

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Malaria

##### 1. Definisi Malaria

Suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit malaria (protozoa darah) yang termasuk dalam genus *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*., sampai saat ini di Indonesia ada empat *spesies* yang menjadi penyebab penyakit malaria<sup>(1,7)</sup> yaitu:

1. *Plasmodium falsiparum*, penyebab penyakit malaria *Tropika*
2. *Plasmodium vivax*, penyebab penyakit malaria *Tertiana*
3. *Plasmodium malariae*, penyebab penyakit malaria *Kuartana*
4. *Plasmodium ovale*, jenis ini jarang sekali dijumpai umumnya banyak di daratan Afrika

Dari keempat spesies *Plasmodium* tersebut, *Plasmodium falsiparum* merupakan penyebab infeksi paling berat dengan angka kematian yang tinggi. Pada manusia, siklus hidup semua spesies parasit malaria mengalami *stadium-stadium* yang sama, yaitu berpindah dari vektor nyamuk ke manusia dan kembali lagi ke nyamuk. Siklus tersebut, terdiri dari siklus seksual (sporogoni) yang berlangsung pada nyamuk *Anopheles* dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia dan terdiri dari fase eritrosit (*erythrocytic schizogony*) serta fase yang berlangsung di dalam parenkim sel hepar (*exo-erithrocytic schizogony*)<sup>(6-8)</sup>.

##### 1. Siklus Hidup Parasit dan Masa Inkubasi Malaria

###### a. Fase Aseksual

Siklus ini dimulai ketika *Anopheles* betina menggigit manusia dan memasukan sporozoit yang terdapat pada liur nyamuk

ke dalam aliran darah manusia, lalu memasuki sel perenkim hati dan berkembang biak membentuk skizon yang mengandung ribuan merozoit. Pada akhir fase, skizon di hati pecah, merozoit keluar dan masuk ke aliran darah. Fase eritrosit dimulai saat merozoit dalam darah menyerang sel darah merah dan membentuk trophozoit. Proses ini berlanjut menjadi trophozoit-skizon-merozoit dan setelah dua sampai tiga generasi, merozoit terbentuk, kemudian sebagian merozoit berubah menjadi bentuk seksual<sup>(6,7,9)</sup>.

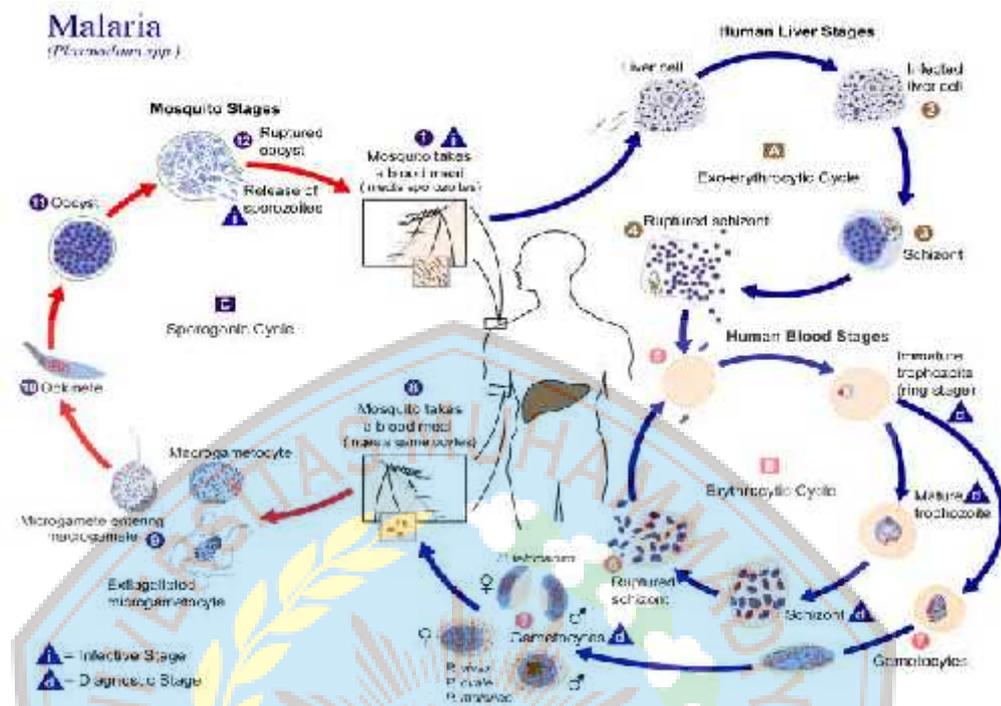
b. Fase Seksual

Fase ini terjadi, jika nyamuk *Anopheles* betina mengisap darah manusia yang mengandung parasit malaria, kemudian parasit bentuk seksual tersebut akan masuk ke dalam perut nyamuk. Bentuk ini mengalami pematangan menjadi mikrogametosit dan makrogametosit, sehingga terjadilah pembuahan yang disebut zigot (ookinet). Selanjutnya ookinet menembus dinding lambung nyamuk dan menjadi ookista. Jika ookista pecah, ribuan sporozoit dilepaskan dan mencapai kelenjar air liur nyamuk dan siap ditularkan jika nyamuk menggigit tubuh manusia<sup>(6,7,9)</sup>.

c. Masa Inkubasi

Masa inkubasi penyakit malaria dari masing-masing spesies adalah sebagai berikut<sup>(6-9)</sup>:

- i. *Plasmodium falciparum* 9-14 hari
- ii. *Plasmodium vivax* 12-17 hari
- iii. *Plasmodium malariae* 18-40 hari
- iv. *Plasmodium ovale* 16-18 hari



Gambar 1. Siklus Hidup *Plasmodium* Sumber : <http://www.dpc.cdc.gov/dpdx>

## 2. Patogenesis

Terjadinya infeksi oleh parasit *Plasmodium* ke dalam tubuh manusia dapat terjadi melalui dua cara, yaitu<sup>(8,9)</sup> :

- a. Secara alami, dengan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung parasit malaria.
- b. Secara induksi, yaitu jika stadium aseksual dalam eritrosit masuk kedalam darah manusia, misalnya melalui transfusi darah, suntikan, atau pada bayi yang baru lahir melalui plasenta ibu yang terinfeksi.

## 3. Patofisiologi<sup>(6-9,11,15)</sup>

- a. penghancuran eritrosit yang terjadi oleh karena :
  - i. pecahnya eritrosit yang mengandung parasit.
  - ii. Fagositosis eritrosit yang mengandung dan tidak mengandung parasit, akibatnya terjadi anemia dan anoreksia jaringan serta hemolisis intravaskuler.

b. Pelepasan mediator endotoksin-makrofag

Pada proses ini, skizoni melepaskan endotoksin, sedangkan makrofag melepaskan berbagai mediator endotoksin.

c. Pelepasan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)

Merupakan suatu monokin yang dilepas oleh adanya parasit malaria. TNF ini bertanggung jawab terhadap demam, hipoglikemia, *Acute Respiratory Distres Syndrom* (ARDS).

d. Sakuestrasi eritrosit

Eritrosit yang terinfeksi dapat membentuk knob di permukaannya. Knob ini mengandung antigen malaria yang kemudian akan bereaksi dengan antibodi. Eritrosit yang terinfeksi akan menempel pada endotel kapiler pembuluh darah dan membentuk gumpalan sehingga terjadi bendungan.

4. Manifestasi klinis

Gejala klinis malaria meliputi keluhan dan tanda klinis. Gejala klinis ini dipengaruhi oleh jenis *Plasmodium*, imunitas tubuh dan jumlah parasit yang menginfeksi<sup>(1,7,11)</sup>.

Gejala klasik malaria antara lain adalah demam yang berulang, menggigil, nyeri sendi, sakit kepala dan muntah - muntah yang biasanya terdiri dari 3 (tiga) stadium (*Trias Malaria*), yaitu<sup>(7,9)</sup> :

a. Periode Dingin

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering, penderita sering membungkus diri dengan selimut dan pada saat menggigil sering seluruh badan bergetar dan gigi saling terantuk, pucat hingga sianosis. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam dan diikuti dengan meningkatnya temperatur suhu tubuh.

b. Periode Panas

Pada periode ini, muka penderita terlihat merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi ( dapat mencapai 40 °C atau lebih ), respirasi meningkat, nyeri kepala,

nyeri retro orbital, muntah-muntah, dan syok. Periode ini lebih lama dari fase dingin, dapat terjadi hingga 2 jam atau lebih diikuti dengan keadaan tubuh yang berkeringat.

c. Periode Berkeringat

Periode berkeringat ini dimulai dari daerah temporal, kemudian diikuti seluruh tubuh hingga basah, temperatur turun, lelah, dan sering tertidur. Bila penderita bangun akan merasa sehat dan dapat melaksanakan pekerjaan seperti biasa.

Pada daerah dengan tingkat endemisitas malaria tinggi, pada orang dewasa sering kali tidak ditemukan gejala klinis, meskipun darahnya mengandung parasit malaria. Hal ini merupakan imunitas yang terbentuk akibat terjadinya infeksi yang berulang-ulang. Limpa biasanya membesar pada serangan pertama yang berat / setelah beberapa kali serangan dalam waktu yang lama. Bila dilakukan pengobatan secara baik maka limpa akan berangsur-angsur mengecil<sup>(6,7,9)</sup>.

Gejala malaria klinis lainnya adalah<sup>(1,7,8)</sup> :

- a. Badan terasa lemas dan pucat karena kekurangan darah dan berkeringat.
- b. Nafsu makan menurun
- c. Mual dan kadang-kadang muntah
- d. Sakit kepala yang berat dan terus-menerus khususnya infeksi *Plasmodium falsiparum*
- e. Jika gejala menahun terjadi pembesaran limpa
- f. Pada anak, makin muda usia gejala klinisnya tidak jelas, yang menonjol adalah mencret diare dan pucat karena anemia serta adanya riwayat/kunjungan yang berasal dari daerah malaria.

5. Diagnosis

Diagnosis malaria ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan penunjang. Diagnostik

pasti dapat ditegakkan dengan ditemukannya parasit malaria dalam pemeriksaan mikroskopis laboratorium<sup>(1,6-9)</sup>.

## 1. Gejala klinis

### a. Anamnesis<sup>(1,6-9,11)</sup>

- Adanya trias malaria
- Pernah berpergian atau tinggal di daerah endemik (minimal 1 bulan terakhir)
- Ada riwayat menderita penyakit malaria atau ada keluarga yang sedang terkena atau menderita penyakit ini.
- Ada riwayat minum obat anti malaria atau tidak (minimal 1 bulan terakhir)
- Ada riwayat mendapat transfusi darah.

### b. Pemeriksaan Fisik

Pasien mengalami demam 37 – 40 °C, serta anemia yang dibuktikan dengan konjungtiva palpebra yang pucat. Beberapa penderita mengalami splenomegali dan hepatomegali. Pada malaria berat, dapat ditemukan adanya penurunan kesadaran, dehidrasi dan manifestasi perdarahan<sup>(6-9,11)</sup>.

## 2. Pemeriksaan Laboratorium<sup>(7-9,11)</sup>

### a. Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan darah yang menurut teknis pembuatannya dibagi menjadi preparat darah tebal dan tipis, untuk menentukan ada tidaknya parasit malaria dalam darah. Melalui pemeriksaan ini dapat dilihat jenis *Plasmodium* dan stadiumnya, serta kepadatan parasitnya.

Kepadatan parasit dapat dilihat melalui dua cara yaitu semi kuantitatif dan kuantitatif.

Metode semi kuantitatif adalah menghitung parasit dalam Luas Bidang Pandang (LBP), dengan rincian sebagai berikut :

- ( - ) SDr negatif ( tidak ditemukan parasit dalam 100 LBP)
- ( + ) SDr positif 1 (ditemukan 1 – 10 parasit dalam 100 LBP)
- ( ++ ) SDr positif 2 (ditemukan 11 – 100 parasit dalam 100 LBP)
- ( +++ ) SDr positif 3 (ditemukan 1 – 10 parasit dalam 1 LBP)
- ( ++++ ) SDr positif 4 (ditemukan 11 – 100 parasit dalam 1 LBP )

Penghitungan kepadatan parasit secara kuantitatif pada SDr tebal adalah menghitung jumlah parasit per 200 leukosit. Pada SDr tipis, penghitungan jumlah parasit per 1000 eritrosit.

#### b. Rapid Diagnostic Test (RDT)

Pemeriksaan RDT dilakukan berdasarkan deteksi antigen parasit malaria dengan *immunokromatografi* dalam bentuk *dipstick*. Tes ini biasanya digunakan di Unit Gawat Darurat, saat terjadinya Kejadian Luar Biasa atau memeriksa kasus malaria di daerah terpencil yang tidak memiliki laboratorium.

Terdapat dua jenis RDT, yaitu :

- Single Rapid Test : untuk mendeteksi *Plasmodium falsiparum* saja.
- Combo Rapid Test : untuk mendeteksi infeksi semua jenis *Plasmodium*.

### 3. Pemeriksaan Penunjang<sup>(7,9)</sup>

- a. Pemeriksaan kadar Hb
- b. Pemeriksaan kadar hematokrit
- c. Pemeriksaan jumlah leukosit
- d. Pemeriksaan jumlah eritrosit

- e. Pemeriksaan jumlah trombosit
- f. Pemeriksaan kimia darah ( gula darah, *Transamilase*, tes fungsi ginjal )
- g. Pemeriksaan foto thorax
- h. Pemeriksaan Eko Kardiografi (EKG)

#### 6. Penatalaksanaan<sup>(1,6-13)</sup>

Malaria jinak yang relap, dapat diberikan pengobatan dengan menggunakan klorokuin selama 3 hari dan dapat diikuti dengan primakuin selama 14 hari. Apabila terdapat komplikasi, maka komplikasi yang terjadi juga harus ditangani.

##### a. Pengobatan Radikal<sup>(1,6-13)</sup>

Tujuan dari terapi radikal ini adalah untuk membunuh semua stadium parasit malaria yang ada di dalam tubuh manusia. Terapi radikal dilakukan untuk memperoleh penyembuhan klinis dan parasitologis dan menghentikan proses penularan. Pengobatan radikal dilakukan sebagai berikut :

##### i. Malaria *falsiparum*

- Klorokuin : 1 x 600mg selama 2 hari. Pada hari ke-3 diberikan 1 x 300mg.
- Primakuin : dosis tunggal 15 mg sehari, diberikan selama 3 hari.

##### ii. Malaria Lainnya

- Klorokuin : hari ke-1 dan 2 diberikan 600mg dosis tunggal. Pada hari ke-3 diberikan 300 mg.
- Primakuin : dosis 15 mg sehari diberikan selama 5 hari.

##### iii. Malaria *falsiparum* resisten klorokuin

- Fansidar (sulfadoksin + pirimetamin) : dosis tunggal 3 tablet, ditambah primakuin dosis tunggal 45 mg pada hari pertama.
- Kina 3x 400 mg pada hari pertama.

- Amodiakuin : pada hari ke- 1 diberikan 600mg, diikuti 400 mg 6 jam kemudian. Hari ke-2 dan 3 diberikan 400 mg, ditambah eritromisin 3x 500 mg/hari selama 5 hari.
- Kina diberikan 3 x 400 mg selama 7 hari, ditambah tetrasiklin 3 x 500 mg selama 5 hari.

iv. Malaria pernisiiosa atau malaria serebral

- Infus kina dihidroklorid, 600 mg dalam 500 ml garam faali, diberikan selama 4 jam, yang dapat diulang setiap 8 jam.
- Klorokuin sulfat, 300 mg dalam 200 ml garam faali, diberikan per infus selama 30 menit, dapat diulang setiap 8 jam. Bila penderita sadar, obat – obat diberikan peroral sesuai dengan terapi radikal.

b. Pengobatan Malaria tanpa Komplikasi<sup>(1,6-13)</sup>

i. Pengobatan Malaria *falsiparum*

- Pengobatan Lini Pertama

Dapat diberikan terapi kombinasi (Artesunat-Amodiakuin + Primakuin), dengan dosis masing – masing, 10 mg/kgBB, 4 mg/kgBB dan primakuin 0,75 mg/kgBB.

- Pengobatan Lini Kedua

Pengobatan ini diberikan apabila pengobatan lini pertama tidak efektif (parasit aseksual tidak berkurang atau terjadi rekrudesensi). Terapi lini kedua : Kina + Doksissiklin atau Tetrasiklin + Primakuin. Dosis yang diberikan :

- Kina : peroral 3x sehari dengan dosis 10 mg/kgBB/kali selama 7 hari.
- Doksissiklin : peroral 2x sehari selama 7 hari dengan dosis dewasa 4 mg/kgBB/hari dan anak 8-14 tahun : 2 mg /kgBB/hari.
- Tetrasiklin : peroral 4x sehari selama 7 hari dengan dosis 4-5 mg/kgBB/kali.
- Primakuin : diberikan seperti pengobatan lini pertama.

ii. Pengobatan Malaria *vivax*, *ovale* dan Malaria *malariae*

- Pengobatan lini pertama menggunakan ACT yaitu artesunat-amodiakuin + primakuin. Dosis cara pemberian ACT sama dengan pengobatan malaria *falsiparum*, sedangkan primakuin diberikan dengan dosis 0,25mg /kgBB yang diberikan selama 14 hari. Pengobatan dikatakan berhasil jika sampai dengan hari ke-28 sesudah pengobatan, tanda – tanda klinis pada penderita sembuh sejak hari ke-4 dan tidak lagi ditemukan parasit stadium aseksual sejak hari ke-7.
- Pengobatan lini kedua, diberikan kina + primakuin. Dosis pemberian kina sama dengan pengobatan lini kedua malaria *falsiparum*, sedangkan dosis primakuin sama dengan pengobatan lini pertama.
- Pengobatan Malaria *vivax* yang relap. Pengobatan sama dengan regimen sebelumnya, namun dengan dosis primakuin 0,5 mg/kgBB/hari yang diberikan selama 14 hari.

7. Pencegahan<sup>(6,10,11)</sup>

a. Berbasis Masyarakat

- i. Menggalakkan pola perilaku hidup bersih dan sehat di lingkungan masyarakat (seperti, membasmi sarang nyamuk, menjaga kebersihan lingkungan, dan lain - lain).
- ii. Menemukan dan mengobati penderita sedini mungkin, untuk mengurangi penularan.

iii. Melakukan penyemprotan secara berkala.

b. Berbasis Pribadi

i. Pencegahan gigitan nyamuk, seperti :

- Tidak keluar rumah pada senja dan malam hari, bila berpergian pada waktu tersebut usahakan menggunakan pakaian yang tebal serta panjang dan menggunakan lotion anti nyamuk.

- Membuat konstruksi rumah yang tahan nyamuk, dengan memasang kasa nyamuk pada ventilasi pintu dan jendela.
  - Menggunakan kelambu saat tidur.
  - Menyemprot kamar dengan obat nyamuk atau dengan menggunakan obat nyamuk bakar.
- ii. Melakukan pengobatan profilaksis apabila akan berpergian ke daerah endemik malaria.
  - iii. Informasi yang jelas mengenai donor darah (calon donor berasal dari daerah endemik atau non endemik).

#### B. Kombinasi Artesunat Dan Amodiakuin<sup>(12-14)</sup>

##### 1. Spektrum aktifitas obat

Sesuai komponen obat kombinasi ini, spektrum aktifitas obat ini luas yaitu :

- a. Skizontosida darah terhadap semua jenis *Plasmodium* manusia, terutama digunakan untuk *Plasmodiumfalsiparum* resisten klorokuin.
- b. Gametositosida semua jenis *Plasmodium* manusia, kecuali gametosit matang *Plasmodium falsiparum*.

##### 2. Penggunaan

Seperti pada umumnya kombinasi obat Artemisinin terutama digunakan untuk pengobatan malaria *falsiparum* tanpa komplikasi yang resisten klorokuin atau resisten *multidrug*. Kombinasi artesunat dan amodiakuin dipilih oleh program sejak tahun 2003 sebagai pengganti klorokuin untuk pengobatan malaria *falsiparum* tanpa komplikasi.

Khusus untuk daerah yang mempunyai masalah dengan *Plasmodium vivax* yang resisten klorokuin (antara lain Papua, Lampung), kombinasi obat ini dapat juga digunakan sebagai pengganti.

Dosis kombinasi artesunat dan amodiakuin untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi adalah:

Artesunat dengan dosis harian tunggal 4 mg/kgBB selama 3 hari dan amodiakuin dengan dosis harian tunggal 10 mg basa/kgBB selama 3 hari.

Untuk mencapai pengobatan radikal malaria *falsiparum* diberikan juga dosis tunggal primakuin 0,75 mg basa/kgBB. Untuk malaria *vivax* diberikan dosis tunggal harian primakuin 0,25 mg basa/kgBB selama 14 hari.

Untuk pengobatan malaria berat atau dengan komplikasi adalah :diberikan *loading dose* artesunat pada hari I dengan dosis 2 x 2,4 mg/kg BB Parenteral (intravena atau intramuskular) dengan interval waktu 12 jam. Kemudian dilanjutkan pada hari berikutnya dengan dosis 2,4 mg/kgBB/hari (maksimal 5 hari) artesunat dan amodiakuin.

3. Farmakokinetik

Keterangan lihat pada masing-masing komponen.

4. Toksisitas dan efek samping

Mual, muntah, sakit kepala.

5. Kontra indikasi

Belum ada data yang dilaporkan.

6. Formulasi obat

Formula :

dikemas dalam bentuk *combi pack* yaitu:

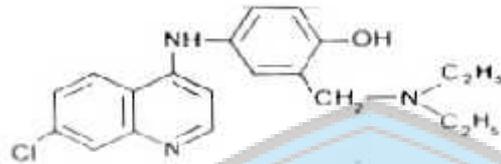
a. Artesdiaquine®.

Artesdiaquine® berisi 1 *blister* Artesunat terdiri dari 12 tablet yang tiap tablet mengandung 50 mg sodium artesunat, dan 1 *blister* juga terdiri dari 12 tablet yang tiap tablet mengandung 200 mg garam yang setara dengan 150 mg basa).

b. Arsuamoon®

Arsuamoon® berisi 3 blister dimana setiap blister terdiri dari 4 tablet artesunat yang tiap tablet mengandung 50 mg dan 4 tablet basa yang tiap tablet mengandung 150 mg.

### C. Amodiaquin<sup>(12-14)</sup>



Amodiaquin Gambar 2. Amodiaquin

#### 1. Spektrum aktifitas obat

Amodiaquin adalah senyawa 4 aminokuinolin merupakan obat anti malaria dimana struktur dan aktivitasnya mirip dengan klorokuin yaitu :

##### a. Skizontisida darah

Efektif terhadap stadium aseksual *Plasmodium falsiparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*.

##### b. Gametositida

Membunuh stadium gametosit *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*. Seperti klorokuin, senyawa ini juga mempunyai efek antipiretik dan antiradang. Pada beberapa studi di Afrika menunjukkan bahwa amodiaquin bereaksi baik terhadap *Plasmodium falsiparum* yang telah resisten terhadap klorokuin. Sejak awal tahun 2000 digunakan dalam kombinasi untuk pengobatan malaria *falsiparum* tanpa komplikasi yang resisten klorokuin.

Sebagai bagian dari kombinasi artesunat untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi, dengan dosis sebagai berikut:

- 1). Artesunat dengan dosis harian tunggal 4 mg/ kgBB selama 3 hari.
- 2). Amodiaquin basa dengan dosis harian tunggal 10 mg / kgBB selama 3 hari.

## 2. Penggunaan :

Amodiaquin digunakan bersamaartemisinin terutama untuk pengobatan malaria *falsiparum* tanpa komplikasi yang resisten klorokuin atau resisten *multidrug*. Kombinasi artesunat dan amodiakuin dipilih oleh program sejak tahun 2003 sebagai pengganti klorokuin untuk pengobatan malaria *falsiparum* tanpa komplikasi.

Khusus untuk daerah yang mempunyai masalah dengan *Plasmodium vivax* yang resisten klorokuin (antara lain Papua, Lampung), kombinasi obat ini dapat juga digunakan sebagai pengganti. Dosis yang digunakan sama dengan uraian sebelumnya .

## 3. Farmakokinetik

Penyerapan melalui usus cepat dan sempurna, dan segera diubah dalam hati menjadi metabolit aktif desetilamodiakuin. Metabolit ini memiliki efek sebagai anti malaria. Data kurang lengkap tentang eliminasi waktu paruh dalam plasma dari desetilamodiakuin. Amodiaquin dan desetilamodiakuin dapat dideteksi melalui urine beberapa bulan setelah minum obat.

## 4. Toksisitas dan efek samping

Toksisitas amodiakuin sama dengan klorokuin. Amodiaquin mempunyai rasa yang lebih enak daripada klorokuin, namun resiko yang tinggi untuk terjadi agranulositosis letal, hepatitis toksik bila digunakan sebagai profilaksis yaitu terjadi 1 : 1000 dan 1 : 5000. Belum jelas apakah resiko lebih rendah bila amodiakuin digunakan sebagai pengobatan. Dosis yang berlebihan dapat menimbulkan kardiotoxik tapi kasus lebih kecil dibandingkan klorokuin, spastik, pingsan, konvulsi, gerakan *involunter*.

Efek samping penggunaan ( dosis standar ) untuk terapi malaria adalah sama dengan klorokuin seperti mual, muntah, sakit perut, diare dan gatal-gatal. Penanganan efek samping dengan pengobatan simptomatik.



*malariae*. Artesunat mempunyai waktu paruh yang pendek dan obat bekerja sangat cepat sehingga penggunaan artesunat harus dikombinasikan dengan obat anti malaria lainnya (yang direkomendasikan oleh program yaitu amodiakuin).

b. Gametositosida

Artesunat membunuh stadium gametosit muda *Plasmodium falsiparum*. Untuk pengobatan radikal penderita malaria *falsiparum* diperlukan penambahan primakuin.

Sama dengan artemisin, efektif melawan *Plasmodium falsiparum* yang resisten terhadap obat anti malaria lainnya. Tidak bersifat hipnozoidal tetapi menurunkan angka gametosit karier. Artemisin potent dan aktifitasnya cepat terhadap skintosida darah, waktu parasit menghilang lebih pendek daripada klorokuin / kinna dan respon simptomatik yang cepat. Derivat artemisin ini hanya sedikit larut dalam *oil* / minyak. Beberapa studi menunjukkan bahwa artemisin efektif melawan parasit yang resisten terhadap penggunaan seluruh obat anti malaria. Senyawa ini tidak bersifat hipnozoitidal dan menurunkan gametosid bawaan / *carrier*.

2. Penggunaan

Artesunat (tablet) digunakan sebagai bagian dari kombinasi artesunat dan amodiakuin. Obat ini menggantikan klorokuin sebagai lini pertama untuk malaria *falsiparum* tanpa komplikasi. Khusus Artesunat injeksi digunakan untuk pengobatan penderita malaria berat atau malaria dengan komplikasi terutama di Rumah Sakit .

Pengobatan malaria berat atau malaria dengan komplikasi di fasilitas kesehatan lainnya menggunakan : Artemeter intramuskular atau kina parenteral (intramuskular atau intravena).

Derivat Artemisinin ini yang digunakan oleh program adalah :

- a. Sebagai bagian dari kombinasi artesunat dan amodiakuin untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi dengan dosis sebagai berikut.

- 1). Artesunat dengan dosis harian tunggal 4 mg/ kgBB selama 3 hari.
  - 2). Amodiaquin basa dengan dosis harian tunggal 10 mg / kgBB selama 3 hari.
- b. Artesunat parenteral tersedia dalam vial yang berisi 60 mg serbuk kering asam artesunik dan pelarut dalam ampul yang berisi 0,6 ml natrium bikarbonat 5%.

### 3. Farmakokinetik

Farmakokinetik artesunat meyerupai artemeter, setelah pemberian oral atau parenteral, artesunat dengan cepat dihidrolasi menjadi metabolit aktif yaitu dihidroartemisinin. Pada pemberian oral penyerapan obat sangat cepat dan hanya mencapai 60%. Kemudian obat tersebut terakumulasi dalam jaringan hati, sedangkan sebagian kecil pada kulit dan mata. Konsentrasi puncak dalam plasma tercapai 1-2 jam setelah pemberian per oral.

### 4. Toksisitas dan efek samping

Hampir tidak pernah dilaporkan adanya efek samping yang berat.

### 5. Kontra indikasi

Seperti artemeter yaitu tidak diberikan pada kehamilan trimester 1.

### 6. Formulasi obat

Dikemas dalam bentuk *combi pack* yaitu:

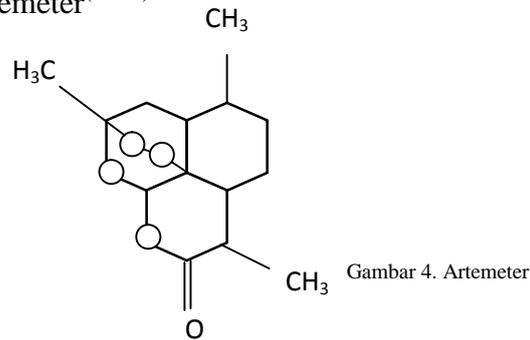
#### a. Artesdiaquine®

Artesdiaquine® berisi 1 *blister* Artesunat terdiri dari 12 tablet yang tiap tablet mengandung 50 mg sodium artesunat, dan 1 *blister* juga terdiri dari 12 tablet yang tiap tablet mengandung 200 mg garam yang setara dengan 150 mg basa)

#### b. Arsuamoon®

Arsuamoon® berisi 3 blister dimana setiap blister terdiri dari 4 tablet artesunat yang tiap tablet mengandung 50 mg dan 4 tablet basa yang tiap tablet mengandung 150 mg.

### E. Artemeter<sup>(12-14)</sup>



Artemeter adalah bentuk metilester dari dehidroartemisinin. Senyawa ini lebih larut dalam lemak dibandingkan artemisinin atau artesunat. Oleh karena itu senyawa ini diberikan intramuskular dalam *oil* (minyak). Senyawa ini memiliki :

#### 1. Spektrum aktifitas obat

Seperti artesunat, artemeter adalah obat anti malaria kelompok seskui-terpen laktone dan aktivitas anti parasitnya sama dengan artesunat.

#### 2. Penggunaan

Artemeter yang digunakan oleh program adalah artemeter injeksi. Obat ini digunakan untuk pengobatan malaria berat atau malaria dengan komplikasi termasuk penderita yang tidak dapat minum obat karena muntah – muntah.

Artemeter diberikan dengan *loading dose* 3,2 mg/kg BB intramuskular pada hari pertama. Kemudian dilanjutkan pada hari berikutnya dengan dosis 1,6 mg/kgBB/hari (maksimal 5 hari) atau sampai penderita dapat minum obat. Pengobatan dilanjutkan dengan kombinasi artesunat dan amodiakuin.

#### 3. Farmakokinetik

Pada umumnya semua derivat artemisinin cepat diserap.

Artemeter dehidrolasi menjadi bentuk aktif metabolik yang disebut dehidroartemisinin dengan waktu paruh  $\pm$  45 menit. Kelompok obat ini sangat efektif dengan pemberian dosis tunggal harian, karena tidak perlu melampaui *Minimal Inhibitory Concentration (MIC)* selama pemberiannya.

Pada pemberian intramuskular obat ini absorpsinya bervariasi. Seringkali konsentrasi obat belum mencapai puncaknya dalam beberapa jam.

#### 4. Toksisitas dan efek samping

Pada binatang percobaan toksisitas berhubungan dengan dosis obat yang dapat menyebabkan efek neurotoksik fatal. Kerusakan syaraf berhubungan dengan farmakokinetik obat tersebut. Kelainan ini dapat meluas, terutama pada fungsi vestibular, motorik dan pendengaran. Pada manusia hal ini belum pernah dilaporkan dengan dosis terapi.

Untuk mencegah terjadinya abses pada penyuntikan artemeter intramuskular, perlu diperhatikan sterilitas dan cara penyuntikan yang baik (*deep intramuscular*).

Efek samping yang pernah dilaporkan adalah sakit kepala, abses, mual, muntah, sakit perut, gatal, demam, perdarahan abnormal, hematuria/ urine warna kemerahan. Pada jantung terjadi perubahan ST *non specific*, AV *block* derajat 1, tetapi ini akan normal setelah ada perbaikan dari gejala penyakit malaria.

Pengalaman membuktikan bahwa artemisin dan derivatnya kurang toksik dari kuinoline. Penggunaan jangka panjang dan berulang harus berhati-hati, karena akan menimbulkan kurang pendengaran, perubahan syaraf/ neurologikal.

Sangat jarang dilaporkan reaksi hipersensitifitas tipe I (insidens 1 : 3000). Penelitian pada sukarelawan tercatat ada penurunan retikulosit, tetapi tidak terjadi peningkatan kasus anemia.

#### 5. Kontraindikasi

Artemeter injeksi tidak diberikan pada malaria dengan kehamilan trimester 1.

#### 6. Formulasi obat

Formula :

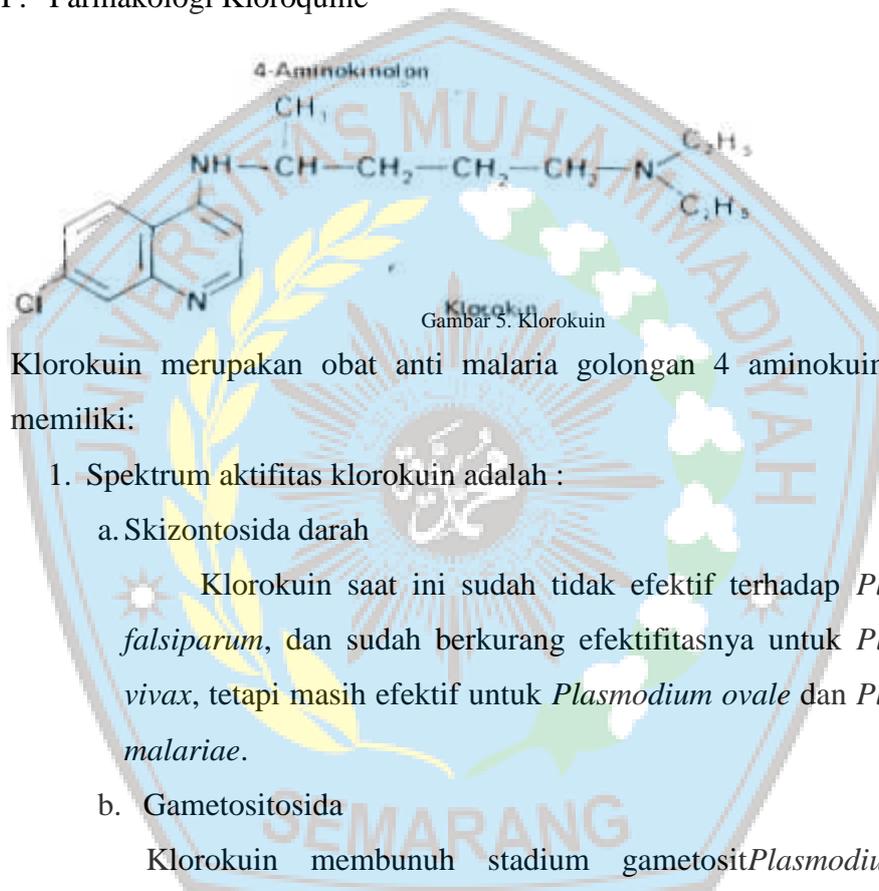
Artemeter tersedia dalam larutan minyak, dikemas dalam ampul (Artem®). Satu ampul (dewasa) terdiri dari 1ml yang setara dengan 80

mg artemeter. Untuk anak-anak 1 ampul berisi ½ ml yang mengandung 40 mg.

#### 7. Interaksi Obat

Belum ada laporan interaksi obat yang bermakna dari derivat artemisinin.

#### F. Farmakologi Kloroquine<sup>(14,17)</sup>



Klorokuin merupakan obat anti malaria golongan 4 aminokuinolin yang memiliki:

##### 1. Spektrum aktifitas klorokuin adalah :

###### a. Skizontosida darah

Klorokuin saat ini sudah tidak efektif terhadap *Plasmodium falsiparum*, dan sudah berkurang efektifitasnya untuk *Plasmodium vivax*, tetapi masih efektif untuk *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*.

###### b. Gametositosida

Klorokuin membunuh stadium gametosit *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*.

##### 2. Penggunaan

Saat ini klorokuin masih digunakan untuk pengobatan terhadap *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*.

Dosis total untuk dewasa dan anak adalah 25 mg klorokuin basa dalam 3 hari. Regimen dibagi menjadi 10 mg basa/kgBB pada hari pertama dan kedua, dilanjutkan 5 mg basa /kgBB pada hari ketiga.

### 3. Farmakokinetik

Penyerapan melalui usus cepat dan sempurna, kemudian tertimbun dalam jaringan hati, sebagian kecil pada organ yang mengandung melanin seperti kulit dan mata, juga dalam eritrosit yang mengandung parasit. Konsentrasi puncak di dalam plasma dicapai melalui pemakaian per oral dalam 3 jam (antara 2-12 jam).

Klorokuin di metabolisme lambat oleh de-etilation menjadi monodesetil dan bisdesetilklorokuin, di ikuti de-alkilation. Aktifitas sebagai anti malaria dan profil farmakokinetik dari desetilklorokuin serupa dengan senyawa utamanya. Klorokuin di eliminasi lambat, senyawa utama dan metabolitnya dapat terdeteksi dalam darah pada 56 hari dengan eliminasi waktu paruh sekitar 10 hari. Klorokuin dikeluarkan melalui urin tanpa mengalami perubahan.

### 4. Toksisitas dan efek samping

Keracunan akut klorokuin sangat berbahaya dan menyebabkan kematian dalam beberapa jam. Keracunan terjadi setelah menelan obat (dewasa) kira-kira 1,5 – 2 gr. Gejala yang timbul seperti sakit kepala, mual, diare, pusing, kelemahan otot dan pandangan kabur. Gangguan pada kardiovaskular seperti hipotensi, gangguan irama jantung, gagal jantung, gagal nafas dan akhirnya mengakibatkan kematian.

Penanganan harus secepatnya yaitu dimuntahkan atau bilas lambung. Kemudian dilanjutkan penanganan gejala-gejala akibat keracunan tersebut.

Penggunaan klorokuin dalam dosis pengobatan untuk malaria menimbulkan efek samping seperti gejala gastro intestinal yaitu : mual, muntah, sakit perut dan diare terutama bila obat diminum dalam keadaan perut kosong. Gejala lain yang jarang terjadi adalah pandangan kabur, sakit kepala, pusing (*vertigo*) dan gangguan pendengaran yang akan hilang bila obat dihentikan.

Untuk mencegah efek samping maka klorokuin harus di minum dalam jangka 1 jam setelah makan.

5. Kontra indikasi

Riwayat alergi klorokuin.

6. Formulasi obat

Tiap tablet mengandung 250 mg difosfat setara dengan 150 mg klorokuin basa. Contoh :

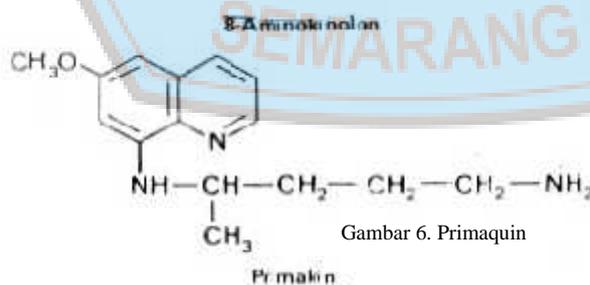
a. Resochin® isi klorokin difosfat 250 mg setara klorokin basa 150 mg/tablet. Kemasan : dos 50 x 4 tablet

b. Malarex® isi klorokina difosfat 250 mg / tablet, Kemasan : kaleng 1000 tablet.

7. Interaksi obat

Menurunnya absorpsi bila diberi bersama antasida, menurunnya metabolisme dengan simetidin, meningkatnya akut distonia dengan metronidazole, menurunnya *bioavailability* dengan ampisilin praziquantel, menurunnya efek pengobatan dengan tiroksin, efek antagonis dengan karbamazepin, sodium valproate dan meningkatkan konsentrasi plasma siklosporin.

G. Farmakologi Primaquine<sup>(14,17)</sup>



Gambar 6. Primaquin

Primakuin merupakan suatu senyawa 8 aminokuinolin yang mempunyai :

1. Aktifitas obat :

a. Skizontosida Jaringan

Primakuin efektif terhadap stadium pre-eritrositer semua jenis *Plasmodium*. Khusus untuk *Plasmodium vivax* dan

*Plasmodium ovale*, primakuin digunakan untuk pengobatan radikal (hipnozoitosidal) sehingga mencegah terjadinya relaps.

b. Skintositida darah

Primakuin dilaporkan juga bersifat skizontosida darah terhadap *Plasmodium vivax* tetapi memerlukan dosis yang besar, sehingga tidak dipakai secara rutin karena dianggap berbahaya.

c. Gametositosida

Primakuin sangat efektif untuk semua spesies.

2. Penggunaan

Primakuin digunakan untuk :

a. Pelengkap pengobatan radikal *Plasmodium falciparum* untuk mencegah terjadinya penularan. Primakuin diberikan dengan dosis tunggal 0,75 mg basa / kgBB (misalnya untuk orang dewasa BB 60kg, diberikan 3 tablet primakuin).

b. Pelengkap anti relaps *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*. Primakuin diberikan dengan dosis tunggal harian 0,25 mg basa / kgBB selama 14 hari (misalnya untuk orang dewasa BB 60kg, diberikan 1 tablet primakuin/hari). Pada *Plasmodium vivax Chesson strain*, primakuin diberikan dengan dosis tinggi yaitu 0,5 mg basa / kgBB / hari selama 14 hari (misalnya untuk orang dewasa BB 60kg, diberikan 2 tablet primakuin).

c. Khusus pada penderita dengan defisiensi G6PD derajat ringan, primakuin sebagai pelengkap anti relaps *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* diberikan secara mingguan. Primakuin diberikan dengan dosis tunggal 0,75 mg basa / kgBB (misalnya untuk orang dewasa BB 60kg, diberikan 3 tablet primakuin) selama 8 minggu.

3. Farmakokinetik

Primakuin mudah diabsorpsi pada penggunaan per oral. Puncak konsentrasi plasma terjadi dalam 1-2 jam, dengan waktu paruh kira-

kira 5 jam. Primakuin cepat dimetabolisme dalam hati/liver dan hanya sejumlah kecil di ekskresikan melalui urin.

Ada 2 metabolit utama, yaitu 5 hidroksiprimakuin dan 5 hidroksi demetilprimakuin. Keduanya mempunyai aktifitas anti malaria dan menyebabkan pembentukan methemoglobin.

4. Toksisitas dan efek samping

Gejala toksik berupa mual, sakit perut, pusing, hipotensi postural, lemah, gangguan penglihatan, sianosis, methemoglobinemia, hemolisis dan urin berwarna gelap.

Dalam dosis untuk pengobatan, sangat jarang timbul efek samping. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah keluhan gastrointestinal; anoreksia, mual, muntah, nyeri ulu hati dan kejang perut. (keluhan ini dapat dihindari dengan minum obat sesudah makan), gangguan sistim hemopoitik, pada penderita defisiensi G6PD dapat terjadi hemolisis.

Efek samping diobati secara simptomatis, dan pada umumnya menghilang setelah pengobatan dihentikan.

5. Kontra indikasi

Idiosinkrasi, defisiensi enzim G6PD, agranulositosis, lupus eritematosus atau arthritis reumatik, bayi umur kurang dari 1 tahun, wanita hamil.

6. Formulasi Obat

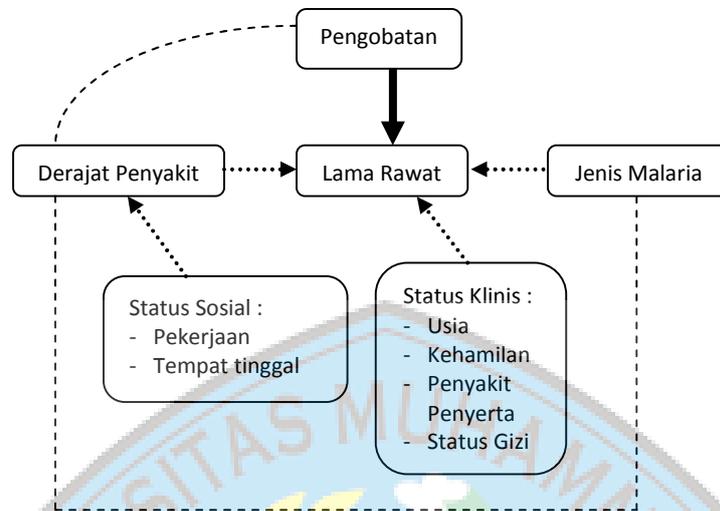
Yang tersedia dalam program adalah primakuin tablet yang mengandung 15 mg basa. Contoh :

Primaquine, isi : primakuin difosfat setara primakuin basa 15 mg. Kemasan : dos 1000 tablet.

7. Interaksi obat

Penggunaan obat yang dapat meningkatkan resiko hemolisis atau depresi sumsum tulang dihindari.

## H. Kerangka Teori



Keterangan:

Gambar 7. Kerangka Teori

Mempengaruhi (variabel utama yang diamati) →

Mempengaruhi (variabel perancu) ·····→

Saling berpengaruh - - - - -

## I. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

## J. Hipotesis

Ada pengaruh pemberian obat anti malaria artemisinin-based combination therapy (ACT) dan Non ACT (Kloroquin dan Primaquin) terhadap lama rawat pasien malaria falsiparum tanpa komplikasi di RSUD Kabupaten Lahat.