

Farmakoterapi Rasional Pada Amebiasis

Candra Wibowo

Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
Rumah Sakit Umum Pusat Malalayang, Manado

PENDAHULUAN

Pemberian terapi pada amebiasis perlu mendapat perhatian, mengingat sekitar 90% infeksi penyebabnya (*Entamoeba histolytica*) di usus besar tanpa gejala (asimtomatik), sedangkan sisanya menimbulkan manifestasi klinik yang beragam dari disentri, perdarahan usus, perforasi usus, ameboma sampai abses hati atau organ lain. Jenis obat, dosis dan lamanya pemberian disesuaikan dengan keadaan klinis penderita serta manifestasi amebiasis itu sendiri⁽¹⁻⁵⁾.

Pengobatan amebiasis sampai saat ini masih relevan untuk dibahas mengingat penyebarannya hampir di seluruh belahan bumi, menginfeksi sekitar 10% jumlah penduduk dan menempati urutan ke tiga penyebab kematian akibat parasit setelah schistosomiasis dan malaria⁽¹⁾. Di negara maju, seperti Amerika Serikat, prevalensi amebiasis sekitar 1%-5%, dan insidensinya cenderung turun dalam empat dekade ini. Di daerah subtropis dan tropis di negara-negara berkembang dengan sanitasi lingkungan dan nutrisi yang buruk serta penduduk yang padat, didapatkan angka prevalensi lebih dari 40%. Di seluruh dunia diperkirakan terdapat 50-100 juta kasus amebiasis invasif dengan angka kematian di atas 100.000 per tahun^(1-3,5). Dengan demikian, amebiasis sebenarnya merupakan masalah kesehatan yang belum terselesaikan. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membantu usaha menurunkan prevalensi amebiasis dengan farmakoterapi yang rasional, efektif, aman dan ekonomis dengan mengingat diagnosis, pemilihan obat, dosis, lama pemberian serta interval yang tepat dengan tidak melupakan patologi, perjalanan penyakit serta pengawasan.

TINJAUAN ASPEK MEDIS AMEBIASIS

Sebenarnya *E. histolytica* merupakan protozoa usus yang sering hidup komensal (apatogen) di dalam usus besar. Parasit ini dapat berubah menjadi patogen jika situasi dan kondisi memungkinkan^(1-3,5). Protozoa ini mempunyai dua bentuk dalam siklus hidupnya, yaitu trofozoid yang dapat bergerak dan mudah mati di udara bebas atau bila terkena asam lambung; dan kista yang tahan terhadap berbagai perubahan lingkungan. Oleh karena itu kista ameba berperan penting dalam penularan⁽¹⁻⁵⁾. Hanya trofozoid yang mampu menginvasi mukosa usus besar, kista tidak. Trofozoid yang patogen ini semula bersifat komensal di dalam lumen usus besar. Bentuk ini berubah patogen karena berbagai faktor kerentanan tubuh,

obat-obat immunosupresan dan kortikosteroid, penyakit keganasan, virulensi ameba maupun lingkungannya^(1,2,35). Amebiasis diklasifikasikan menjadi amebiasis intestinal (asimtomatik atau *carrier/cyst passer*, amebiasis intestinal ringan-berat, amebiasis kronik) dan amebiasis ekstra intestinal (abses hati, abses otak, abses paru, dan lain-lain⁽¹⁻⁵⁾).

FARMAKOTERAPI YANG RASIONAL

1) Berdasarkan tempat kerja

Obat amebisid digolongkan berdasarkan tempat kerjanya menjadi: (1) amebisid jaringan atau sistemik, yaitu obat yang bekerja terutama di dinding usus, hati dan jaringan ekstra intestinal lainnya; contohnya emetin, dehidroemetin, klorokuin, (2) amebisid luminal, yaitu yang bekerja dalam usus dan disebut juga amebisid kontak contohnya, diyodohidroksikuin, yodoklorhidroksikuin, kiniofon, glikobiarsol, karbason, klifamid, diklosanid furoat, tetrasiklin dan paromomisin dan (3) amebisid yang bekerja pada lumen maupun jaringan, contohnya obat-obat golongan nitroimidazol^(1,3,10-12).

2) Berdasarkan manifestasi klinis

Amebiasis asimtomatik (carrier atau cyst passer)

Penderita amebiasis asimtomatik sebaiknya diobati karena dapat menjadi amebiasis klinis atau invasi ke organ-organ ekstra intestinal lainnya setisp saat. Di samping itu *carrier* juga merupakan sumber utama penularan. Farmakoterapi yang rasional adalah amebisid luminal; yang dapat mengeradikasi 80%-90% kasus amebiasis dengan satu macam obat. Pemberian amebisid jaringan untuk pencegahan invasi ke hati tidak dianjurkan^(1,3,11,12).

Amebiasis intestinal ringan-sedang

Pada penderita ini ditemukan ulkus mukosa usus besar yang dapat mencapai lapisan submukosa, dapat mengakibatkan gangguan peristaltik usus dengan manifestasi klinis disentri tetapi tidak berat sehingga belum memerlukan cairan dan elektrolit parenteral. Karena ditemukan trofozoid di dalam lumen dan dinding usus besar maka obat amebisid yang rasional adalah amebisid jaringan dan luminal seperti nitroimidazol. Namun golongan ini diabsorbsi secara baik oleh usus halus sehingga konsentrasi terapeutik di lumen usus besar lebih kecil dibandingkan di dalam jaringan, di samping masih

ada kemungkinan timbul abses hati ameba dalam jangka waktu 3-4 bulan kemudian; penambahan amebisid luminal akan lebih efektif mengeradikasi *E. histolytica* sampai 90%^(1-3,11,12).

Amebiasis intestinal berat.

Pada stadium ini penderita memerlukan terapi cairan dan elektrolit parenteral atau bahkan transfusi darah. Selain pengobatan di atas (b) dapat ditambahkan emetin/dehidroemetin im/sk dalam (tidak intravena) dengan memantau jantung melalui EKG atau kadar enzim jantung (terutama pada pemberian emetin)^(1,3,10-12).

Pemberian amebisid parenteral juga dianjurkan pada stadium ini mengingat keadaan umum pasien serta gejala klinis berupa mual, muntah bahkan penurunan kesadaran^(2,11,12).

Abses hati amebiasis

Penderita perlu dirawat inap. Farmakoterapi rasional adalah pemberian golongan nitroimidazol selama 10 hari yang memberikan angka kesembuhan di atas 95% pada kasus-kasus abses hati terlokalisasi^(11,12). Amebisid luminal sebaiknya juga diberikan. Jika dalam 3 hari tidak didapatkan kemajuan klinis yang diharapkan, dilakukan drainase abses serta pemberian dehidroemetin/emetin atau dengan klorokuin. Sebaliknya, bila dengan metronidazol sudah menunjukkan perbaikan klinis maka dilanjutkan dengan pemberian klorokuin selama 2-3 minggu untuk mencegah kegagalan pengobatan abses hati di kemudian hari^(2,10-12). Antibiotika hanya digunakan jika didapatkan infeksi bakterial pada abses hati; hal ini jarang terjadi^(11,12).

Sebagian besar kasus abses hati amebiasis yang dikelola secara rasional tidak memerlukan aspirasi cairan abses, kecuali: (1) abses yang besar (lebih 5 cm), (2) abses lobus kiri hati yang berhubungan dengan komplikasi berat, (3) tidak didapatkan perbaikan klinis setelah 3 hari terapi standar, (4) untuk menyingkirkan abses hati piogenik^(2,3).

Ameboma dan amebiasis ekstra intestinal lainnya.

Golongan nitroimidazol merupakan obat pilihan dan dapat ditambah dengan hidroemetin/emetin selama 10 hari. Namun klorokuin tidak dapat dipakai karena konsentrasinya di jaringan selain hati tidak cukup efektif untuk mengeradikasi *E. histolytica*^(2,11). Pemberian amebisid luminal dianjurkan bersamaan dengan terapi di atas^(2,11,12).

3) Berdasarkan preparat amebisid

Emetin/dehidroemetin

Dehidroemetin mempunyai toksisitas lebih rendah dibanding emetin, namun potensi dan *half timenya* juga lebih rendah, maka diperlukan dosis lebih tinggi untuk mencapai efek terapeutik yang diharapkan^(10,12). Emetin membunuh *E. histolytica* secara langsung dan lebih efektif terhadap bentuk trofozoid daripada kista. Kadarnya tertinggi di jaringan hati, hal yang sangat berarti bagi pengobatan amebiasis hati⁽¹¹⁻¹³⁾. Pemberian obat ini hanya pada penderita amebiasis ekstraintestinal yang tidak responsif terhadap metronidazol mengingat efek sampingnya yang cukup mengkhawatirkan⁽¹¹⁻¹³⁾. Dosis emetin 1 mg/kgbb./hari (maksimal 60 mg/hari) selama 3-5 hari. Tidak boleh lebih dari 5 hari (300 mg dalam

satu kali pengobatan) mengingat sifat kumulatifnya di tubuh. Pemberiannya dapat dibagi dalam 2 porsi. Terapi ulangan baru boleh diberikan 6-8 minggu setelah terapi pertama^(2,3,10-13). Dosis dehidroemetin untuk dewasa 1,5 mg/kgbb./hari selama 5 hari. Dosis total sehari tidak boleh lebih 90 mg, dan pengobatan boleh diulang 2 minggu setelah pengobatan pertama dihentikan^(2,3,10-13).

Efek samping yang sering terjadi adalah mual, muntah, diare (gastrointestinal) aritmia, nekrosis miokardium, *chest pain*, kongesti jantung (kardiovaskuler) otot-otot lemah, nyeri tekan, kaku dan tremor (neuromuskuler) dan urtikaria^(2,10-13).

Klorokuin

Absorpsi klorokuin di usus halus sangat baik dan lengkap (kadar di hati 200-700 kali di plasma), sehingga kadar dalam kolon sangat rendah. Oleh karena itu perlu ditambah amebisid luminal untuk menghindari relaps⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Pada penelitian ditemukan bahwa kadar klorokuin setelah diabsorpsi tertinggi di dalam jaringan hati; maka sangat baik untuk terapi abses hati amebiasis^(2,10-12). Dosis klorokuin untuk dewasa dengan amebiasis ekstra intestinal 4x250 mg (garam klorokuin), atau 150 mg basa klorokuin sehari selama 2 hari pertama kemudian dilanjutkan dengan 2x250 mg/hari selama 2-3 minggu^(3,10,11).

Derivat 8-hidroksikuinolin

Beberapa derivat ini yang berperan dalam pengobatan amebiasis adalah diyodohidroksikuin (iodokuinol), yodoklorhidroksikuin (kliokuinol), broksikuinolin, klorkuinadol dan kiniofon^(2,10,12). Golongan amebisid ini memperlihatkan efeknya langsung terhadap *E. histolytica* dalam lumen usus dan tidak efektif untuk amebiasis jaringan. Namun efektif untuk trofozoid maupun kista. Jadi baik sekali untuk pengobatan *carrier/cyst passer*^(10-13,15).

Di antara golongan ini, diyodohidroksikuin yang masih digunakan secara luas. Amebisid ini dikontraindikasikan kepada penderita dengan gangguan visus, anak-anak, gangguan fungsi hati serta intoleransi yodium (penderita penyakit gondok). Sehingga, pemakaian amebisid ini secara rutin tidak dianjurkan jika masih tersedia amebisid lain yang lebih aman^(10,13). Dosis yodokuinol yang rasional 3x600-650mg sehari selama 20 hari (maksimum 2g/hari), dan yodoklorhidroksikuin 3x250 mg/hari selama 10 hari^(2,10-13).

Golongan nitroimidazol⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Yang mempunyai efek amebisid adalah metronidazol, tinidazol dan ornidazol. Dua obat terakhir mempunyai efek samping yang lebih ringan dibanding metronidazol selain *half timenya* yang cukup panjang (14 jam dan 12-13 jam). Golongan ini merupakan obat pilihan untuk amebiasis intra dan ekstra intestinal.

Amebisid ini efektif untuk amebiasis hati, namun jika absesnya besar, tetap memerlukan aspirasi untuk mengeluarkan pus. Keuntungan lain, adalah mampu membunuh kuman-kuman anaerob yang sering terdapat pada kasus-kasus abses. Efek samping yang sering dijumpai ialah mual, muntah, nyeri ulu hati, pusing, glositis, stomatitis, penurunan nafsu makan, dan gangguan darah terutama jika

diberikan pada orang muda dan penderita yang rendah daya tahannya serta lama pemberian lebih dari 7 hari. Kontraindikasi pada penderita dengan riwayat penyakit darah, ibu hamil trimester pertama.

Dosis pemberian metronidazol 35-50 mg./kgbb./hari atau 3 x 500-750 mg/hari selama 10 hari, tinidazol 2 g/hari selama 2-3 hari atau 50 mg/kgbb./hari dan ornidazol 50-60 mg/kg bb./hari atau 2 g/hari selama 3 hari.

Diklosanit furoat^(2,10-14)

Saat ini merupakan amebiasid luminal terbaik, karena efektif membunuh trofozoid dan kista di lumen usus (80%-85%), dengan efek samping yang relatif kecil. Bahkan pada *carrier*, amebiasid ini digunakan secara tunggal untuk kasus-kasus amebiasis ekstra intestinal dikombinasi dengan amebiasid jaringan. Dosis pemberian 3x500 mg/hari selama 10 hari atau 20 mg/kgbb./hari dalam dosis terbagi .

Tetrasiklin^(2,10-13)

Tetrasiklin mempunyai efek terapi yang kurang kuat terhadap *E. histolytica*, namun efeknya terhadap kuman-kuman usus besar cukup berguna untuk mengobati amebiasis intestinal ringan sampai sedang.

Dosis yang dianjurkan 4x250mg/hari selama 5 hari, dilanjutkan dengan 4x500 mg selama 5 hari. Sebaiknya tidak diberikan pada ibu hamil serta anak kurang dari 8 tahun.

Paromomisin^(2,10-14)

Merupakan golongan aminoglikosida yang sangat buruk absorpsinya di usus, sehingga konsentrasi di lumen usus cukup tinggi untuk membunuh *E.histolytica*. Karena merupakan antibiotika, maka memiliki juga efek antibakterial di dalam kolon. Efek sampingnya antara lain: mual, muntah, ototoksik, dan nefrotoksik; sehingga dikontraindikasikan pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal dan pendengaran. Dosis pemberian 25-35 mg/kgbb./hari atau 3 x 500 mg/hari selama 5-10 hari.

KESIMPULAN

1) Farmakoterapi rasional pada amebiasis tergantung manifestasi klinis penderita tanpa melupakan farmakologi klinik masing-masing preparat amebiasid. Obat-obat amebiasid yang ada sekarang masih potensial untuk membunuh *E. histolytica*, baik dalam bentuk trofozoid maupun kista; dan angka kesembuhan masih tinggi (80%-90%), juga pada amebiasis ekstra intestinal.

KEPUSTAKAAN

1. Reed SL. Amebiasis and infection with free living. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw Hill, 1998; 14: 1176-9.
2. Soewondo ES. Amebiasis. Dalam: Noer S, Waspadji S, Rachman AM dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996; 3: 495-503.
3. Goldsmith RS. Infectious disease: protozoal & helminthic. Tierney LM, Mc Phee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. San Francisco: Appleton & Lange, 1999; 38: 1327-32.
4. Jeffrey HC, Leach RM. Atlas of medical helminthology and protozoology. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988; 2: 31-2, 49-56.
5. Schain D, Ravdin JL. Entamoeba histolytica and other intestinal

- amoebae. Gorback S, Burtlett JG, Backlow NR. Infectious disease. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992; 1953-7.
6. Moningga BH. Hakekat penggunaan klinik obat yang rasional dari sudut pandang farmakologi. Disampaikan pada Simposium Penggunaan Obat secara Rasional. Tomohon: YK/GMIM dan Kanwil Depkes Sulut, 1990.
7. Dwiprahasto I, Kristin E. Penggunaan obat yang rasional untuk dokter puskesmas. Jakarta: Depkes RI, 1997; 29-48.
8. Agus A. Farmakoterapi dalam pembangunan kesehatan keluarga. Maj Ked Indon 1998; 48: 111-3.
9. Jones MHW, Wright SG, Mc Manus TJ. Infectious, tropical and parasitic diseases. Souhami RL, Moxham J. Textbook of Medicine. Endinburgh: Churchill Livingstone, 1994; 2: 284-7.
10. Sjarif A. Amebiasid. Gan S, Setiabudy R, Sjamsudin U, Bustami ZS. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1995; 4: 548-55.
11. Webster LT. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Goodman and Gillman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mc Millian Pub Co, 1985; 7: 1149-57.
12. Katzung BG. Treatment of amebiasis. Bertram GK. Basic and clinical pharmacology. Connecticut: Large Medical Book, 1989; 4: 6549.
13. Mathisen GE, Finegold SM. Metronidazole and other nitroimidazoles. Gorback S, Burtlett JG, Backlow NR. Infectious disease. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992; 260-4.
14. Reken DEV, Pearson RD. Antiparasitic agents. Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Disease. Edinburg: Churchill Livingstone, 1990; 3: 398-407.
15. Tan YJ, Holodniy M, Hanley O, et al. Infectious disorders. Melmon LK, Morrelli HF, Hoffman BB, Niernberg DW. Clinical pharmacology basic principles in therapeutics. New York: Mc Graw Hill, 1992; 710-11.

Lampiran

Tabel 1. Farmakoterapi rasional pada amebiasis

Sindrom Klinis	Obat terpilih	Obat Alternatif
Asimtomatik	Diloksanit furoat	- Lodokuinol - Paromomisin
Amebiasis ringan	Metronidazol+ Lodokuinol/diloksanit furoat	- Paromomisin lanjutan klorokuin - Diloksanit furoat/iodokuinol+ tetrasiklin lanjutan klorokuin
Amebiasis berat	Metronidazol+ Diloksanit furoat/iodokuinol	- Tetrasiklin+diloksanit furoat/iodokuinol lanjutan klorokuin - Dehidro/emetin lanjutan tetrasiklin+ diloksanit furoat/iodokuinol lanjutan klorokuin
Abses hati	Metronidazol+Diloksanit furoat/iodokuinol dilanjutkan klorokuin	Dehidro/emetin+klorokuin +diloksanit furoat/iodokuinol
Ameboma/ ekstra intestinal	Seperti abses hati tetapi tanpa klorokuin	Seperti abses hati tetapi tanpa klorokuin

Keterangan dosis:

- Diloksanit furoat, 20 mg/kg/hr dalam 3 dosis atau 3 x 500 mg/hr (10 hari).
- Paromomisin, 25-30 mg/kg/hr dalam 3 dosis atau 3 x 500 mg/hr (7 hari).
- Iodokuinol, 30-40 mg/kg/hr dalam 3 x dosis atau 3 x 650 mg/hr (20 hari), maksimum 2 g/hr 3 x 650 mg/hr (20 hari), maksimum 2 g/hr.
- Metronidazol, 35-50 mg/kg/hr dalam 3 dosis atau 3 x 750 mg/hr (10 hari).
- Dehidroemetin, 1-1,5 mg/kg/hr im/sc dalam 1-2 x pemberian, maksimum 90 mg/hr (5 hari).
- Emetin, 1 mg/kg/hr im/sc dalam 1-2 x pemberian, maksimum 60 mg/hr (5 hari).
- Tetrasiklin, 20 mg/kg/hr dalam 4 dosis atau 4 x 250 mg/hr (5 hari) kemudian 4 x 500 mg/hr (5 hari).
- Klorokuin garam, 16 mg/kg/hr (14 hari) atau 600 mg/hr (2 hari) kemudian 300 mg/hr (12 hari).