

Obat-obat Anti Malaria Baru

Emiliana Tjitra

*Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badart Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan R.I., Jakarta*

PENDAHULUAN

Pengobatan malaria merupakan salah satu upaya dalam rangkaian kegiatan program pemberantasan. Keberhasilan pengobatan untuk penyembuhan maupun pencegahan tergantung apakah obat itu ideal, diminum secara teratur sesuai dengan jadwal pengobatan dan takaran yang telah ditetapkan.

Obat antimalaria yang ideal adalah obat yang mempunyai efek terhadap semua jenis dan stadia parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, cara pemakaian mudah, harganya terjangkau oleh seluruh lapisan penduduk dan mudah diperoleh, efek samping ringan dan toksisitas rendah'. Sampai saat ini belum ada obat antimalaria yang ideal. Oleh sebab itu digunakan kombinasi beberapa obat dalam pengobatan.

Dalam program pemberantasan malaria dengan pengobatan, Departemen Kesehatan mempunyai standar pengobatan sesuai dengan daerah dan sensitivitas *Plasmodium falciparum* terhadap obat-obat antimalarial. Standarisasi tersebut berguna untuk mencegah berkembangnya kasus resistensi terhadap obat-obat antimalaria lainnya.

Resistensi merupakan akibat pemakaian obat yang tidak tepat. Sampai saat ini hanya *P. falciparum* yang dilaporkan telah resisten terhadap klorokuin, maupun obat-obat anti malaria lainnya. Di antara keempat spesies *Plasmodia* manusia, kasus malaria *P. falciparum* tampaknya lebih dominan^{2 3 4} dan juga merupakan penyebab malaria berat yang banyak menimbulkan kematian.

Di Indonesia dilaporkan terdapat fokus-fokus *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin pada 26 propinsi^{5 6}, resisten terhadap sulfadoksin-pirimetamin pada 3 propinsi^{7 8}, dan resisten terhadap meflokuin pada 2 propinsi⁹. Untuk mengatasinya, perlu diketahui obat-obat antimalaria lainnya yang dapat dipakai sebagai obat alternatif.

OBAT-OBAT ANTIMALARIA

Berdasarkan rumus kimianya, obat-obat antimalaria dapat digolongkan sebagai berikut^{10 11 12 13}

1. Alkaloida chinchona : kina, kinidin.
2. 4-aminokuinolin : klorokuin, amodiakuin.
3. 8-aminokuinolin : primakuin, kinosid.
4. Diaminopirimidin : pirimetamin, trimetoprim.
5. Sulfanamida Sulfon : sulfadoksin, sulfadiazin, sulfalen, dapson.
6. 9-aminoakridin : mepakrin.
7. Biguanida : proguanil, klorproguanil, siklo guanil.
8. Tetrasiklin : tetrasiklin, doksisisiklin, minosi kiln.
9. Antibiotik lain : klindamisin, enitromisin
10. 4-metanolkuinolin : meflokuin.
11. Penantren metanol : halofantrin.
12. Seskuiterpen lakton : qinghaosu.
- Seskuiterpen peroksid : yingzhaosu.
13. Pironaridin
14. Lain-lain.

Berdasarkan efek atau kerja obat pada stadia parasit, obat-obat antimalaria dapat digolongkan sebagai berikut^{10 11 12 13}

- 1) Sisontosida jaringan primer (pre-eritrositer).
Digunakan untuk profilaksis kausal : B-aminokuinolin, diaminopirimidin, biguanida, sulfanamida, dan tetrasiklin.
- 2) Sisontosida jaringan sekunder (ekso eritrositer).
Digunakan untuk mencegah relaps : 8-aminokuinolin.
- 3) Sisontosida darah (eritrosit)
Digunakan untuk penyembuhan klinis atau supresi : alkaloida chinchona, 4-aminokuinolin, sulfanamida, sulfon, dan 9-aminoakridin.
- 4) Gamesitosida.
Digunakan untuk membunuh bentuk seksual parasit : alkaloida chinchona, 4-aminokuinolin, dan 8-aminokuinolin.
- 5) Sporontosida.
Digunakan untuk mencegah pembentukan ookist dan sporosoit dalam tubuh nyamuk : diaminopirimidin, sulfanamida, dan biguanida.

Obat-obat antimalaria yang dipakai dalam program adalah klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, kina, tetrasiklin, dan primaquin¹.

OBAT-OBAT ANTIMALARIA BARU

Dalam satu dasawarsa terakhir, banyak berkembang obat-obat antimalaria baru. Di antaranya ada yang sudah terdaftar dan beredar di Indonesia.

1. Sulfalen (sulfametopirasin = kelfisin) – pirimetamin

Merupakan obat antimalaria kombinasi golongan sulfanamida dan diaminopirimidin. Obat ini sudah terdaftar dan beredar di Indonesia dengan nama Metakelfin.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida jaringan primer, sisontosida darah dan sporontosida untuk ke empat jenis plasmodium manusia. Dikemas dalam bentuk 500 mg sulfalen - 25 mg pirimetamin/tablet. Diberikan secara oral, dosis tunggal, dengan dosis 25 mg/kgbb. untuk anak 1–5 tahun, 1 tablet untuk anak 6–10 tahun, dan 2–3 tablet untuk orang dewasa. Obat ini tidak diberikan pada bayi dan wanita hamil. Untuk profilaksis diberikan dengan dosis sama seperti dosis pengobatan setiap minggu. Mempunyai waktu paruh 65–85 jam, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncaknya dalam 4 jam.

Efikasi obat ini baik dengan angka penyembuhan di Asia (Kamboja, Birma, dan Filipina) 80-100%, kecuali di Thailand karena telah banyak kasus *P. falciparum* resisten obat antifolat, sedangkan bebas demam dicapai dalam 1–3 hari dan bebas parasit juga 1–3 hari. Efikasi obat ini di Afrika (Somalia, Kamerun, Senegal, Nigeria, Volta Hulu, Togo, Kongo, Tanzania, dan Kenya) adalah angka penyembuhan 92-100%, bebas demam 1–3 hari, dan bebas parasit 2–3 hari.

Efek samping obat ini seperti sulfadoksin-pirimetamin yaitu : hanya pada orang-orang tertentu berupa urtikaria, sindrom Steven Johnson, granulositopeni, dan methemoglobinemia.

2. Doksisisiklin dan minosiklin^{10,13,15}

Merupakan obat antimalaria golongan tetrasiklin. Obat ini sudah terdaftar, beredar dan digunakan sebagai obat antibiotika.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida jaringan primer, khusus untuk *P. falciparum* tetapi tidak digunakan untuk profilaksis. Dikemas dalam bentuk 100 mg/tablet atau kapsul, diberikan secara oral, dengan dosis 1,5–2 mg/kgbb, tiap 12 jam, selama 7 hari, dan hams diberikan bersama kina atau amodiakuin. Doksisisiklin mempunyai waktu paruh 15–18 jam.

3. Klindamisin^{10,16,17,18}

Merupakan obat antimalaria golongan antibiotika lain. Obat ini sudah terdaftar, beredar dan digunakan sebagai obat antibiotika.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk *P. falciparum*. Dikemas dalam bentuk 75 mg dan 150 mg/ kapsul, diberikan secara oral, dengan dosis 5–10 mg/kgbb, tiap 12 jam, selama 5 hari, dan sebaiknya diberikan bersama kina atau amodiakuin.

Oemijati dkk (1989), telah meneliti obat ini di RSUD Dili,

Timor Timur, dengan hasil baik. Klindamisin diberikan kepada penderita *P. falciparum* resisten klorokuin secara *in vitro* dengan dosis 2 x 300 mg, peroral. selama 5 hari. Angka penyembuhan 100%, dan bebas parasit dicapai pada hari ke 2-6. Efek samping yang ditemukan ringan dan bersifat sementara.

4. Meflokuin^{1,9,12,13,19,20,21,22,23,24,25}

Merupakan obat antimalaria golongan 4–metanol kuinolin. Obat ini pernah diteliti, belum terdaftar dan beredar di Indonesia. Di beberapa negara obat ini sudah digunakan secara luas.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk ke empat spesies plasmodium manusia. Dikemas dalam bentuk 250 mg/tablet, diberikan secara oral, dosis tunggal, dengan dosis 15–25 mg/kgbb. Obat ini aman untuk wanita hamil. Dapat diberikan untuk profilaksis dengan *loading dose* 750 mg, kemudian 125 mg/minggu. Waktu paruh obat ini adalah sekitar 3 minggu, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncaknya dalam 12–16 jam. Belum ditemukan kasus resistensi silang dengan obat antimalaria lain. Untuk memperlambat terjadinya resistensi *P. falciparum* meflokuin sebaiknya digunakan kombinasi dengan sulfadoksin-pirimetamin menjadi MSP (meflokuinsulfadoksin-pirimetamin) yang dapat diberikan dengan dosis tunggal.

Efikasi obat ini di Thailand baik, dengan angka penyembuhan 90–100%, bebas demam dicapai pada hari ke 1–3 dan bebas parasit pada hari ke 3–5. Di Indonesia, walaupun belum beredar dan dipakai, telah ditemukan kasus resisten di Irian Jaya dan Jawa Tengah.

Efek samping obat ringan dan sementara yaitu : gangguan saluran pencernaan, lemah, pusing, insomnia, pruritus, dan *skin rash*. Semua efek samping ini bersifat sementara dan tidak memerlukan pengobatan khusus.

5. Halofantrin^{11,13,26}

Merupakan obat antimalaria golongan penantren metanol. Obat ini belum terdaftar dan beredar di Indonesia. Di beberapa negara (Perancis dan negara-negara Afrika Barat) obat ini dalam waktu dekat akan dipakai. Di Indonesia obat ini sedang diteliti.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk ke empat spesies plasmodium manusia. Dikemas dalam bentuk 250 mg/tablet, 500 mg/kapsul, dan 100 atau 250 mg/5 ml suspensi. Diberikan secara oral dengan dosis untuk anak-anak 8–10 mg/kgbb, tiap 6 jam, dengan dosis total 24 mg/kgbb. Untuk orang dewasa (> 12 tahun) diberikan 500 mg tiap 6 jam, dengan dosis total 1500 mg. Tidak diberikan pada wanita hamil dan menyusui karena mempunyai efek fetotoksik pada binatang percobaan. Waktu paruh halofantrin adalah 1–2 hari, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncaknya dalam 6 jam. Belum ditemukan kasus resistensi silang dengan obat-obat antimalaria lainnya.

Efikasi obat ini baik, dengan angka penyembuhan mendekati 100%, waktu bebas demam 1–3 hari, dan bebas parasit 2–3 hari.

Efek samping obat ini ringan dan sementara yaitu gangguan saluran pencernaan : mual, sakit perut, dan diare.

6. Qinghaosu^{12,13,15,27,28,29,30,31}

Merupakan obat antimalaria golongan sesquiterpen lakton. Obat ini belum terdaftar dan beredar di Indonesia. Merupakan obat tradisional Cina dari ekstrak tumbuhan *Artemisia annua L* (*Qinghao*) yang sebenarnya sudah dipakai sejak ribuan tahun yang lalu. Selain di Cina, qinghaosu juga diteliti di Birma dan Thailand.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk *P. falciparum* dan *P. vivax*. Obat ini baik untuk mengobati malaria berat atau dengan komplikasi karena efek obat yang sangat cepat. Dikemas dalam bentuk tablet (artemisin – qinghaosu) untuk per oral, dalam larutan minyak (artemeter) untuk suntikan intramuskular, dalam larutan garam fisiologis (artesonat) untuk suntikan intravena atau intramuskular, dan dalam bentuk supositoria untuk rektal supositoria. Dosis yang efektif masih diteliti. Dosis total untuk orang dewasa adalah tablet : 2,5-3,2 g, larutan minyak : 0,6-1,2 g, dan larutan garam fisiologis : 1,2 g. Tidak diberikan pada wanita hamil karena mempunyai efek fetotoksik. Waktu paruh qinghaosu adalah 7 jam dan konsentrasi maksimum dalam plasma terlihat setelah 0,5-4 jam pemberian obat. Tidak ditemukan kasus resistensi silang dengan klorokuin.

Obat ini sangat cepat menurunkan demam dan parasit. Waktu bebas demam yang dibutuhkan adalah 15-22 jam, sedangkan bebas parasit antara 30-68 jam. Angka rekrudensi cukup tinggi yaitu > 18% yang biasanya timbul pada hari ke 15-30 setelah pengobatan.

Efek samping obat ini yang didapat adalah penurunan jumlah leukosit dan retikulosit yang bersifat sementara.

7. Yingzhaosu^{32,33}

Merupakan obat antimalaria golongan sesquiterpen peroksid. Obat ini baru dikembangkan dan didapatkan dari tanaman obat tradisional Cina.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk *P. falciparum* dan tidak ditemukan resistensi silang dengan klorokuin, meflokuin, dan qinghaosu. Obat ini baik digunakan dengan kombinasi. Dapat diberikan peroral, atau parenteral. Toksisitas rendah dan tidak ditemukan mutagenisitas.

8. Pironaridin^{34,35}

Merupakan obat antimalaria derivat hidroksianilino-benzonaphthiridin. Obat ini baru diteliti pada binatang percobaan dan *in vitro*.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk *P. falciparum* dan sensitif terhadap *P. falciparum* resisten klorokuin.

9. Falcimax TM^{36,37}

Merupakan obat antimalaria kombinasi kina, kinidin dan cinchonin.

Adapun kerja obat ini adalah sisontosida darah untuk keempat spesies plasmodium manusia. Obat ini diberikan dengan dosis 12 mg/kgbb. flap 8 jam, selama 7 hari, per oral.

Efikasi obat ini baik, dengan angka penyembuhan 100%, sedangkan efek samping obat ringan dan sementara.

10. Lain-lain : 4-piridin metanol, artilio kuinasolin, 2 fenil fenol, dihidrotriasin 13

Merupakan obat-obat antimalaria yang sedang diteliti pada binatang percobaan dan bersifat sisontosida darah.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dengan banyak berkembangnya obat-obat antimalaria baru dan semakin luasnya malaria *P. falciparum* resisten klorokuin atau *mu/tiding* serta semakin dominannya kasus malaria *P. falciparum*, maka pemakaian obat-obat antimalaria baru perlu dibatasi yaitu hanya pada kasus-kasus yang gagal dengan obat-obat standar (program DepKes).

Di samping itu untuk mendapatkan obat antimalaria yang mendekati ideal dan untuk memperlambat terjadinya *strain P. falciparum* yang resisten obat tersebut, sebaiknya digunakan kombinasi obat yang sesuai.

Untuk malaria *P. vivax* belum perlu digunakan obat-obat antimalaria baru karena *P. vivax* masih sensitif dengan obat standar.

Sudah saatnya dikembangkan obat antimalaria tradisional Indonesia seperti yang dikembangkan di Cina.

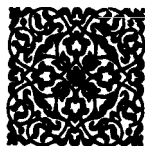
UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Prof. Dr. Sri Oemijati, Dr. Suriadi Gunawan, DPH, dan Dra. Harijani AM atas bimbingan dan saran-sarannya.

KEPUSTAKAAN

1. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular, Departemen Kesehatan RI. Malaria : Pengobatan 3, 1983.
2. Tjitra E, Harun S, Dewi MR dkk. Tes IFA pada penelitian malaria di Kepulauan Seribu. Seminar Ilmiah dan Kongres Nasional Biologi ke IX, 10-12 Juli 1989, Padang.
3. Tjitra E, Sekartuti, Renny M dkk. Sensitivitas *P. falciparum* terhadap beberapa obat antimalaria di desa Pekandangan, Jawa Tengah. Seminar Parasitologi Nasional VI dan Kongres P4I V, 23-25 Juni 1990, di Pandaan, Jawa Timur.
4. Rumah Sakit ITCI Balikpapan. Laporan penderita malaria RS ITCI Balikpapan, Januari s/d Desember 1989.
5. Arbani PR. Komunikasi pribadi, 1989.
6. World Health Organization Project. Drug Resistant Malaria. Report of an Intercountry Meeting. New Delhi, 13-15 May 1985.
7. Pnbadi W, Dakung LS, Adjung S. Infeksi *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin dari beberapa daerah di Indonesia. Medika 1983, 8: 689-693.
8. Marwoto H. Penelitian resistensi *P. falciparum* terhadap Fansidar® di Indonesia. Laporan akhir penelitian tahun 1983-1985.
9. Hoffman SL dkk. In vitro studies of the sensitivity of *P. falciparum* to mefloquine in Indonesia. Panel diskusi Seminar Parasitologi Nasional dan Kongres ke II P4I, Bandung, Agustus 1983.
10. Hoffman SL. Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases Malaria : Treatment of malaria. WB Saunders Company 1986; I (1) : 171-224.
11. Smith Kline and French. Halofantrine in the treatment of multidrug resistant malaria. Parasitology Today, 1989.
12. Excerpta Medica. XIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.

13. World Health Organization. Chemotherapy of Malaria. 2nd edition, WHO Geneva, 1981.
14. Donno L. Malaria. Farmitalia Carlo Erba, 1986. Milano, Italy.
15. World Health Organization. Severe and complicated malaria, 1986; 80 : 1-50.
16. Oemijati S, Pribadi W, Suprijanto S dkk. Pengobatan infeksi *P. falciparum* yang resisten terhadap Idorokuin dengan klindamisin. Seminar Parasitologi Nasional VI dan Kongres P41 V, 23-25 Juni 1990, Pandaan, Jaws Timur.
17. Geary TG, Jensen JB. Effects of antibiotics on *P. falciparum* in vitro. AmJ Imp Med Hyg 1983; 32 (2) : 221-225.
18. Seaberg LS, Parquette AR, Gluzman IV dkk. Clindamycin activity against chloroquine-resistant *P. falciparum*. JInfectDis 1984; 150 (6) - 904-911.
19. Bunnag D. Mefloquine. XIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.
20. Schwartz DE dkk. Chemotherapy 1982; 28 : 70.
21. Karbwang J dkk. Eur J Clin Pharm 1987; 32 : 173.
22. Karbwang J dkk. Br. J Clin Pharmac 1987; 23 : 477.
23. Harinasuta T dkk. Bull WHO 1987; 65 : 363.
24. World Health Organization Technical Report Series 711, 1984.
25. Jiang BJ, Li GQ, Guo XB, Yun CK A ntimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. Lancet 1982 (August 7) : 285-8.
26. Australian Doctor, November 11th, 1988, page : 2.
27. World Health Organization. The development of Qinghaosu and its derivatives as antimalarial drugs. Fourth Meeting of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria, 6-10 October 1981, Beijing, People's Republic of China.
28. Pe TM, Tin S. The efficacy of artemether (Qinghaosu) in *P. falciparum* and *P. vivax* in burma. Southeast Asian J Trop Med Pub H1th 1986; 17 (1) : 19-22.
29. Pe TM, Tin S. A controlled clinical trial of artemether (Qinghaosu derivatives) versus quinine in complicated and severe falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1987; 81 : 559-561.
30. Li GQ, Guo XB, Jian HX Arnold K. Randomized comparative study of mefloquine, qinghaosu, and pyrimethamine-sulfadoxine in patients with falciparum malaria. Lancet 1984 (December 15) : 1360-1.
31. Tranakchit H. Clinical trials of qinghaosu on malaria. Simposium Penyakit Tropis dan Parasit 1990, 4 Augustus 1990, Universitas Tarumanagara, Jakarta.
32. Stoholer HR, Jaquet C, Peter W. Biological characterization of novel bicyclic peroxides as potential antimalarial agents. XIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.
33. Hofheinz W, Jaquet C, Masciadri R, Schmid G, Stabler HR. Structure-activity relationship of novel bicyclic peroxide antimalarials related to yingrhaosu. XIIth Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.
34. Werdorfer WH. Chemotherapy of malaria. AID malaria strategy meeting. Columbia, Maryland : 7-10 June 1983.
35. Qiu CP, Ren DX, Liu DQ, Liu RJ, Gao DQ. Sensitivity of *P. falciparum* to pyronaridine and sodium artesunat in Hainan island. China. XIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.
36. Sabchareon A, Chongsuphajaisidhi T, Singhasivanon V dkk. Erythrocyte drug level proves to be the crucial factor for dose-finding of an antimalarial (Falcimax TM). XIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.
37. Chanthavanich P, Chongsuphajaisidhi'f, Sabchareon A. dkk. A combination of quinine, quinidine and cinchonine (Falcimax TM) in the treatment of falciparum malaria in Thai children. XIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September 1988, Amsterdam, The Netherlands.



Keep your fears to your self, but share your courage with others
(RL Stevenson)