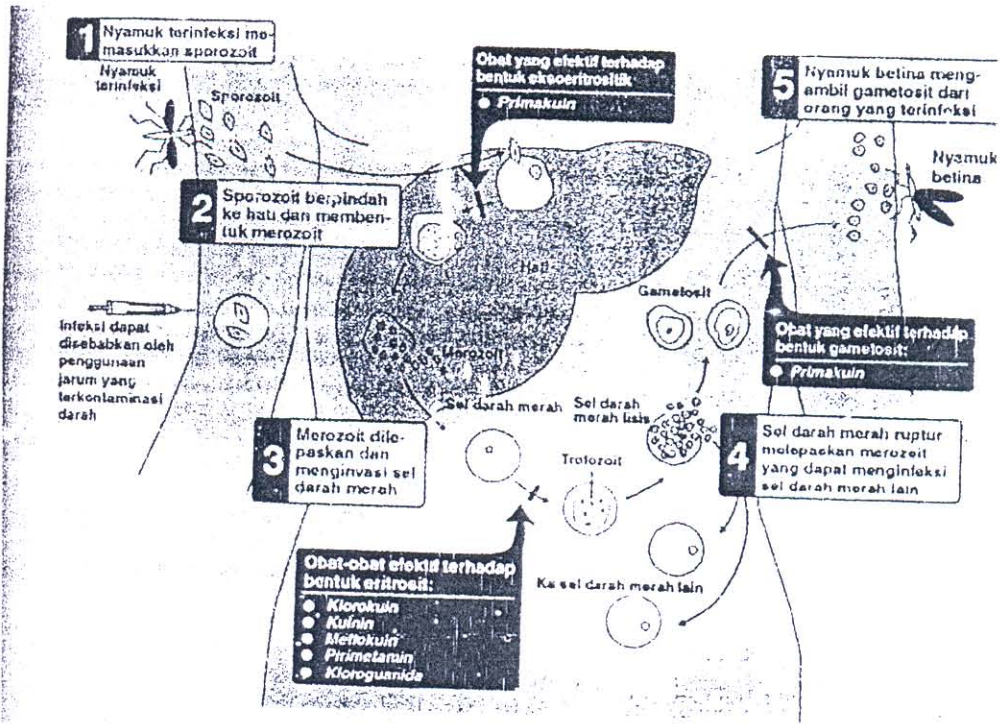
Setelah perkembangan beberapa generasi, skizon jaringan ini akan pecah dan melepaskan beribu-ribu merozoid ke dalam darah dan memasuki eritrosit dan memulai fase eritrosit. Parasit dalam eritrosit memperbanyak diri membentuk trofozoit dan skizon yang matang, kemudian eritrosit pecah melepaskan 6 – 24 merozoit ke sirkulasi. Merozoit ini memasuki eritrosit lain dan mengulangi fase skizogoni. Penghancuran eritrosit secara periodik ini yang menimbulkan gejala khas malaria, yaitu demam yang diikuti menggigil.

Siklus seksual :

Sebagian merozoit berdiferensiasi menjadi gamet jantan dan betina dan berpindah ke nyamuk pada saat menggigit manusia dan siklus seksual dimulai.

Gametosit berdiferensiasi menjadi gamet jantan dan betina kemudian terjadi pembuahan dalam usus nyamuk. Zigot yang terjadi berkembang menjadi sporozoit, berpindah ke kelenjar ludah nyamuk, dan menginfeksi manusia melalui gigitan.

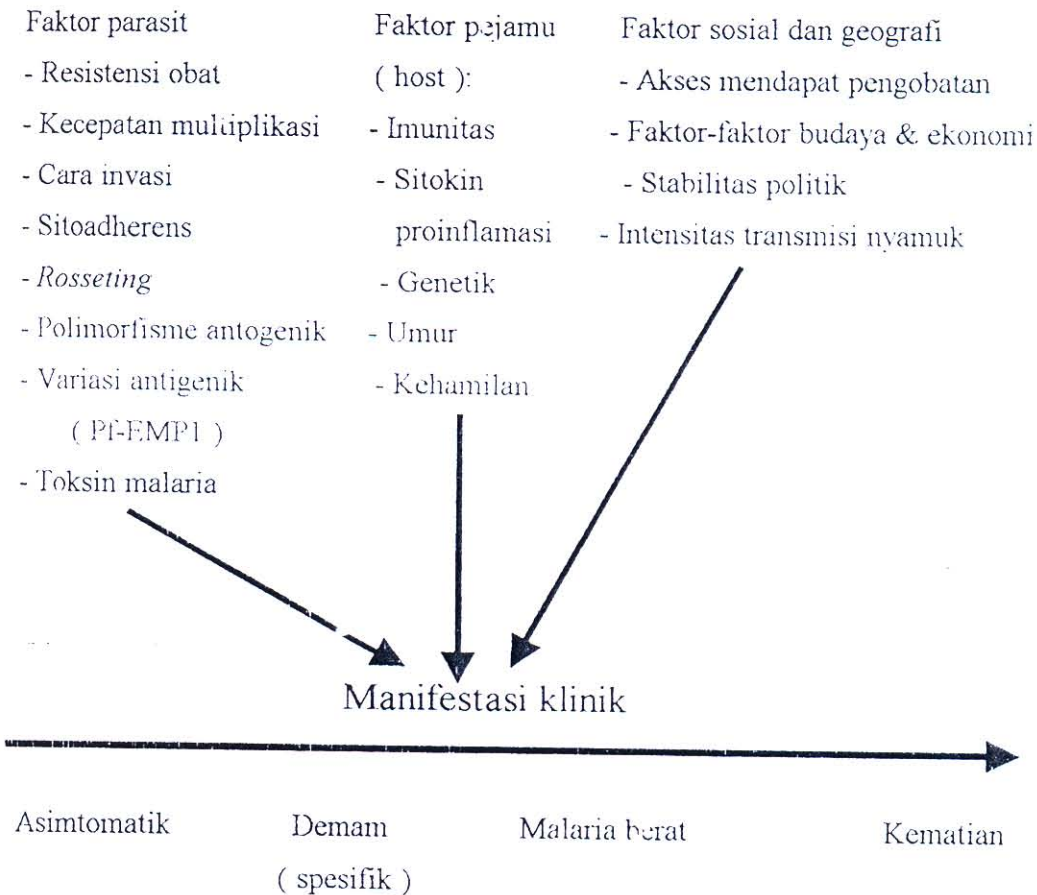
(Tracy, J.W., dan Webster, L.T. Jr., 2001)



Gambar 1. Siklus hidup parasit malaria yang memperlihatkan daerah kerja obat-obat antimalaria (Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. 1997.)

Patogenesis malaria berat belum seluruhnya jelas, dan tampaknya sangat kompleks / multifaktorial.

Tampaknya manifestasi klinis malaria berat ditentukan oleh 3 faktor utama yaitu faktor parasit, faktor penjamu / inang (host) dan faktor sosial-geografi.



Di antara faktor parasit, protein parasit Pf-EMP-1 (*Plasmodium falciparum*: *Erythrocyte Membran Protein-1*) diduga berperan penting pada patogenesis malaria. Protein yang diekspresikan pada permukaan eritrosit terinfeksi parasit ini berperan pada proses sitoadherens yang menyebabkan sekuesterisasi di mikrosirkulasi, *rossetting*, agregasi eritrosit terinfeksi dengan trombosit (*clumping*). Ketiga hal tersebut mungkin menyebabkan obstruksi mikrosirkulasi yang dapat mengakibatkan gangguan metabolik organ.

Salah satu faktor penjamu terpenting pada patogenesis malaria berat adalah sitokin proinflamasi (TNF- α dan IFN- α). Sitokin ini memberikan perlindungan terhadap stadium aseksual parasit karena secara tidak langsung dapat menghambat

perkembangan parasit. Di lain pihak, kadar sitokin lokal di suatu organ yang tinggi dapat mengganggu fungsi organ tersebut, baik secara langsung maupun tidak langsung dengan meningkatkan ekspresi molekul-molekul adhesi yang dapat memperberat sitoadherens. Sitokin proinflamasi mempunyai peran ganda, dimana pada kadar yang tepat memberi efek protektif, namun pada kadar yang tinggi (mungkin akibat pertumbuhan parasit atau produksi toksin malaria yang berlebihan) justru memberikan dampak patologis.

2.2. Gejala klinis dan Diagnosis

Diagnosis malaria didasarkan pada gejala dan tanda klinis, ditemukannya parasit (*plasmodium*) di dalam darah penderita.

2.2.1. Gejala dan tanda klinis malaria ialah :

1. Anamnesis

Pada anamnesis sangat penting diperhatikan adalah :

- Keiuhan utama, berupa menggigil, demam dan berkeringat (trias malaria)
- Sering disertai sakit kepala, mual dan atau muntah, kadang-kadang diare dan nyeri otot atau pegal-pegal pada orang dewasa (merupakan gejala spesifik daerah).
- Riwayat bepergian dan bermalam 1 – 4 minggu yang lalu ke daerah malaria (masa inkubasi).
- Tinggal / berdomisili di daerah endemis malaria
- Pernah menderita malaria
- Riwayat mendapat transfusi darah
- Gejala pada daerah endemis biasanya lebih ringan dan tidak klasik karena timbulnya antibodi, sedangkan pada non endemis lebih klasik / khas dan cenderung menjadi berat. (PAPDI, 2003)

Berat ringannya manifestasi malaria tergantung jenis plasmodium yang menyebabkan infeksi. Dikenal 4 jenis plasmodium yaitu :

1. *P. vivax*, merupakan infeksi yang paling sering dan menyebabkan malaria tertiana/vivaks (demamnya tiap hari ke-3).
2. *P. falciparum*, memberikan banyak komplikasi dan mempunyai perlangsungan yang cukup ganas, mudah resisten dengan pengobatan dan

menyebabkan malaria tropika/*falsiparum* (demam tiap 24 - 48 jam).

3. *P. malariae*, jarang dan dapat menimbulkan sindroma nefrotik dan menyebabkan malaria quartana/*malariae* (demam tiap hari ke-4).
4. *P. ovale*, dijumpai pada daerah Afrika dan Pasifik Barat, di Indonesia di jumpai di Nusa Tenggara dan Irian, memberikan infeksi yang paling ringan dan sering sembuh spontan tanpa pengobatan, menyebabkan malaria ovale. (Harijanto;1999).

2. Pemeriksaan fisik

- Demam dengan suhu lebih 37,5 - 40°C
- Konjungtiva palpebra anemis
- Pembesaran limpa (splenomegali), pada daerah endemis lebih sering dan derajat besar pada anak-anak
- Pembesaran hati (hepatomegali)
- Gejala-gejala komplikasi seperti gangguan kesadaran, ikterik, dll
- Adanya riwayat demam, anemia dan splenomegali dapat mengarahkan pada diagnosis malaria. (PAFIDI., 2003)

Malaria Berat

World Health Organisation (WHO) mendefinisikan malaria berat dengan ditemukannya *Plasmodium falciparum* bentuk aseksual dengan satu atau beberapa komplikasi di bawah ini :

1. Malaria serebral : koma tidak dapat dibangunkan / lama penurunan kesadaran lebih dari 30 menit atau setelah serangan kejang dan tidak disebabkan oleh penyakit lain.
2. Anemia berat (Hb < 5 gr % atau hematokrit < 15 %) pada hitung parasit > 10.000/UI; bila aneminya hipokromik dan atau mikrošitik perlu disingkirkan kemungkinan adanya anemia defisiensi besi, talasemia / hemoglobinopati lainnya.
3. Gagal ginjal akut (urin < 400 ml/24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml/kg BB/24 jam pada anak-anak setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin > 3 mg%)
4. Udema paru / ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*)

5. Hipoglikemia : gula darah $< 40 \text{ mg\%}$
6. Gagal sirkulasi atau syok : tekanan sistolik $< 70 \text{ mm Hg}$ (anak 1 – 5 tahun tekanan sistolik $< 50 \text{ mmHg}$); disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit-mukosa $> 1^\circ \text{ C}$
7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, alat pencernaan dan atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskuler.
8. Kejang berulang > 2 kali per 24 jam setelah pendinginan pada hipertermia.
9. Asidemia (Ph $< 7,25$) atau asidosis (plasma bicarbonat $< 15 \text{ mmol/L}$)
10. Makroskopik hemoglobinuria (*black water fever*) oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada seorang dengan defisiensi G-6-PD)
11. Ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh kapiler jaringan otak. biasanya pada post-mortem . (PAPDI., 2003)

2.2.2. Diagnosis malaria secara laboratoris

1. Pemeriksaan darah tepi (tetes tebal dan / hapusan tipis)

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis penting untuk diagnosis, untuk menentukan jenis parasit dan nilai ambang parasit / kepadatan parasit dinyatakan dalam :

A . Tetes tebal :

- (-) = SD negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 LP/lapangan pandang)
- (+) = SD positif 1 (ditemukan 1-10 parasit / 100 LP)
- (++) = SD positif 2 (ditemukan 11 – 100 parasit / 100 LP)
- (+++)= SD positif 3 (ditemukan 1 – 10 parasit / 1 LP)
- (++++)= SD positif 4 (ditemukan > 10 parasit /1 LP)

Kepadatan parasit bila dihitung pada tetes tebal yaitu menghitung jumlah parasit per 200 lekosit.

B. Hapusan tipis :

Pada preparat hapusan tipis diutamakan dalam melihat jenis spesiesnya apakah *P. falciparum* / *vivax* / *malariae* / *ovale*. Selain itu dapat juga dilakukan hitung parasit berdasarkan jumlah eritrosit yaitu dihitung jumlah parasit per 1.000 eritrosit. Apabila parasitnya sedikit hasilnya kurang tepat

bila tidak dihitung 10.000 eritrosit atau lebih. (PAPDI. 2003)

2. Pemeriksaan hematologi

Kadar hemoglobin menunjukkan adanya anemia dari derajat ringan sampai berat (pada malaria kronis), jumlah leukosit normal atau leukopenia, laju endap darah meningkat dan jumlah trombosit biasanya normal (Sri Purwaningsih;1999).

3. Pemeriksaan Imunoserologis.

Pemeriksaan ini dianjurkan untuk melengkapi pemeriksaan mikroskop atau sebagai konfirmasi jika identifikasi spesies parasit dengan pemeriksaan mikroskop memberikan hasil yang meragukan atau jika secara klinis dan pemeriksaan kimia klinis menunjukkan tanda infeksi malaria tetapi pemeriksaan mikroskopis negatif. (Sri Purwaningsih;1999).

4. Pemeriksaan Biokimiawi/Kimia klinis

Pemeriksaan kimia klinis bukanlah pemeriksaan yang menentukan diagnosis tetapi harus tetap dilakukan untuk menunjang pemeriksaan yang lain (mikroskopis, hematologis dan imunoserologis) karena penting untuk memantau perkembangan penyakit dan mendeteksi sedini mungkin adanya komplikasi. (Sri Purwaningsih;1999)

5. Tes diagnosis cepat

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen-antigen dari parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstik atau carik. Penggunaan tes ini terutama pada situasi dimana tidak tersedia pemeriksaan mikroskopis malaria. Tes juga digunakan untuk skrining penderita dengan kecurigaan malaria dalam rangka pengobatan segera seperti di klinik-klinik gawat darurat. (PAPDI; 2003)

BAB III PENGobatan MALARIA

3.1. KLASIFIKASI ANTIMALARIA

Pada tahapan perkembangan plasmodium, antimalaria dibedakan atas skizontosid jaringan dan darah; gametosid dan sporontosid.

Dengan klasifikasi ini antimalaria dipilih sesuai dengan tujuan pengobatan.

Mengendalikan serangan klinik : digunakan skizontosid darah yang bekerja terhadap merozoid di eritrosit (fase eritrosit). Sehingga tidak terbentuk skizon baru dan tidak terjadi penghancuran eritrosit yang menimbulkan gejala klinik.

Contoh golongan obat ini adalah : klorokuin, kuinin, dan meflokuin.

Pengobatan supresi : ditujukan untuk menyingkirkan semua parasit dari tubuh pasien dengan memberikan skizontosid darah dalam waktu lama, lebih lama dari masa hidup parasit.

Pencegahan kausal : digunakan skizontosid jaringan, bekerja pada skizon yang baru memasuki jaringan hati. Sehingga tahap infeksi eritrosit dapat dicegah dan transmisi lebih lanjut dihambat. Obat yang efektif untuk ini adalah pirimetamin dan primakuin, tetapi primakuin tidak digunakan untuk profilaksis karena masa paruhnya pendek.

Relaps juga dapat dicegah dengan skizontosid jaringan ini, misal infeksi *P. vivax*.

Pengobatan radikal : Memusnahkan parasit dalam fase eritrosit dan eksoeritrosit.

Untuk ini digunakan kombinasi skizontosid darah dan jaringan. Karena adanya *late tissue stage*, penyembuhan radikal sulit, kecuali pada infeksi *P. falciparum*.

Di daerah endemik tidak cocok diberikan pengobatan radikal karena kemungkinan reinfeksi besar, tetapi dapat diberikan pada penderita yang kambuh setelah meninggalkan daerah endemik.

Gametositid : membunuh gametosid yang berada dalam eritrosit sehingga transmisi ke nyamuk dicegah. Klorokuin dan kuinin memberi efek gametosidal pada *P. vivax* dan *P. malariae*, sedangkan *P. falciparum* oleh primakuin.

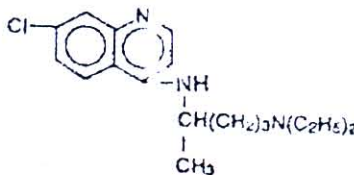
Sporontosid menghambat perkembangan gametosid di tubuh nyamuk yang menghisap darah penderita, sehingga rantai penularan terputus. Untuk ini diberikan obat primakuin dan kloroguanid. (Tracy, W.T., Webster, L.T, Jr., 2001)

3.2. OBAT-OBAT MALARIA

3.2.1. KLOOROKUIN DAN TURUNANNYA

Klorokuin adalah 4-aminokuinolin, kurang toksik dibandingkan dengan kuinakrin, merupakan senyawa difosfat berupa kristal putih yang pahit, larut baik dalam pH asam. Klorokuin mempunyai gugus aktif sama dengan kuinakrin, tetapi inti klorokuin ialah kuinolin yang tidak mempunyai gugus metoksi. Amodiakuin dan hidroksiklorokuin merupakan turunan klorokuin yang sifatnya mirip klorokuin, tidak digunakan rutin karena efek samping agranulositosis yang fatal.

Rumus bangun klorokuin :



KLOOROKUIN

Aktivitas antimalaria.

Klorokuin hanya efektif terhadap parasit dalam fase eritrosit, tidak efektif terhadap parasit di jaringan. Efektivitasnya sangat tinggi terhadap *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. falciparum* sensitif klorokuin, juga efektif terhadap gamet ketiga plasmodium tersebut tetapi tidak pada *P. falciparum*.

Efek supresi terhadap *P. vivax* lebih kuat dibandingkan dengan kina dan kuinakrin.

Gejala klinik serangan akut malaria menghilang 24 - 48 jam setelah pengobatan, setelah 48 - 72 jam, parasit tidak ditemukan di apus darah tepi.

Klorokuin menyembuhkan infeksi *P. falciparum* dengan sempurna. Kambuhnya infeksi *P. vivax* tidak dapat dihindari, hanya interval relapsnya yang diperpanjang.

(Tracy, W.T., Webster, L.T., Jr., 2001)

Mekanisme kerja.

Mekanisme kerja obat diduga berhubungan dengan sintesis asam nukleat dan nukleoprotein yaitu dengan menghambat DNA polimerase dan RNA polimerase.

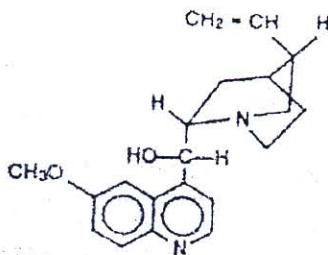
Secara fisik terjadi interkalasi klorokuin dengan guanin rantai DNA. Parasit yang menginfeksi eritrosit akan mengambil dan mengakumulasi obat di dalam badannya, juga akan menggumpalkan pigmen dari hasil penghancuran hemoglobin. Kepekaan plasmodia intraeritrosit terhadap klorokuin berhubungan dengan kemampuan menumpuk di dalam eritrosit. Proses ambilan obat dan penggumpalan pigmen oleh parasit dihambat oleh amodiakuin, kuinin dan meflokuin. Ambilan klorokuin oleh plasmodia bersifat butuh energi, terjenuhkan dan dengan bantuan *carrier*. Diduga pigmen yang dilepaskan dari degradasi Hb bertindak sebagai reseptor untuk klorokuin dan turunannya. Pigmen atau kompleksnya dengan klorokuin dapat menyebabkan lisis parasit. (Tracy, W. T., Webster, L. T, Jr., 2001)

3.2.2. KUININ DAN ALKALOID SINKONA

Kuinin (kina) ialah alkaloid penting diperoleh dari kulit pohon sinkona.

Pohon sinkona mengandung lebih dari 20 alkaloid, tetapi di klinik yang bermanfaat hanya 2 pasang isomer, kina dan kuinidin serta sinkona dan sinkonidin.

Rumus bangun sebagai berikut:



Kina

Kina mengandung gugus kuinolin yang terikat pada cincin kuinuklidin melalui ikatan alkohol sekunder, juga mengandung rantai samping -metoksi dan -vinil..

Struktur kuinidin sama dengan kina, kecuali konfigurasi sterik alkohol sekondernya,

sedangkan sinkonidin dan sinkonin tidak memiliki gugus metoksi.

Kuinidin 2 kali lebih kuat dari kina, sedangkan kekuatan dua alkaloid lainnya hanya setengah dari kina. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

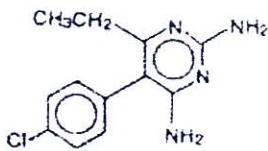
Efek antimalaria.

Untuk terapi supresi dan pengobatan serangan klinis, kedudukan kina sudah tergeser oleh klorokuin yang lebih aman dan efektif. Walaupun demikian, kina bersama pirimetamin dan sulfonamid masih merupakan regimen terpilih untuk *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin.

Kina terutama berefek skizontosid, juga gametosid terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*, juga berefek gametosid. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

3.2.3. PIRIMETAMIN

Nama kimia pirimetamin ialah 2,4-diamino-5-p-klorofenil-6-etil-pirimidin dengan rumus bangun :



Pirimetamin

Pirimetamin adalah turunan pirimidin yang berbentuk bubuk putih, tidak berasa, tidak larut dalam air dan hanya sedikit larut dalam asam klorida.

Khasiat antimalaria ditemukan pada turunan yang mempunyai gugus metil atau alkoksi pada posisi 5 dalam inti pirimidin. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

Mekanisme kerja :

Pirimetamin menghambat enzim dihidrofolat reduktase plasmodia pada kadar yang jauh lebih rendah daripada manusia. Enzim ini bekerja dalam rangkaian reaksi

sintesis purin, sehingga penghambatannya menyebabkan gagalnya pembelahan inti pada pertumbuhan skizon dalam hati. Kombinasi dengan sulfonamid terjadi sinergisme karena keduanya mengganggu sintesis purin pada tahap yang berurutan, dan hanya diperlukan dosis yang kecil. Berkembangnya galur yang resisten terhadap kedua obat pun akan dicegah atau diperlambat dengan kombinasi ini. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

3.2.4. PRIMAKUIN

Primakuin atau 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metokuinolon ialah turunan 8-aminokuinolin dengan rumus bangun :



Primakuin

Pamakuin ialah turunan 8-aminokuinolin yang pertama dipakai, tetapi indeks terapinya rendah, maka dicari turunan yang toksisitasnya lebih rendah tetapi daya antimalarianya sama kuat. Kemudian ditemukan primakuin yang paling aktif, disusul pentakuin dan isopentakuin. Toksisitas golongan 8-aminokuinolin ternyata berhubungan dengan derajat substitusi pada gugus amino terminal. Primakuin yang paling tidak toksik memiliki amin terminal primer. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

Aktifitas antimalaria

Primakuin merupakan obat yang berharga ditinjau dari potensi dan rendahnya toksisitas. Manfaat kliniknya yang utama adalah dalam penyembuhan radikal malaria vivaks dan ovale, karena *late tissue stage form* plasmodia dapat dihancurkan oleh primakuin. Golongan 8-aminokuinolin memperlihatkan efek gametosidal terhadap ke

4 jenis plasmodium, terutama *P. falciparum*. Primakuin sangat aktif terhadap bentuk preeritrosit primer *P. falciparum*, tetapi tidak berharga karena mula kerjanya lambat dan waktu paruhnya singkat. (Tracy, W.T., Webster, L.T., Jr., 2001)

Mekanisme antimalaria

Aktifitasnya lebih menonjol terhadap skizon jaringan. Pentakuin tidak menghambat inkorporasi fosfat pada DNA atau RNA. Yang berperan sebagai antimalaria ialah primakuin, sedangkan yang menyebabkan hemolisis lebih kuat ialah metabolitnya. (Tracy, W.T., Webster, L.T., Jr., 2001)

3.2.5. ARTEMISIN

Obat ini merupakan senyawa trioksan yang diekstrak dari tanaman *Artemisia annua* (qinghaosu).

Senyawa ini menunjukkan sifat skizontosid yang cepat in-vitro dan in-vivo sehingga digunakan untuk malaria yang berat. Ikatan endoperoksida pada senyawa ini berperan dalam penghambatan sintesa protein yang diduga merupakan mekanisme kerja antiparasit ini.

Artesunat adalah garam suksinil natrium artemisinin yang baik larut dalam air tetapi tidak stabil dalam larutan. Sedangkan artemeter adalah metil eter artemisinin yang larut dalam lemak.

Artemeter cepat sekali mengatasi parasitemia pada malaria yang ringan maupun berat. Suatu uji pendahuluan pada anak-anak yang menderita malaria sedang sampai berat memperlihatkan darah dibersihkan dari *P. falciparum* lebih cepat oleh artemeter IM daripada oleh klorokuin IM. Manfaatnya pada infeksi oleh *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin. (Tracy, W.T., Webster, L.T., Jr., 2001)

3.2.6. KOMBINASI PIRIMETAMIN SULFADOKSIN

Obat ini sangat efektif untuk mengobati penderita malaria oleh *P. falciparum* yang sudah resisten klorokuin. Penggunaan rutin tidak dianjurkan sebab obat ini relatif toksik. Obat ini bekerja dengan cara mencegah pembentukan asam folinat (asam tetrahidrofoliat) dari PABA.

Fansidar dianjurkan untuk kemoprofilaksis *P. falciparum* bila seseorang

memiliki risiko tinggi terkena malaria selama ia berada di daerah endemik untuk jangka waktu lebih dari 3 minggu. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

3.3. KEMOPROFILAKSIS DAN TERAPI MALARIA

Malaria merupakan salah satu penyakit endemis di daerah tropis maupun subtropis. Majunya sarana perhubungan memudahkan terjadinya penyebaran malaria malaria dari daerah endemis ke daerah lain. Kemoprofilaksis malaria pada orang sehat yang memasuki daerah endemis malaria penting bagi si pendatang dan upaya pencegahan penyebaran penyakit malaria dari daerah endemis.

Masalah profilaksis dan terapi malaria semakin kompleks dengan timbulnya berbagai galur resisten terhadap antimalaria di berbagai daerah endemis. Bahkan resistensi Fansidar telah timbul di daerah-daerah yang menggunakannya.Karena itu pengobatan cepat sekali berubah tergantung dari pola kepekaan parasit terhadap antimalaria. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

3.3.1. TERAPI MALARIA

Obat terpilih untuk serangan akut oleh keempat plasmodium umumnya sama yaitu klorokuin yang bersifat skizontosid, sedangkan untuk *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin digunakan kuinin.

Serangan akut oleh plasmodium yang sensitif terhadap klorokuin teratasi dengan 3 hari pengobatan, tetapi untuk mencegah kambuh dan mencapai penyembuhan radikal pada infeksi *P.vivax* dan *P.ovale*, perlu ditambah primakuin selama 2 minggu.

Infeksi oleh *P. falciparum* yang resisten klorokuin diatasi dengan kuinin sulfat dan dikombinasi dengan skizontosid kerja lama misalnya Fansidar.

Kambuhnya serangan akut pada infeksi *P.vivax*, *P.ovale* dan *P.malariae* diatasi dengan mengulang terapi klorokuin, pada malaria vivaks dan ovale harus dikombinasi dengan primakuin.

Kambuhnya malaria tropika menunjukkan terjadi infeksi oleh galur resisten, pengobatannya dengan kuinin dan Fansidar. (Tracy,W.T., Webster,L.T, Jr., 2001)

3.3.2. KEMOPROFILAKSIS MALARIA

Kemoprofilaksis belum memberi jaminan aman dan efektif untuk proteksi malaria, peranannya penting untuk proteksi diri, khususnya pasien yang non-imun.

Kemoprofilaksis dianjurkan bila risiko terkena malaria lebih besar dibandingkan risiko efek samping obat.

Dosis obat :

- Kunjungan singkat ke daerah endemis tanpa resistensi obat, diberikan obat klorokuin base 300 mg/minggu diberikan pada hari yang sama tiap minggu.

Dosis anak 5 mg/kgBB/minggu (maksimum 300 mg).

- Kunjungan singkat ke daerah endemis dengan resistensi rendah, diberikan klorokuin base 300 mg/minggu, diberikan pada hari yang sama, dapat juga diberikan 3 tablet Fansidar sebagai dosis tunggal untuk tujuan *presumptive therapy*.

Dosis untuk anak : umur 2 – 11 bulan : ¼ tablet

1 – 3 tahun : ½ tablet

4 – 8 tahun : 1 tablet

9 – 14 tahun : 3 tablet

> 14 tahun : 3 tablet, dosis tunggal.

- Kunjungan singkat ke daerah endemis dengan resistensi klorokuin yang tinggi dan juga resistensi terhadap kombinasi pirimetamin-sulfadoksin, maka ada beberapa obat yang dapat dipilih.

Doksisisiklin 100 mg/hari, mulai diberikan 1-2 hari sebelum memasuki daerah endemis, selama didaerah endemis sampai 4 minggu sesudah keluar dari daerah endemis. Dosis anak-anak 2 mg/kgBB/hari. Sebaiknya penggunaan tidak melebihi 6 minggu.

Maloprim (100mg dapson + 12.5 mg pirimetamin). Dosis yang dianjurkan adalah 2 tablet / minggu.

Meflokuin 250 mg/minggu, dipakai pada keadaan khusus, tidak untuk profilaksis rutin. Penggunaan jangan melebihi 6 minggu; dipakai untuk *presumptive therapy*.

Fansidar (25 mg pirimetamin + 500 mg sulfadoksin), sebaiknya tidak untuk profilaksis karena dikhawatirkan terjadi resistensi dan digunakan untuk *presumptive therapy*. (Tracy, W.T., Webster, L.T, Jr., 2001)

3.4. P - Drug Malaria

Pada waktu memilih P-drug, kita harus memilih obat yang tepat untuk kondisi yang umum, bukan memilih obat untuk kondisi khusus individu pasien. Pada waktu mengobati pasien, kita harus mengetahui apakah P-drug sesuai dengan kasusnya, memilih obat yang terbaik, dan kita harus mengetahui patofisiologi penyakit. Makin banyak kita ketahui, makin mudah kita memilih P-drug. Kadang-kadang patofisiologi penyakit tidak diketahui sedangkan pengobatan dapat dan perlu dilakukan. Mengobati gejala saja tanpa mengobati penyebab penyakit disebut *symptomatic treatment*.

(De Vries, T.P.G.M., et al. 1994).

Selain mengetahui patofisiologi penyakit, P-drug juga dipilih berdasarkan efektifitas (efficacy), keamanan (safety), kontra indikasi obat (suitability) dan harga (cost).

Contoh kasus :

Seorang pria, berusia 43 tahun, pekerjaan pengemudi, menderita demam tinggi disertai menggigil dan berkeringat sejak 2 minggu yang lalu, yang hilang timbul secara periodik setiap 3 hari sekali, penderita mengeluh sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot. Beberapa waktu sebelumnya kira-kira 1 bulan yang lalu, yang bersangkutan berkunjung ke daerah endemis malaria. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva yang anemis, pembesaran hati dan limpa.

Penderita ini juga menderita rheumatoid arthritis ringan.

Berdasarkan pemeriksaan tersebut di atas dan pemeriksaan laboratorium yang bersangkutan didiagnosa menderita penyakit malaria tersiana, yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*.

| GOL. OBAT | | EFFICACY | % | SAFETY | % | SUITABILITY | % | COST | % | TOTAL |
|--------------------|--|---|---|--|---|--|---|------|---|-------|
| SKIZONTISIDA DARAH | | | | | | | | | | |
| KLOROKUIN | | <p>Farmakodinamik</p> <p>Absorpsi : di saluran cerna baik.</p> <p>Pemberian IM dan subcutan cepat.</p> <p>Distribusi : relatif lambat. Dalam jumlah besar ke dalam hati, limpa, paru, ginjal, dan jaringan yang mengandung melanin.</p> <p>Dalam jumlah sedikit akan masuk ke dalam otak dan medula spinalis.</p> <p>60% akan diikat pada protein plasma</p> <p>Metabolisme : dalam hati akan mengalami biotransformasi melalui sistem sitokrom P450 menjadi 2 metabolit aktif yaitu desetiloklokuin dan bisdesetiloklokuin</p> <p>Konsentrasi metabolit dim. plasma bisa 40 %</p> <p>Ekskresi : urine</p> <p>Farmakodinamik : sebagai antimalaria, efek antiradang, mengobati reaksi foto-alerjik.</p> | | <p>Efek samping : pada dosis tepat, aman</p> <p>Pemberian parenteral dosis tinggi & cepat, akan ada efek pada kardiovaskuler dan SSP:</p> <p>Kardiovaskuler : hipotensi, vasodilatasi, penekanan fungsi miokard, cardioc arrest</p> <p>SSP : kejang-kejang, koma</p> <p>Pemberian peroral pada serangan akut malaria dapat terjadi : gangguan GIT, penglihatan, sakit kepala dan urticaria,</p> <p>Pemberian jangka lama dapat berefek samping sakit kepala, penglihatan kabur, diploopia, kejang-kejang, erupsi kulit, rambut memutih dan gangguan pada EKG</p> | | <p>Preparat : tablet, sirup, parenteral</p> <p>Dosis : 500 mg. Klorokuin fosfat 1x/minggu sejak 1 minggu sebelum masuk daerah endemis s/d 4 minggu setelah pulang</p> <p>Dosis anak-anak : 5 mg /Kg. BB</p> <p>Pada serangan klinik : dosis awal 1 gr. disusul 0,5 gr. setelah 6 jam dan pada 2 hari berikutnya sehingga total 2,5 gr. dalam 3 hari.</p> <p>Parenteral : 200 mg klorokuin basa IM., diulang tiap 6 jam dengan syarat dalam 24 jam tidak boleh lebih dari 800 mg klorokuin basa.</p> <p>Kontra indikasi : epilepsi, miastenia gravis, penyakit hati, gangguan GIT, saraf dan darah.</p> | | | | |
| PIRIMETAMIN | | <p>Farmakokinetik :</p> <p>Absorpsi : oral lambat, tetapi lengkap</p> <p>Keadar puncak plasma dalam 4 -6 jam.</p> <p>Distribusi : diikat protein plasma dan diakumulasikan dalam ginjal, paru, limpa, hati.</p> <p>Ekskresi : urine dan ASI</p> <p>Farmakodinamik : antimalaria</p> | | <p>Efek samping : kulit merah, depresi hematopeosis yang berupa anemia megaloblastik</p> <p>Kombinasi pirimetamin dengan sulfadoksin (Fansidar) dapat mempunyai efek samping berupa reaksi alergi</p> | | <p>Preparat : Tablet</p> <p>Dosis : 25 mg 2 kali sehari selama 3 hari</p> <p>Dosis Fansidar : dosis tunggal</p> <p>dewasa : 2-3 tab</p> <p>9-12 th : 2 tab</p> <p>4-8 th : 1 tab</p> <p>< 4 th : 1/2 tab</p> <p>Kontra indikasi : wanita hamil, riwayat alergi terhadap pirimetamin atau sulfa, wanita menyusui dan bayi < 2 bulan</p> | | | | |

| GOL. OBAT | EFFICACY | SAFETY | % | SUITABILITY | % | COST | % | TOTAL |
|----------------------|--|---|---|--|---|------|---|-------|
| ARTEMISIN | <p>Farmakokinetik : Absorpsi : secara oral cepat kadar puncak selama 2-3 jam Pembelian I.M. kadar puncak 4-9 jam 77 % terikat pada protein plasma Distribusi : ke dalam eritrosit sangat baik Metabolisme : demetilasi di hati menjadi dihidroartemisin. Ekskresi : urine Farmakodinamik : antimalaria</p> | <p>Efek samping : mual, muntah, diare</p> | | <p>Preparat : tablet Dosis : hari 1 : 4 mg./kg.BB./hari hari 2 : 2 mg/kg.BB/hari, selama 4 hari Kontra indikasi : wanita hamil</p> | | | | |
| SKIZONTISID JARINGAN | | | | | | | | |
| PRIMAKUIN | <p>Farmakokinetik : Absorpsi : oral, baik. Kadar puncak dicapai setelah 1-2 jam Distribusi : secara luas ke dalam jaringan Metabolisme : cepat Ekskresi : urine Farmakodinamik : anti malaria</p> | <p>Efek samping : mual, nyeri ulu hati, kram perut sakit kepala, leukopenia, agranulositosis, leukositosis, cardiac arrythmia, hemolisis dan methemoglobinemia (apad defisiensi G6PD)</p> | | <p>Preparat : tablet Dosis : pengobatan radikal untuk malaria vvxax dan ovale dewasa : 15 mg / hr. anak: 0.3 mg kg BB/hr Selama 14 hari Kontra indikasi : artritis rheumatoid, wanita hamil lupus eritematosus</p> | | | | |

BAB. IV

F.INGKASAN

Malaria di Indonesia merupakan salah satu ancaman dan sering menimbulkan kematian. Upaya pemberantasan penyakit malaria adalah diagnosa dini dan pengobatan malaria yang tepat dan masalah resistensi dalam pengobatan.

Malaria merupakan penyakit infeksi akut disebabkan oleh plasmodium yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria*, *P. ovale* yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk anopeles betina.

Manusia merupakan hospes antara tempat plasmodium mengadakan skizogoni(siklus aseksual). Nyamuk anopeles merupakan vektor dan hospes definitif tempat siklus seksual dan reproduksi dengan sporogoni.

Pada manusia parasit hidup dalam sel tubuh dan sel darah merah.

Diagnosis malaria didasarkan pada gejala dan tanda klinis, ditemukannya plasmodium di dalam darah penderita.

Dengan klasifikasi antimalaria dapat dipilih antimalaria sesuai dengan tujuan pengobatan.

P-drug adalah obat yang tepat, yang dipilih sesuai dengan kondisi umum. P-drug harus sesuai dengan kasus dan patofisiologi penyakitnya

P-drug juga dipilih berdasarkan efektifitas (*efficacy*) , keamanan (*safety*), kontra indikasi obat (*suitability*) dan harga (*cost*).

Berdasarkan konsep P-drug, obat yang terpilih adalah Artemisin karena mempunyai nilai tertinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champø, P.C..Obat-obat Antiprotozoa dalam *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Edisi 2, 1997 hal. 353 – 357.
2. Tracy W. T., Webster L.T, Jr., 2001. Drugs Used In The Chemotherapy Of Protozoal Infections Malaria, dalam : *Goodman & Gillman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th. Ed., page 1069-1092.
3. Rosenthal, P.J., Goldsmith, R.S., 2001. Antiprotozoal Drugs. *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G., 8th. Ed., page 882 – 893.
4. Sri Purwaningsih., 1999. Diagnosis Malaria, dalam *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*.
5. Harijanto, P.N., 1999. Gejala Klinik Malaria, dalam *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan*.
6. Konsensus Penanganan Malaria, PAPDI., 2003.
7. De Vries, T.P.G.M.,et.al. 1994, Guidelines for selecting P-drugs, dalam *Guide To Good Prescribing*, WHO, page 22-29.