



616.936 3
Ind
b

PELAYANAN KEFARMASIAN UNTUK PENYAKIT MALARIA



**DIREKTORAT BINA FARMASI KOMUNITAS DAN KLINIK
DITJEN BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN
DEPARTEMEN KESEHATAN RI
TAHUN 2008**

KATALOG DALAM TERBITAN DEPARTEMEN KESEHATAN

616.936 3
Ind
b

Indonesia, Departemen Kesehatan; Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian,
dan Alat Kesehatan

Buku Saku pelayanan kefarmasian untuk penyakit malaria.—Jakarta:
Departemen Kesehatan RI, 2008

I. Judul

1. MALARIA – DRUG THERAPY

Pernyataan (*Disclaimer*)

Kami telah berusaha sebaik mungkin untuk menerbitkan Buku Saku Pelayanan Kefarmasian untuk Penyakit Malaria. Dengan pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan dan adanya perbedaan pedoman di masing-masing daerah, adalah tanggung jawab pembaca sebagai seorang profesional untuk menginterpretasikan dan menerapkan pengetahuan dari buku saku ini dalam prakteknya sehari-hari.

KATA PENGANTAR

Penyakit malaria ditemukan hampir di seluruh bagian dunia, terutama di negara-negara beriklim tropis dan sub tropis. Beberapa wilayah di Indonesia masih merupakan daerah endemis tinggi dan telah terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) Malaria di berbagai tempat. Hal tersebut berkaitan dengan perpindahan penduduk dan terjadinya perubahan lingkungan yang memudahkan berkembangnya nyamuk malaria.

Di dalam penatalaksanaan pengobatan penyakit Malaria diperlukan suatu pelayanan kesehatan yang terpadu, dimana apoteker sebagai salah satu profesi kesehatan berperan dalam rangka menerapkan "*Pharmaceutical Care*" sebagaimana mestinya.

Buku saku tentang Pelayanan Kefarmasian untuk Penyakit Malaria ini disusun dengan tujuan untuk dapat membantu para apoteker di dalam menjalankan profesinya terutama yang bekerja di farmasi komunitas dan farmasi rumah sakit. Mudah-mudahan dengan adanya buku saku yang bersifat praktis ini akan ada manfaatnya bagi para apoteker.

Akhirnya kepada tim penyusun dan semua pihak yang telah ikut membantu dan berkontribusi di dalam penyusunan buku saku ini kami ucapkan banyak terima kasih. Saran-saran serta kritik membangun sangat kami harapkan untuk penyempurnaan dan perbaikan buku ini di masa datang.

Direktur Bina Farmasi Komunitas dan Klinik

Drs. Abdul Muchid, Apt.
NIP 140 088 411

TIM PENYUSUN

1. Departemen Kesehatan RI

Drs. Abdul Muchid, Apt.
Dra. Rida Wurjati, Apt., MKM.
Dra. Chusun, Apt., M.Kes.
Dra. Nur Ratih Purnama, Apt., M.Si.
Drs. Masrul, Apt.
Riani Trisnawati, SE., M.Kes.
Fachriah Syamsuddin, S.Si., Apt.
Elza Gustanti, S.Si., Apt.
Siti Martati
Chaerudin
Desco Irianto
Yully E. Sitepu, B.Sc.
Dina Sintia Pamela, S.Si., Apt.
Dwi Retnohidayanti, AMF.

2. Klinisi

Dr. Iman Firmansyah (RS Sulianti Santoso)
Dr. Niken Wastu P (Subdit P2B2, Ditjen P2PL)
Dr. Marti Kusumaningsih, M.Kes (Subdit P2B2, Ditjen P2PL)

3. Perguruan Tinggi

Prof. Soewaldi, Apt. (UGM)
DR. Maria Immaculata, Apt. (ITB)
DR. Aty Widya Waruyati, Apt. (Unair)
Drs. Adji Prayitno, Apt., MS. (Ubaya)
Drs. Nyoman Toya Wiartha, Apt. (Univ. Udayana)
DR. Retnosari Andrajati, Apt., Phd. (UI)
DR. Delina Hasan, Apt. (UI)

4. Praktisi Rumah Sakit

Dra. Maria Lesilolo, Apt. (RS Fatmawati)

SAMBUTAN
DIREKTUR JENDERAL BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya telah dapat diselesaikan penyusunan buku saku Pelayanan Kefarmasian Untuk Penyakit Malaria.

Pengetahuan dan pemahaman tentang penyakit malaria cukup penting karena penyakit ini masih merupakan endemis tinggi di Indonesia dan banyak menimbulkan Kejadian Luar Biasa (KLB) Malaria. Petugas kesehatan harus mengetahui penyakit ini dengan baik agar pasien mendapatkan pengobatan yang tepat, mencegah penyebaran infeksi di masyarakat serta mencegah timbulnya resistensi obat.

Kita mengetahui dan menyadari bahwa setiap penyakit memerlukan penanganan atau penatalaksanaan dengan cara atau metode yang berbeda satu sama lainnya. Akan tetapi secara umum di dalam penatalaksanaan suatu penyakit idealnya mutlak diperlukan suatu kerja sama antara profesi kesehatan, sehingga pasien akan mendapatkan pelayanan kesehatan yang komprehensif meliputi 3 (tiga) aspek yakni: pelayanan medik (*medical care*), pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) dan pelayanan keperawatan (*nursing care*).

Peran nyata Apoteker dalam penanganan malaria sangat diperlukan terutama masalah obat dan penggunaannya. Oleh karena itu Apoteker perlu belajar banyak tentang malaria dan penanganannya serta selalu menambah pengetahuan melalui *continuing professional development* (CPD).

Dalam hubungan ini saya sangat berharap, buku saku tentang “Pelayanan Kefarmasian Untuk Penyakit Malaria” merupakan salah satu upaya dalam membantu meningkatkan pengetahuan dan wawasan para Apoteker terutama yang bekerja di *front line* (sarana pelayanan kefarmasian, baik di rumah sakit maupun di farmasi komunitas).

Terima Kasih

Direktur Jenderal
Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan

Dra. Kustantinah, Apt., M.App.Sc.
NIP. 140 100 965

DAFTAR ISI

	Hal
Pernyataan (<i>Disclaimer</i>)	i
Kata Pengantar	ii
Tim Penyusun	iii
Sambutan Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan	3
BAB II PENGENALAN PENYAKIT	5
2.1. Etiologi dan Patogenesis	5
2.2. Faktor Risiko	6
2.3. Manifestasi Klinis	10
2.4. Diagnosis	16
BAB III TATALAKSANA PENGOBATAN	20
3.1. Pengobatan	20
3.1.1 Malaria Tanpa Komplikasi	21
3.1.2 Malaria Dengan Komplikasi	31
3.2. Obat Antimalaria	33
3.3. Kemoprofilaksis	57
BAB IV PROGRAM PENGENDALIAN MALARIA	59
BAB V PERAN APOTEKER	61
5.1. Masalah Terkait Obat	62
5.2. Komunikasi, Informasi dan Edukasi	64
5.3. Monitoring dan Evaluasi	69
5.4. Dokumentasi	70
BAB VI PENUTUP	71
GLOSSARY	72
PUSTAKA	73

DAFTAR TABEL

- Tabel 1 . Gambaran situasi malaria di dunia
- Tabel 2 . Periode Prapaten dan Masa Inkubasi Plasmodium
- Tabel 3 . Pengobatan lini pertama malaria falciparum dengan artesunat amodiakuin primakuin berdasarkan umur.
- Tabel 4 . Pengobatan lini pertama malaria falciparum dengan dihidroartemisinin – piperakuin- primakuin berdasarkan umur
- Tabel 5. Pengobatan lini kedua malaria falsiparum kombinasi kina – doksisiklin berdasarkan umur
- Tabel 6 . Pengobatan lini kedua malaria falsiparum kombinasi kina – tetrasiklin berdasarkan umur.
- Tabel 7. Pengobatan malaria vivaks dan ovale
- Tabel 8. Pengobatan lini kedua malaria vivaks berdasarkan umur
- Tabel 9. Pengobatan malaria vivaks penderita defisiensi G6PD berdasarkan umur
- Tabel 10. Pengobatan malaria malariae berdasarkan umur
- Tabel 11. Pengobatan malaria campuran Malaria vivaks dan falsiparum berdasarkan umur dengan Artesunat + Amodiakuin + Primakuin
- Tabel 12. Pengobatan malaria campuran Malaria vivaks dan falsiparum dengan Dihidroartemisinin + Piperakuin (DHP) + Primakuin berdasarkan umur
- Tabel 13. Pengobatan malaria falsiparum dengan Sulfadoksin-pirimetamin(SP) + primakuin berdasarkan umur
- Tabel 14. Pengobatan malaria falsiparum dengan kombinasi kina-doksisiklin
- Tabel 15. Pengobatan malaria falsiparum dengan kombinasi kina-tetrasiklin berdasarkan umur
- Tabel 16. Pengobatan terhadap penderita yang diduga malaria

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Siklus Transmisi Malaria

Gambar 2. Sebaran darah yang ditetesi Giemsa, memperlihatkan sebuah sel darah putih (di sebelah kiri) dan beberapa sel darah merah, dua diantaranya terinfeksi oleh *P.falciparum* (di sebelah kanan).

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit menular yang sangat berbahaya dapat menyebabkan kematian, terutama pada kelompok-kelompok yang mempunyai risiko tinggi seperti bayi, anak balita dan ibu hamil, serta kelompok usia produktif, sehingga secara langsung dapat menurunkan produktivitas kerja (Hasan, 2006).

Malaria ditemukan hampir di seluruh bagian dunia, terutama di negara-negara yang beriklim tropis dan subtropis. Penduduk yang berisiko terkena malaria berjumlah sekitar 2,3 miliar atau 41% dari jumlah penduduk dunia. Setiap tahun, kasusnya berjumlah sekitar 300-500 juta kasus dan mengakibatkan 1,5-2,7 juta kematian, terutama di negara-negara benua Afrika.

Gambaran Situasi malaria di dunia yang dikutip oleh Hasan, 2006 dari, WHO 1997, Wasisto, 2003, Kindermans, 2002, Kosen, 2003, Sriram N, 2004, dan Sutanto, 2005, sebagai berikut:

Tabel 1 Gambaran situasi malaria di dunia

Tahun	Jumlah Penduduk dunia (jiwa)	Jumlah kasus malaria Per tahun (jiwa)	Jumlah kematian (jiwa)
1957	2.900.000.000	200.000.000	2.000.000
1997	5.800.000.000	300.000.000 s.d 500.000.000	1.500.000 s.d 2.700.000

Di Indonesia, hingga kini penyakit malaria masih menjadi masalah kesehatan dan ditemukan tersebar di seluruh kepulauan.

Sejak tahun 1997 sampai dengan pertengahan 2004 kasus malaria cenderung meningkat, penyebabnya antara lain adanya perubahan lingkungan, pembangunan yang tidak berwawasan kesehatan, mobilitas penduduk tinggi, situasi politik antara lain (konflik sosial, krisis ekonomi, bencana alam), pemantauan dan analisis data malaria yang belum optimal di setiap jenjang serta meningkatnya resistensi parasit malaria terhadap obat-obatan yang diandalkan pemerintah saat ini. Selain itu sistem pelayanan kesehatan yang lemah terutama dengan adanya desentralisasi terjadi kelesuan dalam

penanggulangan malaria dan keterbatasan sumber daya dalam sistem kesehatan, aksesibilitas pengobatan dan surveilans yang melemah, timbul resistensi nyamuk terhadap pestisida dan resistensi parasit terhadap obat antimalaria, untuk itu program pemberantasan malaria sudah harus memikirkan obat standar untuk malaria (WHO, 1999).

Sejak tahun 1973 ditemukan pertama kali kasus resisten Plasmodium falsiparum terhadap klorokuin di Kalimantan Timur. Sejak itu resisten terhadap klorokuin semakin meluas bahkan pada tahun 1990 dilaporkan telah terjadi resistensi parasit Plasmodium falsiparum terhadap klorokuin di seluruh propinsi di Indonesia. Selain itu dilaporkan juga adanya kasus resistensi Plasmodium falsiparum terhadap Sulfadoksin-Pirimethamin (SP) di beberapa tempat di Indonesia. Keadaan seperti ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit malaria. Upaya untuk menanggulangi masalah resistensi tersebut (*multiple drug resistance*), maka pemerintah telah merekomendasikan obat pilihan pengganti klorokuin dan SP terhadap Plasmodium falsiparum dengan terapi kombinasi artemisinin (*artemisinin combination therapy*). Hal ini sejalan dengan rekomendasi WHO.

Selain itu kebiasaan, sikap dan perilaku masyarakat terhadap pengobatan juga sangat terkait dengan penularan malaria. Di Indonesia mendiagnosis, mengobati, dan merawat sendiri bila sakit malaria merupakan hal yang biasa, masyarakat telah terbiasa mengkonsumsi obat-obatan yang dapat dibeli di warung tanpa resep dokter (Hasan, 2006). Kebiasaan ini juga terjadi di beberapa negara endemis malaria antara lain Afrika. WHO mengindikasikan bahwa di beberapa tempat di Afrika, klorokuin dikonsumsi lebih sering dari pada aspirin untuk mengurangi demam dan rasa sakit (WHO, 2001). Disamping kebiasaan masyarakat tidur di luar rumah pada malam hari atau begadang. Di beberapa daerah endemis malaria, masyarakat menganggap penyakit malaria sebagai masalah biasa yang tidak perlu dikhawatirkan dampaknya, anggapan tersebut membuat mereka lengah dan kurang berkontribusi dalam upaya pencegahan dan pemberantasan malaria (Hasan, 2006) .

Menurut Budiharja, 2003 yang dikutip oleh Hasan, 2006, Morbiditas yang disebabkan oleh malaria dapat mengurangi pendapatan keluarga sampai 12% dan tenaga kerja yang tidak sehat menurunkan produktifitas di tempat bekerja. Dari kasus malaria, jumlah pendapatan yang hilang (*loss of individual income*)

56.5 juta rupiah/tahun (Wasisto, 2003). Malaria menyebabkan kemunduran, karena mempengaruhi kelahiran, perkembangan penduduk, modal asing tidak mau masuk (investor tidak mau menanamkan modal), produktivitas kerja, absensi dan harga obat (Hasan, 2006).

Upaya pencegahan dan pemberantasan malaria perlu melibatkan semua pihak termasuk apoteker, terutama karena tingginya kasus resistensi dan rendahnya pengetahuan masyarakat dalam menggunakan obat malaria. Untuk memberikan bekal pengetahuan bagi apoteker sebagai sumber informasi obat terutama untuk masalah terkait dengan anti malaria, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik merasa perlu membuat buku saku Pelayanan Kefarmasian untuk Penyakit Malaria sebagai pedoman bagi apoteker dalam pelayanan pada pasien malaria.

1.2. Tujuan

Tujuan Umum :

- Tersedianya sumber informasi bagi apoteker tentang pelayanan kefarmasian untuk penyakit malaria

Tujuan Khusus :

- Memberikan informasi tentang terapi/pengobatan malaria
- Memberikan rekomendasi kepada tenaga kesehatan lain dan juga pasien untuk memilih obat yang sesuai dengan kondisi pasien
- Memberi pedoman dalam pelayanan Komunikasi, Informasi dan Edukasi (KIE) untuk pasien malaria
- Meningkatkan kepedulian Apoteker dan petugas kesehatan lain pada pasien malaria
- Meningkatkan koordinasi pelayanan dengan pihak terkait yang terlibat dalam proses pelayanan kesehatan bagi pasien malaria

BAB II PENGENALAN PENYAKIT

2.1. Etiologi dan Patogenesis

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus plasmodium, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles.

Penyebab malaria adalah plasmodium; termasuk dalam famili plasmodiaae. Parasit ini menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual di dalam darah. Pemiakan seksual plasmodium terjadi dalam tubuh nyamuk, yaitu anopheles betina. Selain menginfeksi manusia plasmodium juga menginfeksi binatang seperti golongan burung, reptil dan mamalia. Pada manusia, plasmodium menginfeksi sel darah merah dan mengalami pemiakan aseksual di jaringan hati dan eritrosit.

Di seluruh dunia terdapat sekitar 2.000 spesies anopheles, 60 spesies diantaranya diketahui sebagai penular malaria. Di Indonesia ada sekitar 80 jenis anopheles, 24 spesies di antaranya telah terbukti penular malaria. Sifat masing-masing spesies berbeda-beda tergantung banyak faktor, seperti penyebaran geografis, iklim, dan tempat perindukannya. Semua nyamuk malaria hidup sesuai dengan kondisi ekologi setempat, contohnya nyamuk malaria yang hidup di air payau (*Anopheles sundaicus* dan *Anopheles subpictus*), di sawah (*Anopheles aconitus*), atau air bersih di pegunungan (*Anopheles maculatus*).

Nyamuk anopheles hidup di daerah iklim tropis dan subtropis, tetapi juga bisa hidup di daerah yang beriklim sedang. Nyamuk ini jarang ditemukan pada daerah dengan ketinggian lebih dari 2.000 – 2.500 meter. Tempat perindukannya bervariasi tergantung spesies, dan dapat dibagi menjadi tiga kawasan, yaitu pantai, pedalaman dan kaki gunung. Biasanya, nyamuk anopheles betina menggigit manusia pada malam hari atau sejak senja hingga subuh. Jarak terbangnya tidak lebih dari 0,5 – 3 km dari tempat perindukannya, kecuali jika ada tiupan angin kencang bisa terbawa sejauh 20 – 30 km. Nyamuk anopheles juga dapat terbawa mobil, pesawat terbang atau kapal laut, dan menyebarkan malaria ke daerah non-endemis. Umur nyamuk anopheles dewasa di alam bebas belum banyak diketahui, tetapi di laboratorium dapat mencapai 3 – 5 minggu.

Ada empat spesies plasmodium penyebab malaria pada manusia, yaitu :

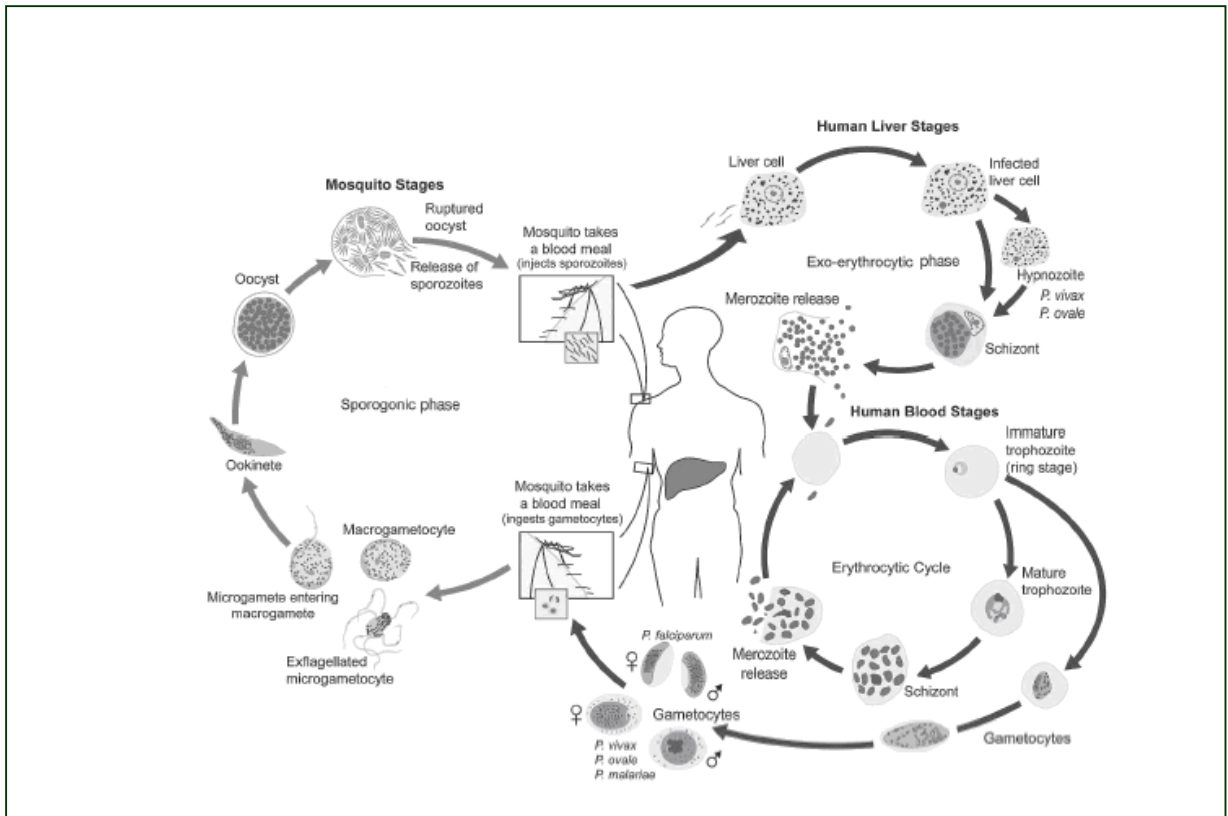
- *Plasmodium vivax* menyebabkan *malaria vivax/tertiana*,
- *Plasmodium falciparum* menyebabkan *malaria falciparum/tropika*,
- *Plasmodium malariae* menyebabkan *malaria malariae/quartana* dan
- *Plasmodium ovale* menyebabkan *malaria ovale*.

P.falciparum dan *P.Malariae* umumnya terdapat pada hampir semua negara dengan malaria; *P.Falciparum* terdapat di Afrika, Haiti, dan Papua Nugini, sedangkan *P.vivax* banyak di Amerika Latin. Di Amerika Selatan, Asia Tenggara, negara Oceania dan India umumnya *P.falciparum* dan *P.vivax*. Dan *P.ovale* biasanya hanya terdapat di Afrika. Di Indonesia timur : Kalimantan, Sulawesi Tengah sampai Utara, Maluku, Papua dan Lombok sampai Nusa Tenggara Timur merupakan daerah endemis malaria dengan *P.falciparum* dan *P.vivax*.

Seorang penderita dapat dihindangi lebih dari satu jenis plasmodium. Infeksi demikian disebut infeksi campuran (*mixed infection*). Biasanya, penderita paling banyak dihindangi dua jenis parasit malaria, yakni campuran antara *P.falciparum* dan *P.vivax* atau *P.ovale*.

Ciri utama genus plasmodium adalah adanya dua siklus hidup, yaitu siklus hidup aseksual dan siklus seksual.

Gambar 1. Siklus Transmisi Malaria



a. Fase aseksual

Dimulai ketika anopheles betina menggigit manusia dan memasukkan sporozoit yang terdapat dalam air liurnya ke dalam sirkulasi darah manusia. Dalam waktu 30 menit – 1 jam, sporozoit masuk kedalam sel parenkhim hati dan berkembang biak membentuk skizon hati yang mengandung ribuan merozoit. Proses ini disebut *intrahepatic schizogony* atau *pre-erythrocyte schizogony* atau skizogoni eksoeritrosit, karena parasit belum masuk kedalam eritrosit (sel darah merah). Lamanya fase ini berbeda-beda untuk tiap spesies plasmodium; butuh waktu 5,5 hari untuk *P.falciparum* dan 15 hari untuk *P.malariae*. Pada akhir fase terjadi sporulasi, dimana skizon hati pecah dan banyak mengeluarkan merozoit ke dalam sirkulasi darah. Pada *P.vivax* dan *P.ovale*, sebagian sporozoit membentuk hipnozoit dalam hati yang dapat bertahan sampai bertahun-tahun, atau dikenal sebagai sporozoit “tidur” yang dapat mengakibatkan *relaps* pada malaria, yaitu kambuhnya penyakit setelah tampak mereda selama periode tertentu. Fase eritrosit dimulai saat merozoit dalam sirkulasi menyerang sel darah merah melalui reseptor permukaan eritrosit dan membentuk trofozoit.

Reseptor pada *P.vivax* berhubungan dengan faktor antigen *Duffy Fya* dan *Fyb*. Oleh karena itu individu dengan golongan darah *Duffy* negatif tidak terinfeksi malaria *vivax*. Reseptor *P.falciparum* diduga merupakan suatu glikoforin, sedangkan pada *P.malariae* dan *P.ovale* belum diketahui. Dalam kurang dari 12 jam parasit berubah menjadi bentuk cincin; pada *P.falciparum* berubah menjadi bentuk *stereo-headphones* didalam sitoplasma yang intinya mengandung kromatin. Parasit malaria tumbuh dengan mengonsumsi hemoglobin. Bentuk eritrosit yang mengandung parasit menjadi lebih elastis dan berbentuk lonjong. Setelah 36 jam menginvasi eritrosit, parasit berubah menjadi skizon. Setiap skizon yang pecah akan mengeluarkan 6-36 merozoit yang siap menginfeksi eritrosit lain. Siklus aseksual *P.falciparum*, *P.vivax*, dan *P.ovale* adalah 48 jam dan *P.malariae* adalah 72 jam. Dengan kata lain, proses menjadi trofozoit – skizon – merozoit. Setelah dua sampai tiga generasi merozoit terbentuk, sebagian berubah menjadi bentuk seksual, gamet jantan dan gamet betina.

b. Fase seksual

Jika nyamuk anopheles betina mengisap darah manusia yang mengandung parasit malaria, parasit bentuk seksual masuk ke dalam perut nyamuk. Bentuk ini mengalami pematangan menjadi mikrogametosit dan makrogametosit, yang kemudian terjadi pembuahan membentuk *zygote* (*ookinet*). Selanjutnya, *ookinet* menembus dinding lambung nyamuk dan menjadi *ookista*. Jika *ookista* pecah, ribuan sporozoit dilepaskan dan bermigrasi mencapai kelenjar air liur nyamuk. Pada saat itu sporozoit siap menginfeksi jika nyamuk menggigit manusia.

2.2. Faktor Risiko

Secara umum, setiap orang dapat terinfeksi malaria, tetapi ada juga orang yang memiliki kekebalan terhadap parasit malaria, baik yang bersifat bawaan/alamiah maupun didapat.

Orang yang paling berisiko terinfeksi malaria adalah anak balita, wanita hamil serta penduduk non-imun yang mengunjungi daerah endemis malaria, seperti para pengunjung, transmigran dan wisatawan.

Perpindahan penduduk dari dan ke daerah endemis malaria hingga kini masih menimbulkan masalah. Sejak dulu telah diketahui bahwa wabah penyakit ini

sering terjadi di daerah-daerah pemukiman baru, seperti daerah perkebunan dan transmigrasi. Hal ini terjadi karena pekerja yang datang dari daerah lain belum mempunyai kekebalan sehingga rentan terinfeksi.

Keadaan lingkungan berpengaruh besar terhadap ada tidaknya malaria di suatu daerah. Adanya danau air payau, genangan air di hutan, persawahan, pembukaan hutan, tambak ikan, dan pertambangan di suatu daerah akan meningkatkan kemungkinan timbulnya penyakit malaria, karena tempat-tempat tersebut merupakan tempat perindukan nyamuk malaria.

Suhu dan curah hujan juga berperan penting dalam penularan penyakit malaria. Biasanya, penularan malaria lebih tinggi pada musim hujan dibandingkan kemarau. Air hujan yang menimbulkan genangan air, merupakan tempat yang ideal untuk perindukan nyamuk malaria. Dengan bertambahnya tempat perindukan, populasi nyamuk malaria juga bertambah sehingga bertambah pula jumlah penularannya.

Selain penularan secara alamiah melalui gigitan nyamuk anopheles yang mengandung parasit malaria, penularan juga bisa terjadi secara non alamiah dengan cara :

- Malaria bawaan (kongenital)

Penularan malaria pada bayi baru lahir dari ibu penderita malaria. Terjadi karena adanya kelainan pada sawar plasenta sehingga memungkinkan terjadinya infeksi dari ibu kepada janinnya. Penularan juga dapat terjadi melalui tali pusat.

- Penularan mekanik (*transfusion malaria*)

Transfusion malaria adalah infeksi malaria yang ditularkan melalui transfusi darah dari donor yang terinfeksi malaria, pemakaian jarum suntik secara bersama-sama, atau melalui transplantasi organ. Parasit malaria dapat hidup selama tujuh hari dalam darah donor. Biasanya, masa inkubasi *transfusion malaria* lebih singkat dibandingkan infeksi malaria secara alamiah.

2.3. Manifestasi Klinis

Gejala-gejala penyakit malaria dipengaruhi oleh daya tahan tubuh penderita, jenis plasmodium malaria, serta jumlah parasit yang menginfeksi.

Waktu terjadinya infeksi pertama kali sampai timbulnya gejala penyakit disebut masa inkubasi, sedangkan waktu antara terjadinya infeksi sampai ditemukannya parasit malaria di dalam darah disebut periode prapaten. Masa inkubasi maupun periode prapaten ditentukan oleh jenis plasmodiumnya. Berikut tabel periode prapaten dan masa inkubasi plasmodium.

Tabel 2. Periode Prapaten dan Masa Inkubasi Plasmodium

Jenis plasmodium	Periode Prapaten	Masa Inkubasi
1. <i>P. Vivax</i>	12,2 hari	12 – 17 hari
2. <i>P. Falciparum</i>	11 hari	9 – 14 hari
3. <i>P. Malariae</i>	32,7 hari	18 – 40 hari
4. <i>P. Ovale</i>	12 hari	16 – 18 hari

2.3.1. Gejala Umum

Umumnya manifestasi klinis yang disebabkan *P.falciparum* lebih berat dan lebih akut dibandingkan dengan jenis plasmodium yang lain, sedangkan gejala yang disebabkan oleh *P.malariae* dan *P.ovale* adalah yang paling ringan. Gambaran khas dari penyakit malaria ialah adanya demam yang periodik, pembesaran limpa (*splenomegali*), dan anemia (turunnya kadar hemoglobin dalam darah).

1. Demam

Sebelum timbul demam biasanya penderita malaria akan mengeluh lesu, sakit kepala, nyeri tulang dan otot, kurang nafsu makan, rasa tidak enak di bagian perut, diare ringan, dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Umumnya keluhan seperti ini timbul pada malaria yang disebabkan *P.vivax* dan *P.ovale*, sedangkan pada malaria karena *P.falciparum* dan *P.malariae*, keluhan-keluhan tersebut tidak jelas.

Demam pada malaria bersifat periodik dan berbeda waktunya, tergantung dari plasmodium penyebabnya. *P.vivax* menyebabkan malaria tertiana yang timbul teratur tiap tiga hari. *P.malariae* menyebabkan malaria quartana yang timbul teratur tiap empat hari

dan *P.falciparum* menyebabkan malaria tropika dengan demam yang timbul secara tidak teratur tiap 24 – 48 jam.

Serangan demam yang khas pada malaria terdiri dari tiga stadium, yaitu :

a. Stadium menggigil

Dimulai dengan perasaan kedinginan hingga menggigil. Penderita sering membungkus badannya dengan selimut atau sarung. Pada saat menggigil seluruh tubuhnya bergetar, denyut nadi cepat tetapi lemah, bibir dan jari-jari tangan biru, serta kulit pucat. Pada anak-anak sering disertai kejang-kejang. Stadium ini berlangsung 15 menit – 1 jam dan dengan meningkatnya suhu badan.

b. Stadium puncak demam

Penderita berubah menjadi panas tinggi. Wajah memerah, kulit kering dan terasa panas seperti terbakar, frekuensi napas meningkat, nadi penuh dan berdenyut keras, sakit kepala semakin hebat, muntah-muntah, kesadaran menurun, sampai timbul kejang (pada anak-anak). Suhu badan bisa mencapai 41°C. Stadium ini berlangsung selama 2 jam atau lebih diikuti dengan keadaan berkeringat.

c. Stadium berkeringat

Seluruh tubuhnya berkeringat banyak, sehingga tempat tidurnya basah. Suhu badan turun dengan cepat, penderita merasa sangat lelah, dan sering tertidur. Setelah bangun dari tidur, penderita akan merasa sehat dan dapat melakukan tugas seperti biasa. Padahal, sebenarnya penyakit ini masih bersarang dalam tubuhnya. Stadium ini berlangsung 2-4 jam.

Catatan : Serangan demam yang khas ini sering dimulai pada siang hari dan berlangsung selama 8 – 12 jam. Lamanya serangan demam berbeda untuk tiap spesies malaria.

2. Pembesaran limpa

Pembesaran limpa merupakan gejala khas pada malaria kronis. Limpa menjadi bengkak dan terasa nyeri. Pembengkakan tersebut

diakibatkan oleh adanya penyumbatan sel-sel darah merah yang mengandung parasit malaria. Lama-lama konsistensi limpa menjadi keras karena bertambahnya jaringan ikat. Dengan pengobatan yang baik, limpa dapat berangsur normal kembali.

3. Anemia

Anemia atau penurunan kadar hemoglobin darah sampai di bawah normal disebabkan penghancuran sel darah merah yang berlebihan oleh parasit malaria. Selain itu, anemia timbul akibat gangguan pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Gejala anemia berupa badan lemas, pusing, pucat, penglihatan kabur, jantung berdebar-debar, dan kurang nafsu makan.

2.3.2 Malaria Berat

Malaria berat adalah penyakit malaria akibat infeksi *P.falciparum* yang disertai gangguan berbagai sistem/organ tubuh. Kriteria diagnosis malaria berat yang ditetapkan WHO, yaitu adanya satu atau lebih komplikasi, seperti malaria serebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, hipoglikemia (kadar gula <40 mg%), syok, pendarahan spontan dari hidung, gusi, dan saluran cerna, kejang berulang, asidemia dan asidosis (penurunan pH darah karena gangguan asam-basa di dalam tubuh), serta hemoglobinuria makroskopik (adanya darah dalam urine).

Infeksi malaria *falciparum* pada ibu hamil dapat menyebabkan anemia pada ibu dan janinnya, dan bayi yang dilahirkannya akan mempunyai berat badan rendah. Tentu hal ini dapat meningkatkan angka kematian ibu dan bayi. Komplikasi infeksi malaria pada kehamilan dapat berupa abortus, bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR), anemia, edema paru oleh karena penimbunan cairan di jaringan paru-paru, gangguan fungsi ginjal, dan malaria kongenital. Oleh karena itu, pemberian obat pencegah malaria pada ibu hamil yang tinggal di daerah endemis malaria sangat penting.

Meskipun hanya 1-2% penderita malaria *falciparum* yang mengalami malaria berat, tetapi sering menimbulkan kematian. Sekurang-kurangnya 2 juta orang setiap tahun di seluruh dunia meninggal terutama oleh malaria serebral.

Berikut ini beberapa komplikasi malaria berat.

1. Malaria serebral

Malaria serebral adalah malaria *falciparum* yang mengenai otak, yang disertai kejang-kejang dan koma tanpa penyebab lain dari koma. Malaria serebral merupakan komplikasi yang paling sering menimbulkan kematian. Diduga penyebabnya adalah sumbatan kapiler pembuluh darah otak oleh sel darah merah yang mengandung parasit malaria sehingga otak kekurangan oksigen (anoksia otak).

Gejala dapat timbul secara lambat atau mendadak. Biasanya didahului oleh sakit kepala dan rasa mengantuk, disusul dengan gangguan kesadaran, kelainan saraf, dan kejang-kejang. Penurunan tingkat kesadaran bisa berupa gangguan ringan (seperti apatis, somnolen, delirium, dan perubahan tingkah laku) sampai berat (keadaan koma). Biasanya, koma pada anak berlangsung satu hari, sedangkan pada orang dewasa bisa 2-3 hari.

2. Gagal ginjal akut

Pada malaria *falciparum* yang berat, kelainan fungsi ginjal sering terjadi terutama pada penderita dewasa, jarang pada anak-anak. Angka kematian pada malaria berat dengan gangguan fungsi ginjal dapat mencapai 45%, dibandingkan tanpa kelainan fungsi ginjal yang hanya 10%. Diduga gangguan pada ginjal diakibatkan oleh sumbatan pada kapiler darah ginjal oleh parasit malaria sehingga menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. Akibatnya, terjadi penurunan filtrasi pada glomerulus ginjal. Komplikasi gagal ginjal akut dapat menimbulkan asidosis metabolik, hiperurisemia (peningkatan kadar asam urat dalam darah), gagal jantung kongestif, aritmia jantung (gangguan irama jantung), dan perikarditis (peradangan pada perikardium jantung).

3. Demam kencing hitam (*black water fever*)

Black water fever adalah sindroma dengan gejala serangan akut, berupa demam, menggigil, penurunan tekanan darah, hemolisis (penghancuran sel darah merah) intravaskuler, hemoglobinuria (adanya darah dalam urine), dan gagal ginjal. Namun, parasit malaria yang dijumpai dalam darah hanya sedikit.

Penderita adalah orang yang tidak kebal malaria, yang terinfeksi *P.falciparum* secara berulang-ulang, dan pernah mendapat pengobatan dengan kina secara tidak teratur. Biasanya, penderita mengeluh nyeri pinggang, muntah, diare, gangguan berkemih, dan kencing yang berwarna hitam. Mekanisme timbulnya *black water fever* sampai saat ini masih belum jelas, mungkin disebabkan oleh sumbatan dan gangguan mikrosirkulasi di ginjal.

4. Anemia berat

Anemia berat timbul akibat penghancuran sel darah merah yang cepat dan hebat. Anemia berat lebih sering dijumpai pada penderita anak-anak. Pada 30% kasus malaria dengan anemia diperlukan transfusi darah. Anemia berat sering memberikan gejala serebral, seperti tampak bingung, kesadaran menurun sampai koma, serta gejala-gejala gangguan jantung-paru. Diagnosis anemia ditentukan dengan pemeriksaan kadar hemoglobin dalam darah. Anemia paling berat adalah yang disebabkan oleh *P.falciparum*.

5. Gangguan fungsi hati

Pada gangguan fungsi hati akibat infeksi malaria falciparum, timbul ikterus (kuning pada kulit, selaput lendir, mata dan mukosa) akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah. Jika gangguan fungsi hati disertai gangguan organ vital lain seperti gagal ginjal akut, maka prognosinya lebih buruk. Gangguan fungsi hati dapat menyebabkan hipoglikemia, asidosis metabolik, dan gangguan metabolisme obat di dalam tubuh.

6. Komplikasi lain

Malaria berat juga dapat menimbulkan komplikasi lainnya, seperti edema paru, pendarahan spontan, hiperpireksia (suhu tubuh di atas 41°C), dan sepsis (timbulnya reaksi inflamasi yang mengenai seluruh tubuh akibat adanya infeksi).

2.4 Diagnosis

Malaria harus dikenali dengan tepat agar penderita mendapat perawatan yang tepat dan mencegah penyebaran infeksi di masyarakat.

Malaria dapat dicurigai berdasarkan gejala-gejala dan tanda-tanda fisik yang ditemukan pada saat pemeriksaan. Diagnosis pada penyakit malaria dapat dilakukan seperti mendiagnosis penyakit lain yaitu berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis malaria harus ditegakkan dengan pemeriksaan sediaan darah secara mikroskopik atau dengan *Rapid Diagnostic Test (RDT)* disebut juga tes diagnostik cepat.

Diagnosis malaria dapat sulit dilakukan, bila :

- Malaria bukan merupakan penyakit endemik (seperti di AS). Petugas kesehatan tidak familiar dengan penyakit ini. Petugas kesehatan yang memeriksa dapat lupa untuk mempertimbangkan adanya penyakit tersebut dan tidak meminta dilakukan tes diagnostik. Petugas laboratorium dapat kurang berpengalaman terhadap malaria dan gagal mendeteksi parasit saat meneliti sampel darah dalam mikroskop.
- Di beberapa area penyebaran malaria cukup besar, sehingga sebagian besar populasi terinfeksi tetapi penderita tidak sampai sakit. Beberapa pembawa (*carier*) mempunyai cukup imunitas untuk melindungi dari sakit malaria, tetapi tidak dari infeksi malaria.
- Pada banyak daerah endemik malaria, kurangnya sumber daya merupakan hambatan besar untuk menentukan diagnosis. Petugas kesehatan kurang terlatih, kurang cukup perlengkapan dan kurang mendapat imbalan. Mereka juga harus membagi perhatian untuk malaria dan penyakit lain seperti pneumonia, diare, TB dan HIV/AIDS.

2.4.1 Anamnesis

Pada anamnesis sangat penting diperhatikan yaitu:

- Keluhan utama demam, menggigil, berkeringat dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot dan pegal-pegal.
- Riwayat berkunjung dan bermalam 1-4 minggu yang lalu ke daerah endemik malaria.
- Riwayat tinggal di daerah endemik malaria
- Riwayat sakit malaria
- Riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir
- Riwayat mendapat transfusi darah

2.4.2 Diagnosis Klinik

Diagnosis klinik didasarkan dari gejala pasien dan pemeriksaan fisik. Gejala awal malaria seperti demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, sakit otot, mual dan muntah tidak spesifik dan ditemukan juga pada penyakit lain seperti flu dan infeksi virus lain. Pemeriksaan fisik juga sering tidak spesifik misalnya peningkatan suhu tubuh, berkeringat, dan merasa lelah.

Pemeriksaan fisik, ini dapat dilakukan untuk:

- a. Malaria tanpa Komplikasi
 - Demam dengan pengukuran dengan thermometer suhu menunjukkan $> 37,5^{\circ} \text{C}$
 - Konjunctiva atau telapak tangan pucat
 - Pembesaran limpha (Splénomegali)
 - Pembesaran hati (Hepatomegali)

- b. Malaria dengan Komplikasi
 - Gangguan kesadaran
 - Keadaan umum yang lemah (tidak bisa duduk maupun berdiri)
 - Kejang-kejang
 - Panas sangat tinggi
 - Mata atau tubuh kuning

Pada malaria berat seperti yang disebabkan oleh *P.falciparum*, tanda-tanda klinik (kebingungan, koma, tanda-tanda fokal neurologis, anemia berat, sulit bernapas) lebih jelas dan meningkatkan index kecurigaan terhadap malaria. Umumnya pada kebanyakan kasus tanda-tanda klinik awal malaria tidak khas dan perlu dikonfirmasi dengan tes laboratorium.

Perhatian:

- ***Penderita tersangka malaria berat harus segera dirujuk untuk mendapat kepastian diagnosis secara mikroskopik dan diperlukan penanganan lebih lanjut.***
- ***Untuk penderita yang tersangka malaria berat, bila pemeriksaan sediaan darah pertama negatif, perlu diperiksa ulang setiap 6 jam sampai tiga hari berturut-turut.***

- ***Bila hasil pemeriksaan sediaan darah tebal selama 3 hari berturut-turut tidak ditemukan parasit maka diagnosis malaria dihentikan.***

2.4.3. Pengobatan Dugaan Malaria

Di daerah endemik berat seperti Afrika, banyaknya infeksi yang terjadi dan kurangnya sumber daya seperti mikroskop dan petugas mikroskop terlatih menyebabkan petugas kesehatan menggunakan pengobatan empiris. Pasien yang mengalami demam dan tidak mempunyai sebab yang jelas akan diduga menderita malaria dan diobati menurut penyakit tersebut, hanya didasarkan perkiraan klinis, tanpa adanya konfirmasi laboratorium.

Praktek ini didasarkan oleh pertimbangan praktis dan dapat mengobati penyakit yang berpotensi fatal. Tetapi hal ini juga membuat banyak terjadinya diagnosis yang salah dan penggunaan obat antimalaria yang tidak perlu. Ini menyebabkan peningkatan risiko adanya parasit yang resisten obat.

2.4.4. Diagnosis Mikroskopik

Parasit malaria dapat diidentifikasi dengan menggunakan mikroskop dari setetes darah pasien yang disebar rata di atas gelas obyek. Sebelumnya spesimen diberi pewarnaan Giemsa agar parasit terlihat. Teknik ini merupakan standar untuk konfirmasi laboratorium malaria. Tetapi, hal ini tergantung kualitas reagen, mikroskop dan kemampuan petugas laboratorium.

Gambar 2: sebaran darah yang ditetesi Giemsa, memperlihatkan sebuah sel darah putih (di sebelah kiri) dan beberapa sel darah merah, dua diantaranya terinfeksi oleh *P.falciparum* (di sebelah kanan).



Pemeriksaan dengan mikroskop

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di Puskesmas/RS/lapangan.

Yang diperhatikan adalah ;

- Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif)
- Species dan stadium plasmodium
- Kepadatan parasit

Pemeriksaan dengan Rapid Diagnostic Test (Tes Diagnostik Cepat)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda *imunokromatografi*, dalam bentuk dipstik. Tes ini sangat berguna pada unit gawat darurat, pada saat terjadi KLB dan di daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas laboratorium serta untuk survei terbatas. Penyimpanan RDT sebaiknya di lemari es, tidak disimpan di dalam Freezer.

BAB III

TATALAKSANA PENGOBATAN

Pengobatan malaria adalah pengobatan radikal yaitu membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh. Tujuan pengobatan radikal adalah untuk mendapatkan kesembuhan secara klinik dan parasitologik serta memutus rantai penularan.

3.1. Pengobatan

Ada beberapa obat anti malaria kombinasi yang digunakan di dunia

1. Artesunat - Amodiaquine

Setiap kemasan Artesunate + Amodiaquin terdiri dari 2 blister, yaitu blister amodiaquin terdiri dari 12 tablet @ 200 mg dan 153 mg amodiaquin basa dan blister artesunat terdiri dari 12 tablet @ 50 mg. Obat kombinasi diberikan per oral selama tiga hari dengan dosis tunggal harian, sebagai berikut:

- Amodiaquin basa 10 mg/kg bb
- Artesunat 4 mg/kg bb.

2. Dihydroartemisinin + Piperaquin

Fixed Dose Combination (FDC) 1 tablet mengandung 40 mg dihydroartemisinin dan 320 mg piperaquin. Obat ini diberikan per-oral selama tiga hari dengan dosis tunggal harian sebagai berikut:

- Dihydroartemisinin dosis 2-4 mg/kgBB
- Piperaquin dosis 16-32 mg/kgBB

3. Artemether + Lumefantrin

1 tablet mengandung 20 mg artemether ditambah 120 mg lumefantrine. Merupakan obat *Fixed Dose Combination*. Obat ini diberikan peroral selama tiga hari dengan cara 2 x 4 tablet per hari.

4. Artesunat-Meflokuin (digunakan di daerah Mekhong), Obat ini terdiri dari 50 mg artesunate dan 250 mg basa Meflokuin.

5. Artesunat-Sulfadoxin Pirimetamin (SP), Obat artesunat 50 mg, Sulfadoxin Pirimetamin (SP) dengan dosis Sulfadoxin 25 mg/kgBB dan Pirimetamin dosis 1,25 mg/BB.

6. **Artemisinin-Naphtoquin** (masih dalam penelitian), obat ini mengandung 250 mg artemisinin dan 100 mg Naphtoquin dengan cara minum obat sekali minum sebanyak 4 tablet.

Di Indonesia saat ini terdapat 2 regimen ACT yang digunakan oleh program malaria:

1. Artesunate – Amodiaquin
2. Dihydroartemisinin – Piperaquin

3.1.1. Pengobatan malaria tanpa komplikasi

3.1.1.1. Malaria falciparum.

a. Pengobatan lini pertama

Saat ini Pada Program Malaria untuk pengobatan lini pertama Malaria falsiparum digunakan obat *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) yaitu:

Artesunat + Amodiakuin + Primakuin

atau

Dihydroartemisinin + Piperakuin + Primakuin

Obat program yang tersedia saat ini adalah sediaan *artesunate* – *amodiaquin* dan *dihydroartemisinin* – *piperaquin*. Setiap kemasan *artesunate* – *amodiaquin* terdiri dari 2 blister, yaitu blister amodiakuin 200 mg (setara amodiakuin basa 153 mg) 12 tablet dan blister artesunat 50 mg 12 tablet. Obat diberikan selama 3 hari dengan dosis tunggal harian amodiakuin basa 10 mg/kg BB dan artesunat 4 mg/kg BB, primakuin 0,75 mg/kg BB.

Tabel 3. Pengobatan lini pertama malaria falciparum dengan artesunat-amodiakuin-primakuin berdasarkan umur.

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-1 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	¾	1 1/2	2	2-3
2	Artesunat	¼	½	1	2	3	4

	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
3	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4

Dosis menurut Berat Badan Amodiakuin basa 10 mg/kg BB

Artesunat 4 mg/kg BB

Primakuin 0,75 mg/kg BB

Perhatian: Artesunat + Amodiakuin + Primakuin, untuk Anak umur kurang dari satu tahun dan ibu hamil serta penderita defisiensi G6PD tidak boleh menerima primakuin.

Obat program untuk dihydroartemisinin - piperakuin adalah Fixed Dose combination (FDC) setiap kemasan terdapat 8 tablet, setiap tablet mengandung dihydroartemisinin 40 mg dan piperakuin 320 mg. Dosis obat Dihydroartemisinin 2-4 mg/kg BB, piperakuin 16-32 mg/kgBB, dan primakuin 0,75 mg/kg BB. Sebaiknya dosis ditentukan berdasarkan berat badan. Regimen dosis untuk anak berdasarkan umur dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini.

Tabel 4. Pengobatan lini pertama malaria falciparum dengan dihydroartemisinin – piperakuin- primakuin berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-1 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Dihydroartemisinin – Piperakuin	¼	½	1	1,5	2	3-4
	Primakuin	-	-	¾	1,5	2	2-3
2 - 3	Dihydroartemisinin – Piperakuin	¼	½	1	1,5	2	3-4

Anak dengan berat badan dibawah 10 kg diberikan sesuai dengan dosis dengan melarutkan 1 tablet dengan 5 ml air minum atau sirup.

b. Pengobatan lini kedua

Bila pengobatan lini pertama tidak efektif, gejala klinis tidak memburuk tapi parasit aseksual tidak berkurang (persisten) atau timbul kembali (rekrudesensi) maka diberikan pengobatan **lini kedua** malaria falsiparum.

Obat lini kedua adalah kombinasi Kina + Doksisisiklin /Tetrasiklin + Primakuin.

Kina diberikan per oral, 3 kali sehari dengan dosis 10 mg/kg BB/hari selama 7 hari. Dosis maksimal kina adalah 9 tablet untuk dewasa. Kina yang beredar di Indonesia adalah tablet yang mengandung 200 mg kina fosfat atau sulfat.

Doksisisiklin yang beredar di Indonesia adalah kapsul atau tablet yang mengandung 50 mg dan 100 mg Doksisisiklin HCl. Doksisisiklin diberikan 2 kali sehari selama 7 hari, dengan dosis orang dewasa adalah 4 mg/kg BB/hari. Sedangkan untuk anak usia 8-14 tahun adalah 2 mg/kg BB/hari. Bila tidak ada doksisisiklin dapat digunakan tetrasiklin. Tetrasiklin diberikan 4 kali sehari selama 7 hari dengan dosis 4-5 mg/kg BB.

Primakuin diberikan seperti pada lini pertama. Dosis maksimal primakuin 3 tablet untuk penderita dewasa. Pengobatan lini kedua untuk anak berdasarkan umur dapat dilihat pada table 5 dan 6 dibawah ini.

Tabel 5. Pengobatan lini kedua malaria falsiparum kombinasi kina – doksisisiklin berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Kina	*	3x ½	3x1	3x1.5	3x (2-3)
	Doksisisiklin	-	-	-	2x1 **	2x1 ***
	Primakuin	-	¾	1,5	2	2-3
2-7	Kina	*	3x1/2	3x1	3x1.5	3x (2-3)
	Doksisisiklin	-	-	-	2x1 **	2x1 ***

* Dosis di berikan dalam kg/BB

** 2x 50 mg doksisisiklin

*** 2 x 100 mg doksisisiklin

Tabel 6 . Pengobatan lini kedua malaria falsiparum kombinasi kina – tetrasiklin berdasarkan umur.

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Kina	*	3x ½	3x1	3x1.5	3x (2-3)

	Tetrasiklin	-	-	-	*	4x1 **
	Primakuin	-	$\frac{3}{4}$	1,5	2	2-3
2-7	Kina	*	3x1/2	3x1	3x1.5	3x (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*	4x1 **

* Dosis di berikan dalam kg/BB

** 4 x 250 mg tetrasiklin

Perhatian: Baik doksisiklin maupun Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak dibawah 8 tahun dan ibu hamil.

3.1.1.2. Pengobatan malaria vivaks dan malaria ovale.

a. Pengobatan lini pertama

Dapat menggunakan klorokuin maupun ACT. Daerah yang telah mempunyai/tersedia ACT yang cukup dan telah ada data resistensi klorokuin terhadap malaria vivaks dapat menggunakan ACT. Dosis obat sama dengan dosis untuk malaria falsiparum, hanya berbeda pada pemberian primakuin. Primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kg BB bersama dengan klorokuin. Klorokuin diberikan 1 kali sehari selama 3 hari dengan dosis 25 mg baso/kg BB/hari.

Apabila pemberian obat tidak memungkinkan dengan perhitungan berat badan, maka pemberian obat dapat diberikan berdasarkan umur seperti dapat dilihat pada tabel 7 dibawah ini.

Tabel 7. Pengobatan malaria vivaks dan ovale

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 bulan	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
2	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
3	Klorokuin	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$1 \frac{1}{2}$	2
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
4-14	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1

Catatan: Pemakaian Klorokuin tidak dianjurkan untuk daerah yang sudah resisten, Sebaiknya menggunakan Artesunat + Amodiaquin

Untuk daerah yang telah resisten klorokuin terhadap P vivaks, pada penderita dapat diberikan obat ACT dengan dosis yang sama dengan dosis obat untuk malaria falsiparum (lihat tabel 3 dan 4) dengan pemberian primakuin selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kg BB/hari.

Pengobatan dinyatakan efektif bila sampai dengan hari ke 28 setelah pemberian obat, pasien dinyatakan sembuh secara klinis sejak hari ke 4 dan tidak ditemukan parasit stadium aseksual sejak hari ke 7.

Pengobatan dinyatakan tidak efektif bila sampai dengan hari ke 28 setelah pemberian obat terjadi

- Gejala klinis memburuk dan parasit aseksual positif , atau
- Gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang (persisten) atau timbul kembali setelah hari ke 14 (kemungkinan resisten)
- Gejala klinis membaik tetapi parasit aseksual timbul kembali antara hari 15 sampai hari ke 28 (kemungkinan resisten, relaps atau infeksi baru)

b. Pengobatan lini kedua untuk malaria vivaks

Pengobatan lini kedua, kina + primakuin, ditujukan untuk pengobatan malaria vivaks yang resisten terhadap klorokuin. Kina diberikan per oral, 3 kali sehari dengan dosis 10 mg/kg BB/hari selama 7 hari. Primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kg BB/hari. Pemberian kina pada anak usia dibawah 1 tahun harus dihitung berdasarkan berat badan. Pengobatan lini kedua berdasarkan umur dapat dilihat pada tabel 8 dibawah ini.

Tabel 8. Pengobatan lini kedua malaria vivaks berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1 - 7	Kina	¼	½	1	2	3-4
1-14	Primakuin	-	1/4	1/2	½	1

* dosis diberikan dalam kg/BB

c. Pengobatan malaria vivaks yang relaps

Pengobatan kasus malaria vivaks yang relaps (kambuh), sama dengan regimen sebelumnya hanya dosis primakuin ditingkatkan. Primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,5 mg /kg BB/hari.

Khusus untuk penderita defisiensi enzim G6PD yang dapat diketahui melalui anamnesis ada keluhan atau riwayat urin coklat kehitaman setelah minum obat (golongan sulfa, primakuin, kina, klorokuin atau obat lain), maka pengobatan diberikan secara mingguan. Klorokuin diberikan 1 kali perminggu selama 8-12 minggu, dengan dosis 10 mg basa/kg BB/kali pemberian. Primakuin diberikan bersamaan dengan klorokuin dengan dosis 0,75 mg/kg BB/kali pemberian. Pemberian berdasarkan umur dapat dilihat pada tabel 9 dibawah ini.

Tabel 9. Pengobatan malaria vivaks penderita defisiensi G6PD berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-11 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
8 -12	Klorokuin	¼	½	1	2	3	3-4
1-14	Primakuin	-	-	¾	1 ½	2 ¼	9

3.1.1.3. Pengobatan malaria malariae

Pengobatan malaria malariae cukup dengan klorokuin 1 kali per hari selama 3 hari, dengan total dosis 25 mg/kgBB. Pengobatan berdasarkan umur dapat dilihat pada tabel 10 dibawah ini.

Tabel 10. Pengobatan malaria malariae berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-11 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1-2	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
3	Klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2

3.1.1.4. Pengobatan malaria campuran

Pengobatan malaria Vivaks + falsiparum, lini pertama dilakukan dengan pemberian:

- a. Pemberian *Artesunat + Amodiakuin + Primakuin*, menurut Berat Badan

Amodiakuin basa = 10 mg/kg BB

Artesunat = 4 mg/kg BB

Primakuin hari I = 0,75 mg/kg BB

Primakuin hari I-XIV = 0,25 mg/kg BB

Sebaiknya pemberian *Artesunat + Amodiakuin + Primakuin*, adalah menurut Berat Badan

Tabel 11. Pengobatan malaria campuran Malaria vivaks dan falsiparum berdasarkan umur dengan Artesunat + Amodiakuin + Primakuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-11 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiakuin	1/4	1/2	1	2	3	4
	Primakuin	*	*	3/4	1 1/2	2	2-3
2-3	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiakuin	1/4	1/2	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1
4-14	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1

* dosis diberikan dalam kg/BB

- b. Pemberian *Dihydroartemisinin + Piperakuin (DHP)+ Primakuin* menurut Berat Badan sebagai berikut:

Dihidroartemisinin = 2-4 mg/kg BB

Piperakuin = 16-32 mg/Kg BB

Primakuin I = 0,75 mg/kg BB

Primakuin I -XIV = 0,25 mg/kg BB

Sebaiknya pemberian *Dihidroartemisinin + Piperakuin (DHP)+ Primakuin* adalah menurut Berat Badan

Tabel 12. Pengobatan malaria campuran Malaria vivaks dan falsiparum dengan Dihidroartemisinin + Piperakuin (DHP) + Primakuin berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-11 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	DHP	1/4	½	1	1 1/2	2	3-4
	Primakuin	-	-	¾	1 ½	2	2-3
2-3	DHP	1/4	½	1	1 1/2	2	3-4
	Primakuin	-	-	¼	½	¾	1
4-14	Primakuin	-	-	¼	½	¾	1

3.1.1.5. Pengobatan malaria falsiparum tanpa ketersediaan obat artesunat –amodiakuin.

Bila tidak tersedia artesunat –amodiakuin, sementara tersedia sarana diagnostik malaria, pada malaria falsiparum dapat diberikan Sulfadoksin-pirimetamin(SP) untuk membunuh parasit stadium aseksual. Obat diberikan dengan dosis tunggal sulfadoksin 25 mg/kg BB, atau berdasarkan dosis pirimetamin 1,25 mg/kg BB. Primakuin juga diberikan untuk membunuh parasit stadium seksual dengan dosis tunggal 0,75 mg/kgBB. Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan golongan umur penderita , lihat tabel 13 dibawah ini.

Tabel 13. Pengobatan malaria falsiparum dengan Sulfadoksin-pirimetamin(SP) + primakuin berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		<1 tahun	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	SP	-	¾	1 ½	2	3
	Primakuin	-	¾	1 ½	2	2-3

Bila pasien alergi dengan SP/obat lain atau pengobatan gagal (gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang atau timbul kembali), penderita diberi kina + doksisiklin/tetrasiklin + primakuin. Pemberian obat berdasarkan umur dapat dilihat pada tabel 14 dan 15.

Tabel 14. Pengobatan malaria falsiparum dengan kombinasi kina-doksisiklin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Kina	*	3x ½	3x1	3x1 ½	3 x (2-3)
	Doksisiklin	-	-	-	2 x1**	2 x 1***
	Primakuin	-	¾	1 ½	2	2-3
2-7	Kina	*	3 x1/2	3x1	3x1 ½	3 x (2-3)
	Doksisiklin	-	-	-	2 x1**	2 x 1***

* Dosis diberikan berdasarkan berat badan

** 2 x 50 mg doksisiklin

***2 x 100 mg doksisiklin

Tabel 15. Pengobatan malaria falsiparum dengan kombinasi kina-tetrasiklin berdasarkan umur

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Kina	*	3x ½	3x1	3x1 ½	3 x (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*	4x 1**
	Primakuin	-	¾	1 ½	2	2-3
2-7	Kina	*	3 x1/2	3x1	3x1 ½	3 x (2-3)
	Doksisiklin	-	-	-	*	4 x 1**

* Dosis diberikan berdasarkan berat badan

** 4 x 250 mg tetrasiklin

3.1.1.6 Pengobatan pada penderita yang diduga (suspek) malaria.

Di daerah yang sarana kesehatannya tidak mempunyai sarana diagnostik malaria, penderita yang diduga malaria dapat diobati sementara dengan regimen klorokuin dan primakuin. Pemberian klorokuin 1 kali sehari selama 3 hari dengan dosis total 25 mg/kg BB. Primakuin diberikan bersamaan dengan klorokuin pada hari pertama dengan dosis 0,75 mg/kg BB. Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan umur seperti terlihat pada tabel 16

Tabel 16. Pengobatan terhadap penderita yang diduga malaria

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-11 bulan	2-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	3/4	1 1/2	2	2-3
2	klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
3	klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2

3.1.2. Pengobatan malaria dengan komplikasi

Pengobatan malaria dengan komplikasi/berat pada prinsipnya meliputi:

- Tindakan umum
- Pengobatan simtomatik
- Pemberian antimalaria
- Penanganan komplikasi

3.1.2.1. Pilihan utama antimalaria adalah:

- Artesunat intravena atau intramuskuler

Artesunat parenteral direkomendasikan untuk digunakan di rumah sakit atau puskesmas perawatan. Sedangkan Artemeter parenteral direkomendasikan untuk digunakan di lapangan atau puskesmas tanpa fasilitas perawatan. **Artemeter parenteral tidak boleh diberikan pada penderita yang sedang hamil trimester I.**

Artesunat parenteral tersedia dalam vial berisi 60 mg serbuk kering asam artesunik dan pelarut dalam ampul yang berisi 0,6 ml natrium bikarbonat. Larutan injeksi artesunat dibuat dengan melarutkan serbuk kering dalam pelarut dan tambahkan larutan dextrose sebanyak 3-5 ml.

Artesunat diberikan dengan loading dose secara bolus 2,4 mg/kg BB intravena selama 2 menit, dan diulang setelah 12 jam dengan dosis sama. Selanjutnya artesunat diberikan 2,4 mg/kg BB intravena satu kali sehari sampai penderita mampu minum obat. Larutan artesunat juga dapat diberikan secara i.m. dengan dosis yang sama. Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan regimen artesunat + amodiakuin + primakuin (lihat lini I pengobatan malaria falsiparum)

b. Artemeter intramuskuler

Artemeter intramuskuler tersedia dalam ampul berisi 80 mg artemeter dalam larutan minyak. Berikan artemeter dalam loading dose 3,2 mg/kg BB i.m. Selanjutnya artemeter diberikan 1,6 mg/kg BB i.m. satu kali sehari sampai penderita mampu minum obat. Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan regimen artesunat + amodiakuin + primakuin (lihat lini I pengobatan malaria falsiparum)

3.1.2.2. Pilihan alternatif obat malaria berat adalah Kina dihidroklorida parenteral.

Pada lokasi yang tidak mempunyai obat pilihan pertama (derivate artemisinin parenteral), dan pada ibu hamil trimester I, dapat diberikan kina per infuse.

Obat diberikan dengan loading dose 20 mg/kg BB yang dilarutkan dalam 500 ml larutan dekstrose 5% atau NaCl 0,9%, diberikan selama 4 jam. Selanjutnya selama 4 jam berikutnya hanya diberikan larutan dekstrose 5% atau NaCl 0,9%. Setelah itu berikan dosis *maintenance* 10 mg/kg BB dalam larutan dekstrose 5% atau NaCl 0,9% selama 4 jam. Selanjutnya selama 4 jam berikutnya hanya diberikan larutan dekstrose 5% atau NaCl 0,9%. Berikan dosis *maintenance* sampai penderita dapat minum kina per oral dengan dosis 10 mg/kg BB/kali, 3 kali sehari, dengan total dosis 7 hari dihitung sejak pemberian kina per infuse yang pertama.

Dosis anak kina; 10 mg/kg BB (bila umur < 2 bulan 6-8 mg/kg BB) diencerkan dalam 5-10 ml/kg BB larutan dekstrose 5% atau NaCl 0,9%,

diberikan selama 4 jam. Pemberian diulang setiap 8 jam sampai penderita sadar dan dapat minum obat.

Apabila tidak dimungkinkan pemberian kina per infuse, maka dapat diberikan kina dihidroklorida 10 mg/kg BB intramuskuler dengan menyuntikkan $\frac{1}{2}$ dosis pada masing-masing paha depan (kiri dan kanan), jangan diberikan pada bokong. Untuk pemakaian i.m., kina diencerkan untuk mendapatkan konsentrasi 60-100 mg/ml dengan 5-8 ml larutan NaCl 0,9% .

Catatan

- ***Kina tidak boleh diberikan secara intravena, karena membahayakan jantung dan dapat menimbulkan kematian.***
- ***Pada penderita gagal ginjal , loading dose tidak diberikan . Dosis maintenance kina diturunkan separuhnya.***
- ***Pada hari pertama pemberian kina per oral, berikan primakuin dengan dosis 0,75 mg/kg BB.***
- ***Dosis maksimum kina dewasa 2000 mg/hari.***

3.2. Obat Antimalaria

3.2.1. Klorokuin

Klorokuin adalah 4-aminokuinolin yang digunakan untuk mengobati dan mencegah malaria. *Plasmodium falciparum* yang resistensi terhadap klorokuin tersebar di seluruh dunia, membuat klorokuin tidak bermanfaat untuk plasmodium tersebut, tetapi klorokuin masih tetap efektif untuk mengobati infeksi *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*. Seperti 4-aminokuinolin lain, klorokuin tidak berkhasiat untuk pengobatan radikal.

Klorokuin merupakan skizontosida darah yang sangat efektif terhadap stadium eritrositik keempat spesies plasmodium yang masih sensitif terhadap klorokuin, tetapi klorokuin tidak berkhasiat terhadap sporozoit, hipnozoit atau gametosit.

Klorokuin berada dalam bentuk tidak bermuatan pada pH netral dan dengan demikian dengan mudah berdifusi ke dalam lisosom parasit. Pada pH lisosom yang asam, klorokuin berubah menjadi bentuk yang terprotonasi – bentuk impermeable terhadap membran dan terperangkap di dalam parasit. Pada konsentrasi tinggi, klorokuin menghambat sintesis protein, RNA dan DNA,

tetapi efek-efek ini rupanya tidak terlibat dalam aktivitas antimalarinya. Klorokuin bekerja dengan cara mendetoksifikasi haem parasit, mencegah pencernaan hemoglobin oleh parasit dan dengan demikian mengurangi suplai asam amino yang diperlukan untuk kehidupan parasit. Klorokuin juga menghambat polimerase haem - enzim yang mempolimerisasi haem bebas yang toksik menjadi hemozoin - pigmen malaria.

Plasmodium falciparum resisten klorokuin (PfCRT) dan multi obat (PfMDR) tersebar hampir di seluruh dunia. Resistensi terjadi akibat efluks obat dari vesikel parasit akibat meningkatnya ekspresi protein transporter yaitu P-glikoprotein yang berakibat berkurangnya konsentrasi obat di tempat kerjanya yaitu di vakuola makanan parasit. Resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin juga muncul di berbagai bagian di dunia.

Secara oral, klorokuin diabsorpsi sempurna, terdistribusi luas ke berbagai jaringan dan terkonsentrasi di eritrosit yang terparasitasi. Pada malaria falciparum parah, klorokuin kadang diberi secara intramuskular atau subkutan dalam dosis kecil atau melalui infus intravena secara lambat. Klorokuin dilepaskan secara lambat dari jaringan dan dimetabolisme di hati, diekskresi 70% dalam bentuk tidak berubah dan 30% dalam bentuk metabolit di urin. Eliminasi lambat, waktu paro 50 jam dan residunya dapat berada selama beberapa minggu atau bulan.

Efek Samping Dan Toksisitas

Jika diberikan sebagai kemoprofilaksis, efek samping klorokuin sedikit. Efek samping yang kadang-kadang muncul pada dosis besar ketika digunakan untuk pengobatan klinik malaria meliputi mual dan muntah, pusing dan penglihatan kabur, sakit kepala dan symptom urtikaria. Kadang-kadang pada dosis besar timbul retinopati. Injeksi intravena bolus klorokuin dapat menyebabkan hipotensi dan jika menggunakan dosis tinggi dapat terjadi disrithmia fatal. Klorokuin aman untuk wanita hamil.

Klorokuin mempunyai margin keamanan yang rendah dan sangat berbahaya jika overdosis. Klorokuin dosis besar digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis daripada untuk malaria, dengan demikian efek samping klorokuin lebih sering terjadi pada penderita arthritis. Secara umum klorokuin mudah ditolerir. Klorokuin mempunyai rasa yang tidak enak dan dapat menimbulkan pruritus yang dapat berakibat parah pada orang kulit hitam. Efek samping

yang kurang umum meliputi sakit kepala, berbagai erupsi kulit, dan gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, dan diare. Toksisitas terhadap susunan saraf pusat yang jarang terjadi meliputi konvulsi dan gangguan mental. Penggunaan kronik (>5 tahun terus menerus untuk profilaksis) dapat berakibat kerusakan mata seperti keratopati dan retinopati. Efek samping tidak umum lainnya meliputi myopati, berkurangnya pendengaran, fotosensitivitas dan rambut rontok. Gangguan darah seperti anemia aplastik sangat jarang terjadi. Overdosis akut sangat berbahaya dan kematian dapat terjadi dalam waktu beberapa jam. Penderita yang mengalami pusing dan merasa ngantuk disertai gangguan saluran cerna dan sakit kepala dapat secara tiba-tiba mengalami gangguan penglihatan, konvulsi, hipokalemia, hipotensi dan kardiak aritmia. Pada kondisi ini, tidak ada pengobatan khusus, walaupun pemberian kombinasi diazepam dan epinefrin bermanfaat.

Interaksi Obat

Dengan:

- halofantrin dan obat lain yang memperpanjang interval QT, secara teoritis dapat meningkatkan risiko aritmia.
- meflokuin, dapat meningkatkan risiko konvulsi,
- antasida, absorpsi klorokuin menurun
- simetidin, menurunkan metabolisme dan bersihan klorokuin
- metronidazol, meningkatkan risiko reaksi dystonik akut
- ampisilin dan prazikuantel, mengurangi ketersediaan hayati kedua obat tersebut
- thyroksin, menurunkan efek terapeutik thyroksin
- antagonistik terhadap efek antiepileptik karbamazepin dan natrium valproat
- siklosporin, meningkatkan konsentrasi plasma siklosporin.

3.2.2. Amodiaquin

Amodiaquin adalah 4-aminokuinolin basa dengan model kerja serupa dengan klorokuin. Amodiaquin efektif terhadap *P. falciparum* resisten klorokuin, sekalipun bereaksi silang dengan klorokuin.

Efek Samping Dan Toksisitas

Efek samping amodiaquin serupa dengan efek samping klorokuin. Pruritus akibat amodiaquin lebih sedikit daripada akibat klorokuin, tetapi risiko agranulositosis lebih tinggi, dan risiko hepatitis lebih rendah jika digunakan

untuk profilaksis. Dosis besar amodiakuin menyebabkan sinkope, spastisitas, konvulsi dan pergerakan-pergerakan tidak sadar.

Interaksi

Belum ada data.

Antifolat

Antifolat diklasifikasi atas antifolat 1 dan 2. Antifolat tipe 1 meliputi sulfonamida dan sulfon, menghambat sintesis folat dengan cara kompetisi dengan PABA, antifolat tipe 2 meliputi pyrimethamin dan proguanil, mencegah penggunaan folat dengan cara menghambat konversi dihidrofolat menjadi tetrafolat oleh dihydrofolat reduktase. Kombinasi antagonis folat (tipe 2) dengan penghambat sintesis folat (tipe 1) menyebabkan serangkaian blokade, yang bekerja pada jalur yang sama tetapi pada tahap berbeda, dan merupakan kombinasi yang sinergis.

Sulfonamida utama yang digunakan untuk malaria adalah sulfadoxin dan dari kelompok sulfon hanya dapson. Sulfonamida dan sulfon aktif terhadap bentuk eritrositik *P. falciparum* dan kurang aktif terhadap *P. vivax*; tidak aktif terhadap hipnozoit atau sporozoit. Pyrimethamin-sulfadoxin telah digunakan secara luas untuk malaria yang resisten terhadap klorokuin tetapi resisten terhadap kombinasi ini juga telah berkembang.

Sulfadoksin

Sulfadoksin adalah sulfonamida yang tereliminasi secara lambat dan sangat sukar larut dalam air. Struktur sulfonamida analog dengan antagonist kompetitif asam p-aminobenzoat. Kedua obat tersebut merupakan inhibitor kompetitif dihidropteroat sintase, enzim bakteri yang bertanggungjawab untuk inkorporasi asam p-aminobenzoat dalam sintesis asam folat.

Efek Samping Dan Toksisitas

Sulfadoksin menimbulkan efek samping seperti halnya sulfonamida, dan reaksi alergi yang ditimbulkan lebih parah karena eliminasinya yang lambat. Mual, muntah, anoreksia dan diare dapat terjadi. Kristaluria yang menyebabkan nyeri lumbar, hematuria dan oligouria jarang terjadi dibandingkan sulfonamida yang eliminasinya cepat terjadi. Reaksi hipersensitivitas akibat penggunaan sulfadoksin dapat mempengaruhi berbagai organ sistem. Manifestasi kutaneus dapat lebih parah dan

meliputi pruritus, reaksi fotosensitivitas, dermatitis exfoliatif, erithema nodosum, epidermal necrosis toksik, dan sindrom Stephen Johnson. Pengobatan dengan sulfadoksin harus dihentikan jika timbul ruam yang memberi indikasi risiko reaksi alergi parah. Hipersensitivitas terhadap sulfadoksin dapat juga menyebabkan nefritis interstisial, nyeri lumbar, hematuria dan oliguria. Hal ini akibat terbentuknya kristal di urin yang dapat dihindarkan dengan minum banyak air agar urinasi banyak. Alkalinisasi urin juga akan meningkatkan kelarutan kristal. Gangguan darah yang pernah dilaporkan meliputi agranulositosis, anemia aplastik, trombositopenia, leukopenia, dan hipoprothrombinemia. Anemia hemolitik akut merupakan komplikasi yang jarang terjadi, baik yang dimediasi oleh antibodi atau karena defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Efek samping lainnya merupakan manifestasi reaksi hipersensitivitas yang meliputi demam, nefritis interstisial, sindrom menyerupai penyakit serum, hepatitis, miokarditis, pulmonari eosinofilia, alveolitis fibrosing, neuropati perifer dan vaskulitis sistemik termasuk poliarthritis nodosa. Efek samping lainnya meliputi hipoglikemia, jaundis pada neonatus, meningitis aseptis, rasa ngantuk, letih, sakit kepala, ataksia, pusing, ngantuk, konvulsi, neuropati, psikosis dan kolitis pseudomembran.

Interaksi

Belum ada data.

Pyrimethamin

Pyrimethamin adalah suatu diaminopyrimidin yang digunakan dalam kombinasi dengan sulfonamida, biasanya sulfadoksin atau dapson. Pyrimethamin bekerja terhadap parasit bentuk erithrositik dengan cara menghambat dihidrofolat reduktase plasmodial, memblokir secara tidak langsung sintesis asam nukleat parasit malaria. Pyrimethamin adalah skhizontosida kerja lambat dan diduga aktif terhadap bentuk pre-erithrositik parasit malaria dan menghambat perkembangan sporozoit di vektor nyamuk. Pyrimethamin efektif terhadap ke empat spesies plasmodium, walaupun resistensi cepat berkembang. Pyrimethamin digunakan hanya dalam kombinasi dengan dapson atau sulfonamida.

Pyrimethamin mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap enzim plasmodial daripada terhadap enzim manusia. Pyrimethamin diberikan

secara oral dan terabsorpsi baik walaupun lambat. Waktu paro pyrimethamin 4 hari dan konsentrasi plasma efektif supresif dapat berakhir 14 hari. Pyrimethamin digunakan 1 kali seminggu.

Efek Samping Dan Toksisitas

Secara umum pyrimethamin mudah ditolerir. Pemberian jangka panjang dapat menyebabkan penurunan hematopoiesis akibat efeknya terhadap metabolisme asam folat. Ruam kulit dan reaksi hipersensitivitas juga terjadi. Dosis lebih besar menyebabkan atrofik glositis, nyeri abdominal dan muntah, anemia megaloblastik, leukopenia, thrombositopenia dan pansitopenia, sakit kepala dan pusing. Overdosis akut pyrimethamin menyebabkan gangguan saluran cerna dan stimulasi susunan saraf pusat dengan efek muntah, eksitabilitas dan konvulsi yang diikuti dengan takhikardia, depresi respirasi, kolaps sirkulasi dan kematian.

Dosis kombinasi pyrimethamin-dapson yang lebih besar dapat menimbulkan reaksi-reaksi yang serius seperti anemia hemolitik, agranulositosis dan alveolitis eosinofilik. Kombinasi ini dapat menimbulkan reaksi-reaksi kulit, diskrasia darah dan alergi alveolitis. Kombinasi ini sudah tidak dianjurkan lagi untuk khemoprofilaksis. Pada dosis tinggi, pyrimethamin dapat menghambat dihidrofolat reduktase mamalia dan menimbulkan anemia megaloblastik; suplemen asam folat harus diberikan jika obat ini digunakan untuk wanita hamil. Resistensi terhadap antifolat terjadi akibat mutasi tunggal protein pada gen yang mengkode dihidrofolat reduktase parasit.

Interaksi Obat

Pemberian pyrimethamin dengan antagonist folat seperti kotrimoksazol, trimethoprim, methotrexat atau fenitoin dapat memperparah depresi sumsum tulang. Pemberian bersama benzodiazepin berisiko hepatotoksik.

Proguanil

Proguanil adalah biguanida yang dimetabolisme dalam tubuh oleh enzim sitokrom P450 polimorfik CYP2C19 membentuk metabolit aktif sikloguanil yang diekskresi terutama ke dalam urin. Sekitar 3% Kaukasia dan Afrika, 20% Oriental termasuk *poor metabolizer* dengan demikian biotransformasi proguanil menjadi sikloguanil pada populasi tersebut berkurang. Sikloguanil

menghambat dihidrofolat reduktase plasmodial. Proguanil mempunyai aktivitas antimalaria intrinsik yang lebih lemah dari metabolitnya. Proguanil termasuk skhizontosida darah kerja lambat dan diduga aktif terhadap bentuk pre-erithrositik tetapi tidak berkhasiat terhadap hipnozoit *P. vivax*. Proguanil juga mempunyai aktivitas sporontosida, membuat gametosit tidak infeksi terhadap vektor nyamuk. Proguanil diberikan dalam bentuk garam dalam kombinasi dengan atovakuon. Obat ini tidak digunakan dalam bentuk tunggal karena resistensi terhadap proguanil berkembang sangat cepat. Waktu paro proguanil 16 jam. Proguanil harus digunakan setiap hari.

Efek Samping Dan Toksisitas

Pada dosis terapi, dapat terjadi gangguan ringan pada saluran cerna, diare, ulserasi dan kerontokan rambut. Perubahan hematologikal (anemia megaloblastik dan pansitopenia) terjadi pada penderita gagal ginjal parah. Overdosis proguanil dapat menimbulkan ketidaknyamanan epigastrik, muntah dan hematuria. Penggunaan proguanil harus hati-hati pada penderita gangguan ginjal dan dosis harus dikurangi sesuai dengan tingkat keparahan ginjal.

Interaksi Obat

Interaksi dapat terjadi jika proguanil diberikan bersama warfarin. Absorpsi proguanil menurun jika diberikan bersama magnesium trisilikat.

Klorproguanil

Klorproguanil adalah biguanida dan diberikan dalam bentuk garam hidroklorida. Kerja dan sifatnya serupa dengan proguanil. Tersedia dalam bentuk kombinasi dengan sulfon seperti dapson.

Efek Samping Dan Toksisitas

Seperti proguanil

Interaksi Obat

Seperti proguanil

Dapson

Dapson adalah sulfon yang digunakan secara luas untuk mengobati lepra, dan kadang-kadang digunakan untuk pengobatan atau pencegahan pneumonia *Pneumocystis carinii*, dan untuk pengobatan toksoplasmosis, leishmania kutan, aktinomisetoma dan dermatitis herpetiformis. Untuk malaria, dapson diberikan dalam kombinasi dengan antimalaria lain. Dapson menghambat dihidropteroat sintase plasmodial.

Dapson diabsorpsi sempurna dari saluran cerna, konsentrasi plasma puncak terjadi 2-8 jam setelah pemberian oral. Sekitar 50-80 % dapson terikat protein plasma, metabolit utamanya adalah monoasetildapson. Dapson mengalami siklus enterohepatik. Terdistribusi luas dalam jaringan tubuh termasuk air susu dan saliva. Waktu paro eliminasinya 10-50 jam. Dapson dimetabolisme dengan cara asetilasi. Dapson juga mengalami metabolisme dengan cara hidrosilasi membentuk dapson hidrosilamin, yang bertanggungjawab atas methemoglobinemia dan hemolisis yang berkaitan dengan dapson. Dapson diekskresi terutama ke dalam urin dan hanya 20% dalam bentuk tidak berubah.

Efek Samping Dan Toksikitas

Beragam tingkat hemolisis dan methemoglobinemia terjadi pada penderita yang menggunakan dapson lebih dari 200 mg setiap hari. Sampai 100 mg setiap hari tidak menimbulkan hemolisis yang bermakna, tetapi pada penderita defisiensi G6PD, dosis 50 mg per hari sudah menimbulkan efek samping tersebut. Anemia hemolitik juga terjadi setelah minum dapson dalam air susu ibu. Agranulositosis muncul setelah pemberian dapson dan pyrimethamin bersama untuk profilaksis malaria terutama jika digunakan seminggu 2x. Anemia aplastik juga terjadi. Ruam, termasuk pruritus dapat terjadi, tetapi reaksi hipersensitivitas kulit jarang terjadi. "Sindrom dapson" terdiri dari ruam, jaundis dan eosinofilia terjadi pada beberapa orang yang menggunakan dapson sebagai profilaksis, dan terutama terjadi pada penderita leprosi pada pengobatan jangka panjang. Efek samping yang jarang terjadi meliputi anoreksia, mual, muntah, sakit kepala, hepatitis, hipoalbuminemia dan psikosis.

Interaksi Obat

Penggunaan bersama probenesid, trimethoprim dan amprenovir meningkatkan risiko toksisitas dapson. Kadar dapson dalam darah berkurang dengan rifampisin.

Meflokuin

Serupa dengan kuinin, meflokuin adalah 4-aminokuinolin yang aktif sebagai skizontosida darah terhadap ke empat spesies plasmodium yang menginfeksi manusia, tetapi tidak berefek terhadap bentuk hepatic. Oleh karena itu, untuk pengobatan infeksi *P. vivax* harus diikuti dengan primakuin untuk mengeliminasi hipnozoit. Kadangkala meflokuin dikombinasi penggunaannya dengan pyrimethamin. Meflokuin larut dalam alkohol tetapi sukar larut dalam air dan harus disimpan terlindung dari cahaya.

Meflokuin bekerja dengan cara menghambat polimerase haem, akan tetapi karena meflokuin, seperti kuinin, tidak terkonsentrasi banyak dalam parasit seperti halnya klorokuin, diduga meflokuin bekerja dengan mekanisme lain. Resistensi *P. falciparum* terhadap meflokuin terjadi di beberapa daerah terutama di Asia Tenggara dan diperkirakan seperti kuinin terjadi melalui meningkatnya ekspresi P-glikoprotein.

Pemberian oral, meflokuin cepat diserap. Onset kerjanya lambat dan waktu paruh di plasma lama (sampai 30 hari) akibat siklus enterohepatik atau penyimpanannya di jaringan.

Efek Samping Dan Toksisitas

Efek samping yang paling sering adalah mual, muntah, nyeri abdominal, anoreksia, diare, sakit kepala, pusing, hilang keseimbangan, disforia, gangguan tidur terutama insomnia dan mimpi abnormal. Gangguan neuropsikiatrik (kejang, ensefalopati, psikosis) terjadi pada 1 dari 10.000 orang yang diberi profilaksis dengan meflokuin, 1 dari 1000 penderita di Asia, 1 dari 200 penderita di Afrika, dan 1 dari 20 penderita malaria parah. Efek samping yang jarang terjadi meliputi ruam kulit, pruritus dan urtikaria, rambut rontok, kelemahan otot, gangguan fungsi hati, dan yang sangat jarang terjadi adalah thrombosiopenia dan leukopenia. Efek terhadap kardiovaskular meliputi hipotensi postural, bradikardia, sedikit perubahan pada elektrokardiogram dan jarang menimbulkan hipertensi, takhikardia

atau palpitasi. Overdosis meflokuin jarang berakibat fatal meskipun ada simtom jantung, hati dan saraf.

Sekitar 50% penderita malaria akut yang diberi meflokuin mengeluh gangguan gastrointestinal. Toksisitas terhadap susunan saraf pusat meliputi pusing, bingung, disforia dan insomnia, terhadap jantung berupa gangguan konduksi atrioventrikular dan jarang terjadi gangguan pada kulit. Meflokuin jarang menimbulkan reaksi neuropsikiatrik parah. Meflokuin dikontraindikasi untuk wanita hamil dan wanita yang akan hamil dalam waktu 3 bulan setelah menghentikan obat tersebut, karena keberadaanya yang lama dalam tubuh dan kemungkinan sifat teratogenisitasnya.

Pada penggunaan meflokuin sebagai khemoprolaksis, efek yang tidak diinginkan biasanya lebih ringan, tetapi meflokuin tidak dianjurkan untuk tujuan ini sekalipun terjadi malaria yang berisiko tinggi resistensi terhadap klorokuin.

Interaksi Obat

Pemberian meflokuin bersama

- Beta bloker, pemblok saluran kalsium, amiodaron, pimozida, digoksin atau antidepresan, dapat berisiko aritmia.
- Kuinin atau klorokuin, meningkatkan risiko konvulsi
- Ampisilin, tetrasiklin, dan metoklopramida, meningkatkan konsentrasi meflokuin

Meflokuin tidak boleh diberikan bersama halofantrin karena dapat memperpanjang interval QT. Hati-hati pemberian meflokuin bersama alkohol.

Artemisinin dan Turunannya

Artemisinin

Artemisinin yang dikenal dengan qinghaosu, adalah suatu seskuiterpen lakton yang diperoleh dari daun *Artemisia annua*. Di Cina artemisinin digunakan sebagai penurun demam sejak beribu tahun lalu. Artemisinin adalah skhizontosida darah kerja cepat dan aktif terhadap semua spesies plasmodium termasuk yang resistensi terhadap klorokuin dan digunakan untuk mengobati malaria akut dan malaria serebral. Artemisinin tidak larut dalam air. Artemisinin mempunyai aktivitas terhadap bentuk aseksual, membunuh semua stadium dari cincin muda sampai skhizon. Terhadap *P.*

falciparum, artemisinin juga membunuh gametosit yang secara umum hanya sensitif terhadap primakuin. Dihidroartemisinin, artemether, artemotil, dan artesunat adalah turunan artemisinin yang lebih poten dari artemisinin dan absorpsinya juga lebih baik. Ketiga derivat artemisinin (artemeter, artesunat dan artemotil), secara *in vivo* diubah kembali menjadi dihidroartemisinin. Obat-obat ini harus diberikan dalam kombinasi untuk mencegah timbulnya resistensi. Senyawa-senyawa ini tidak mempunyai efek pada hipnozoit di hati dan tidak bermanfaat untuk khemoprolifaksis. Senyawa-senyawa ini terkonsentrasi di eritrosit terparasitisasi. Mekanisme kerja artemisinin dan turunannya belum diketahui, tetapi diduga merusak membran parasit melalui pembentukan radikal bebas atom karbon pusat (dibentuk oleh pemecahan protoporfirin IX) atau melalui alkilasi protein-protein secara kovalen. Artemisinin dan turunannya menghambat kalsium adenosin trifosfatase (PfATPase) yang esensial.

Artemisinin dan derivatnya efektif terhadap *P. falciparum* resisten multi-obat di sub-saharan Afrika dan kombinasinya dengan meflokuin efektif terhadap *P. falciparum* resisten multi obat di Asia. Saat ini data preklinis dan klinis belum memadai untuk membuat aturan yang memuaskan tentang penggunaan qinghaosu di banyak negara.

Artemisinin dapat diberikan secara oral, intramuskular atau dalam bentuk supositoria; artemether diberikan secara oral atau intramuskular, dan artesunat secara intramuskular atau intravena. Obat-obat ini mudah diabsorpsi dan terdistribusi luas, di dalam tubuh diubah di hati menjadi metabolit aktif - dihidroartemisinin. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 3 jam (oral) dan 11 jam (supositori). Artemisinin diubah menjadi metabolit tidak aktif oleh enzim sitokrom P450 CYP2B6 dan enzim lainnya. Artemisinin adalah inducer potensial untuk dirinya sendiri. Waktu paro artemisinin kira-kira 4 jam, artesunat 45 menit, dan artemether 4-11 jam.

Efek Samping Dan Toksisitas

Artemisinin dan turunannya aman digunakan dan dapat ditolerir dengan baik. Efek samping yang pernah ditemukan meliputi gangguan ringan pada saluran cerna, pusing, tinitus, retikulositopenia, neutropenia, meningkatnya aktivitas enzim hati, abnormalitas elektrokardiograf yang meliputi

bradikardia dan perpanjangan interval QT, walaupun kebanyakan studi tidak menemukan abnormalitas elektrokardiograf di manusia. Satu-satunya efek samping yang parah adalah reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang ditemukan pada 1 dari 3000 penderita. Toksisitas pada saraf ditemukan pada hewan percobaan, terutama pada dosis intramuskular artemotil dan artemether yang sangat tinggi, tetapi belum ada data efek tersebut pada manusia. Kematian embrio dan abnormalitas morfologi pada kehamilan dini, juga ditemukan pada hewan. Efek artemisinin pada trimester pertama kehamilan, belum dipelajari, dengan demikian harus dihindari penggunaannya pada trimester pertama pada penderita malaria yang tidak mengalami komplikasi sampai diperoleh informasi lebih lanjut.

Pada dosis terapi dapat terjadi blok jantung sementara/ringan, penurunan jumlah neutrofil, dan demam singkat. Pada hewan, artemisinin menyebabkan injuri inti batang otak, terutama yang terlibat pada fungsi auditori. Akan tetapi, belum ada laporan neurotoksisitas pada manusia. Sampai saat ini juga tidak ada data resistensi plasmodium terhadap artemisin.

Interaksi Obat

Belum ada data. Studi pada rodent menemukan artemisinin mempotensiasi efek meflokuin, primakuin, dan tetrasiklin, aditif dengan klorokuin dan antagonis terhadap sulfonamida dan antagonis folat. Oleh karena itu, derivat artemisinin sering dikombinasi penggunaannya dengan antimalaria lain.

Artemether

Artemether adalah metilester dari dihidroartemisinin. Artemether lebih mudah larut dalam minyak daripada artemisinin atau artsunat. Artemether dapat diberikan secara intramuskular dalam basis minyak atau secara oral. Artemether diformulasi bersama lumefantrin untuk terapi kombinasi.

Efek Samping Dan Toksisitas. Pada semua spesies hewan percobaan yang diberi artemotil dan artemether secara intramuskular, terjadi pola kerusakan saraf yang tidak umum di batang otak. Neurotoksisitas artemether pada hewan percobaan berkaitan dengan konsentrasi dalam darah. Secara klinis, pada dosis terapeutik, tidak ditemukan efek-efek

seperti pada hewan coba. Toksisitasnya serupa dengan toksisitas artemisinin.

Interaksi Obat.

Belum ada data.

Artesunat

Artesunat adalah garam natrium hemisuksinat ester artemisinin. Artesunat larut dalam air tetapi tidak stabil dalam bentuk larutan pada pH netral atau asam. Dalam bentuk injeksi, dengan adanya natrium bikarbonat, asam artesunat segera membentuk natrium artesunat sebelum disuntikan. Artesunat dapat diberikan secara oral, intramuskular atau intravena dan melalui rektal

Efek Samping Dan Toksisitas.

Seperti artemisinin

Interaksi Obat.

Belum ada data.

Dihidroartemisinin

Dihidroartemisinin adalah metabolit aktif utama derivat artemisinin, tetapi dihidroartemisinin dapat juga diberikan langsung secara oral atau melalui rektal. Dihidroartemisinin relatif tidak larut dalam air dan membutuhkan bahan tambahan lain untuk menjamin absorpsinya. Efektifitas pengobatannya sebanding dengan artesunat oral. Saat ini, kombinasi fixed-dose dihidroartemisinin dengan piperakuin sedang dievaluasi sebagai kombinasi berbasis artemisinin (ACT) baru yang "menjanjikan".

Efek Samping Dan Toksisitas.

Seperti artemisinin

Interaksi Obat.

Belum ada data.

Artemotil

Awalnya artemotil dikenal sebagai arteeter. Artemotil adalah etil eter artemisinin, yang seperti artemeter, telah digunakan secara luas. Artemotil

diformulasi berbasis minyak dan tidak larut dalam air. Artemotil diberikan hanya secara intramuskular saja.

Efek Samping Dan Toksisitas.

Seperti artemisinin

Interaksi Obat.

Belum ada data.

Lumefantrin (Benflumetol)

Seperti kuinin, meflokuin dan halofantrin, lumefantrin adalah antimalaria kelompok arilaminoalkohol. Mekanisme kerja obat-obat ini juga serupa. Lumefantrin adalah derivat rasemik fluorin yang dikembangkan di Cina. Obat ini hanya tersedia untuk pemberian secara oral yang dikombinasikan dengan artemeter. ACT ini sangat efektif terhadap *P. falciparum* yang resisten multi obat.

Efek Samping Dan Toksisitas. Walaupun struktur dan farmakokinetiknya serupa dengan halofantrin, lumefantrin tidak memperpanjang interval QT secara signifikan, demikian juga dengan toksisitas lainnya. Secara umum lumefantrin mudah ditolerir. Efek samping yang umum terjadi meliputi mual, rasa tidak enak pada abdominal, sakit kepala dan pusing, yang sulit dibedakan dari simptom malaria akut.

Interaksi Obat. Menurut produsen, kombinasi artemeter-lumefantrin tidak boleh diminum dengan jus *grapefruit*. Kombinasi ini juga tidak boleh digunakan bersama dengan antiaritmia seperti amiodaron, disopyramida, flekainida, prokainamida, dan kuinidin; antibakteri seperti makrolida dan kuinolon; semua antidepresan; antifungi seperti imidazol dan triazol; terfenadin, antimalaria lainnya; semua obat antipsikotik, dan beta bloker seperti metoprolol dan sotalol. Walaupun bahaya penggunaan bersama obat-obat ini belum ada data.

Primakuin

Primakuin adalah satu-satunya 8-aminokuinolin yang direkomendasi untuk malaria saat ini. Etakuin dan tafenuin adalah analog primakuin yang aktif dan dimetabolisme lambat yang saat ini sedang dalam uji klinis. Mekanisme

kerjanya belum diketahui. Aksi antimalaria kedua obat tersebut terutama pada hipnozoit di hati dan dapat digunakan untuk pengobatan radikal khususnya untuk parasit yang mempunyai bentuk dorman di hati yaitu *P. vivax* dan *P. Ovale*. Primakuin efektif terhadap bentuk intrahepatik semua spesies plasmodium yang menginfeksi manusia. Primakuin digunakan untuk pengobatan radikal malaria yang disebabkan oleh *P. vivax*, dan *P. ovale* dan dikombinasi dengan skhizontosida darah untuk membasmi parasit pada stadium erithrositik. Primakuin juga bersifat gametosidal terhadap *P. falciparum* dan mempunyai aktivitas yang sangat bermakna terhadap stadium erithrosit *P. vivax* dan terhadap bentuk aseksual *P. falciparum*.

Primakuin tidak berefek terhadap sporozoit tetapi mempunyai sedikit efek terhadap bentuk erithrositik. Akan tetapi primakuin mempunyai efek gametosidal dan merupakan antimalaria paling efektif untuk mencegah transmisi penyakit malaria oleh ke-4 spesies. Resistensi terhadap primakuin jarang terjadi, walaupun berkurangnya sensitivitas *P. vivax* terhadap primakuin telah dilaporkan.

Primakuin diberikan secara oral dan diabsorpsi baik dari saluran cerna. Metabolismenya terjadi cepat dan sangat sedikit obat yang tertinggal dalam tubuh setelah 10-12 jam. Waktu paronya 3-6 jam. Tafenokuin terurai lebih lambat sehingga menguntungkan dan dapat diberikan per minggu.

Efek Samping Dan Toksisitas

Sedikit efek samping yang muncul pada penggunaan primakuin dosis terapi. Simptom saluran cerna berkaitan dengan dosis dan pada dosis besar dapat menyebabkan mual dan muntah, methemoglobinemia dengan sianosis.

Pada penderita defisiensi glukosa-6-fosfat dehydrogenase, primakuin menyebabkan hemolisis. Pada penderita tersebut erithrosit tidak mampu meregenerasi NADPH, dan konsentrasinya berkurang oleh metabolit oksidan turunan primakuin. Konsekuensinya, fungsi metabolik erithrosit terganggu dan terjadilah hemolisis. Metabolit primakuin lebih berefek hemolitik daripada senyawa asalnya (primakuin). Defisiensi enzim tersebut terjadi pada 15% laki-laki kulit hitam dan sangat umum terjadi pada etnis

tertentu. Aktivitas glukosa 6-fosfat dehidrogenase harus ditentukan sebelum penderita tersebut diberi primakuin.

Pada dosis terapi primakuin menyebabkan nyeri abdominal jika diberikan dalam keadaan lambung kosong. Efek samping lain meliputi anemia dan leukositosis ringan. Overdosis dapat menimbulkan leukopenia, agranulositosis, simptom saluran cerna, anemia hemolitik dan methemoglobinemia dengan sianosis.

Interaksi Obat. Hindari penggunaan primakuin bersama obat-obat yang dapat meningkatkan risiko hemolisis atau yang mensupresi sumsum tulang.

Atovakuon

Atovakuon adalah antiparasit hidroksinaftokuinon yang aktif terhadap semua spesies plasmodium yang menginfeksi manusia. Obat ini juga menghambat perkembangan tahap pre-erithrositik di hati, dan perkembangan oosist di tubuh nyamuk. Atovakuon menghambat transpor elektron di mitokhodria parasit, kemungkinan dengan cara menyerupai substrat alami ubikuinon. Atovakuon sering dikombinasi dengan proguanil karena bersifat sinergis. Ketika dikombinasi dengan proguanil, atovakuon sangat efektif dan dapat ditolerir dengan baik.

Resistensi terhadap atovakuon berkembang cepat dan terjadi akibat mutasi tunggal pada gen untuk sitokrom b. Namun resistensi terhadap kombinasi Atovakuon + proguanil jarang terjadi.

Efek Samping Dan Toksisitas. Secara umum atovakuon sangat mudah ditolerir. Sedikit efek samping yang muncul pada penggunaan kombinasi atovakuon-proguanil, yang dapat berupa nyeri abdominal, mual dan muntah, ruam kulit, sakit kepala, demam, insomnia, diare, muntah, meningkatnya aktivitas enzim hati, hiponatremia, dan sangat jarang timbul gangguan hematologikal seperti anemia dan neutropenia. Wanita hamil dan wanita sedang menyusui tidak boleh menggunakan atovakuon

Interaksi Obat. Pemberian bersama metoklopropamid, tetrasiklin dan mungkin dengan asiklovir, obat-obat antidiare, benzodiazepin, cefalosporin, laksatif, opioid dan parasetamol dapat mengurangi konsentrasi plasma

atovakuon. Atovakuon mengurangi metabolisme zidovudin dan kotrimoksazol. Secara teoritis, atovakuon dapat menggantikan obat lain dari ikatannya dengan protein plasma.

Kuinin

Kuinin adalah alkaloid dari kulit batang pohon kina. Kuinin bekerja terutama pada tahap trofozoit dewasa dan tidak menghambat perkembangan bentuk cinicin *P. falciparum*. Kuinin adalah skhizontosida darah yang efektif terhadap stadium erithrositik ke empat spesies plasmodium, tetapi tidak berefek pada stadium eksoeritrositik. Kuinin berkhasiat membunuh bentuk seksual *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*, tetapi tidak berefek terhadap gametosit *P. falciparum*. Kuinin tidak berefek pada tahap pre-erithrosit parasit malaria.

Seperti klorokuin, kuinin menghambat aktivitas polymerase haem di vakuola makanan parasit, tetapi kuinin tidak terkonsentrasi secara besar-besaran di plasmodium seperti klorokuin, oleh karena itu diduga kuinin bekerja dengan mekanisme lain. Menyebarnya resistensi terhadap klorokuin dan emergensi penyakit malaria, menjadikan kuinin sebagai kemoterapeutik utama untuk *P. falciparum*.

Terhadap jaringan inang, aksi farmakologi kuinin meliputi depresi jantung, oksitoksik ringan pada uterus wanita hamil, blok *neuromuscular junction* dan mempunyai efek antipiretik lemah.

Kuinin biasanya diberikan secara oral dalam 1 siklus (7 hari), tetapi dapat juga diberikan secara infus intravena lambat untuk infeksi *P. falciparum* parah dan untuk penderita yang muntah. *Loading dose* diperlukan tetapi pemberian bolus iv adalah kontraindikasi karena risiko disrithmia jantung. Kuinin mudah diabsorpsi melalui saluran cerna, dimetabolisme di hati dan metabolitnya dieksresi ke dalam urin dalam waktu 24 jam. Waktu paronya 10 jam.

Resistensi terhadap kuinin juga terjadi, dan seperti klorokuin, resistensi terhadap kuinin terjadi akibat meningkatnya ekspresi P-glikoprotein yang secara efektif memompa obat ke luar dari parasit.

Efek Samping Dan Toksisitas

Karena kuinin berasa pahit jika diberi oral dan bersifat iritan terhadap mukosa lambung dapat menyebabkan mual dan muntah. Efek samping kuinin yang dikenal dengan sinkonisme terjadi bila konsentrasi kuinin dalam plasma > 30-60 $\mu\text{mol/L}$ yang dikarakteristika dengan tinitus, gangguan pendengaran, sakit kepala, mual, pusing dan disforia, dan kadang-kadang gangguan penglihatan. Manifestasi yang lebih parah berupa muntah, nyeri abdominal, diare, dan vertigo parah. Konsentrasi kuinin yang berlebih dalam plasma dapat menimbulkan hipotensi, disrithmia jantung, dan gangguan parah pada saraf pusat seperti delirium dan koma.

Reaksi hipersensitivitas yang timbul akibat penggunaan kuinin meliputi urtikaria, bronkhospasme, pemerahan kulit dan demam, thrombositopenia dan anemia hemolitik yang diperantarai antibodi sampai sindrom uremik-hemolitik yang membutuhkan pengobatan seumur hidup.

Blackwater fever, kondisi parah dan fatal di mana terjadi anemia hemolitik akut yang berkaitan dengan gagal ginjal, merupakan kasus yang jarang terjadi akibat pengobatan malaria dengan kuinin atau karena penggunaan kuinin yang tidak tepat untuk demam.

Efek samping paling utama pada pengobatan malaria serebral dengan kuinin adalah hipoglisemik-hipoinsulinemik yang paling utama terjadi pada wanita hamil (50% wanita hamil tua dengan malaria serebral yang diobati dengan kuinin). Kuinin dapat menstimulasi pelepasan insulin. Penderita dengan parasitemia *P. falciparum* yang bermakna, dapat mengalami kadar gula darah yang rendah karena alasan tersebut dan karena glukosa dikonsumsi oleh parasit. Hal ini dapat membingungkan diagnosis antara koma karena malaria serebral dan koma hypoglisemik yang berespon terhadap glukosa.

Injeksi intramuskular kuinin dihidroklorida bersifat asam (pH 2) menyebabkan nyeri dan nekrosis focal, yang pada beberapa kasus dapat terjadi abses, dan di daerah endemik paling sering menimbulkan kelumpuhan saraf sciatic. Hipotensi dan jantung berhenti berdenyut dapat terjadi pada pemberian intravena yang cepat. Secara intravena kuinin harus diberikan dalam bentuk infus dan bukan injeksi. Kuinin menyebabkan kira-kira 10% perpanjangan interval QT terutama akibat pelebaran kurva QRS.

Efek kuinin terhadap repolarisasi ventrikel lebih lemah dibandingkan kuinidin. Kuinin digunakan pula untuk menggugurkan kandungan tetapi tidak ditemukan data tentang keguguran, kelahiran prematur, atau abnormalitas pada penggunaan kuinin pada dosis terapi. Overdosis kuinin dapat menyebabkan okulotoksisitas, termasuk kebutaan akibat toksisitas pada retinal, dan kardiotoxikitas dan bisa berakibat fatal. Efek toksik pada jantung lebih lemah dibandingkan akibat penggunaan kuinidin dan meliputi aritmia, angina, hipotensi yang berakhir dengan henti jantung dan kegagalan sirkulasi. Penanganan toksisitas kuinin sangat dianjurkan dengan perhatian utama pada pemeliharaan tekanan darah, kadar gula darah dan fungsi ginjal, dan pengobatan aritmia.

Interaksi Obat. Obat-obat yang memperpanjang interval QT tidak boleh digunakan bersama kuinin. Antiaritmia seperti flekainida dan amiodaron, harus dihindarkan jika terapi dengan kuinin. Pemberian bersama antihistamin seperti terfenadin, obat antipsikotik seperti pimozida dan thioridazin dapat meningkatkan risiko aritmia ventrikular. Halofantrin yang memperpanjang interval QT secara nyata harus dihindarkan penggunaannya bersama kuinin. Kuinin meningkatkan konsentrasi plasma digoksin. Simetidin menghambat metabolisme kuinin, menyebabkan peningkatan kadar kuinin, sedangkan rifampisin meningkatkan bersihan metabolik, menurunkan konsentrasi plasma kuinin, meningkatkan kegagalan terapeutik.

Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah antibiotika yang berasal dari spesies *Streptomyces*, namun saat ini yang digunakan adalah hasil sintesis. Tetrasiklin diberikan secara oral atau intravena dalam bentuk garam hidroklorida atau fosfat yang larut air walaupun dalam bentuk injeksi hanya stabil beberapa jam saja. Tetrasiklin adalah inhibitor ikatan aminoasil-tRNA selama proses sintesis protein. Doksisisiklin adalah tetrasiklin sintetik dengan waktu paro lebih panjang sehingga mudah ditentukan dosisnya.

Efek Samping Dan Toksisitas

Semua turunan tetrasiklin mempunyai efek samping yang serupa. Efek samping yang umum terjadi meliputi gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, dan diare, terutama terjadi pada dosis lebih tinggi akibat iritasi

mukosa. Mulut kering, glositis, stomatitis, disfagia dan esofageal ulserasi juga terjadi. Pertumbuhan berlebih candida dan bakteri lain juga terjadi, terutama akibat gangguan flora normal usus akibat ketidaksempurnaan absorpsi tetrasiklin. Efek ini lebih sedikit terjadi pada doksisiklin karena absorpsi doksisiklin lebih baik. Pseudomembran kolitis, hepatoksisitas dan pankreatitis juga terjadi pada penggunaan tetrasiklin.

Tetrasiklin terakumulasi di penderita gangguan ginjal dan dapat menimbulkan gagal ginjal. Doksisiklin dipilih untuk penderita gangguan ginjal, karena akumulasinya lebih sedikit dibandingkan tetrasiklin. Penggunaan tetrasiklin yang sudah kadaluarsa dapat mengakibatkan berkembangnya sindrom Fanconi yang dicirikan dengan poliuria dan polidipsi disertai muntah, glikosuria, aminoasiduria, hipofosfatemia, hipokalemia, dan hiperurisemia dengan asidosis dan proteinuria. Efek-efek ini terjadi akibat adanya produk degradasi tetrasiklin terutama anhidroepitetrasiklin. Tetrasiklin terdeposit di gigi selama pertumbuhan gigi dan mengakibatkan perubahan warna gigi dan enamel hipoplasia. Tetrasiklin juga terdeposit di daerah yang mengalami kalsifikasi di tulang dan kuku dan mempengaruhi pertumbuhan tulang pada anak-anak dan wanita hamil. Tetrasiklin juga meningkatkan tekanan intrakranial pada bayi dan orang dewasa. Dengan demikian tetrasiklin tidak boleh digunakan pada wanita hamil dan wanita sedang menyusui, atau pada anak-anak usia di bawah 8 tahun.

Reaksi hipersensitivitas juga terjadi walaupun lebih jarang dibandingkan antibiotika β -laktam. Ruam, demam, angiodem, urtikaria, perikarditis dan asma juga terjadi. Fotosensitivitas dapat terjadi dan jarang timbul anemia hemolitik, eosinofilia, neutropenia dan trombositopenia. Tetrasiklin dapat memperparah sistemik lupus eritematosus, dengan demikian tidak boleh diberikan pada penderita tersebut.

Interaksi Obat. Penggunaan bersama kation seperti aluminium, bismut, kalsium, besi, dan magnesium dapat mengurangi absorpsi tetrasiklin. Tetrasiklin tidak boleh diberikan bersama antasida, senyawa besi, dan produk susu. Nefrotoksisitas diperparah bila tetrasiklin diberikan bersama diuretik, methoksifluran atau dengan obat-obat yang diketahui toksik terhadap nefron. Tetrasiklin juga tidak boleh digunakan bersama obat-obat

yang bersifat hepatotoksik. Tetrasiklin meningkatkan konsentrasi digoksin, lithium dan teofilin, dan menurunkan konsentrasi plasma atovakuon dan juga efektivitas kontraseptif oral. Tetrasiklin mengantagonis kerja penisilin, dengan demikian kedua obat ini tidak boleh diberikan bersamaan.

Doksisiklin

Doksisiklin adalah turunan tetrasiklin yang digunakan seperti tetrasiklin. Doksisiklin lebih disukai karena waktu paronya lebih panjang, absorsinya lebih baik, mempunyai profil keamanan yang lebih baik pada penderita gangguan ginjal, walaupun penggunaannya pada penderita tersebut harus hati-hati. Doksisiklin relatif tidak larut air tetapi sangat larut lipid. Doksisiklin diberikan secara oral atau intravena dan tersedia dalam bentuk garam hidroklorida atau fosfat atau dalam bentuk kompleks dengan HCl dan kalsium klorida.

Efek Samping Dan Toksisitas. Efek samping doksisiklin seperti pada penggunaan tetrasiklin. Efek samping terhadap saluran cerna lebih ringan dari tetrasiklin, walaupun ulserasi esofageal tetap menjadi masalah bila kurang asupan air ketika minum kapsul atau tablet doksisiklin. Doksisiklin terakumulasi sedikit pada penderita gangguan ginjal. Doksisiklin tidak boleh diberikan kepada wanita hamil atau wanita sedang menyusui atau anak-anak usia di bawah 8 tahun.

Interaksi Obat. Doksisiklin mempunyai afinitas yang lemah untuk berikatan dengan kalsium dibandingkan tetrasiklin, dengan demikian dapat diberikan bersama makanan atau susu. Akan tetapi, antasida dan besi mempengaruhi absorpsinya. Metabolisme doksisiklin dipercepat oleh obat-obat yang menginduksi enzim hati, seperti karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan rifampisin, dan melalui penggunaan alkohol secara kronik.

Klindamisin

Klindamisin adalah antibiotika linkosamid, yaitu turunan klorinasi linkomisin. Klindamisin sangat larut air. Klindamisin menghambat tahap dini sintesis protein dengan mekanisme yang serupa dengan kerja makrolida. Klindamisin diberikan secara oral dalam bentuk kapsul klindamisin hidroklorida atau larutan dalam bentuk garam palmitat hidroklorida, atau dalam bentuk injeksi intramuskular atau intravena dalam bentuk fosfat.

Efek Samping Dan Toksisitas. Diare terjadi pada 2-20% penderita. Kolitis pseudomembran dapat berkembang selama atau setelah pengobatan dengan doksisisiklin, yang dapat berakibat fatal. Efek terhadap saluran cerna meliputi mual, muntah, nyeri abdominal dan rasa tidak mengenakan pada mulut. Sekitar 10% penderita mengalami reaksi hipersensitivitas berupa ruam kulit, urtikaria atau reaksi anafilaksis. Efek samping lain meliputi leukopenia, agranulositosis, eosinofilia, trombositopenia, erithema multiform, poliarthritis, jaundis dan kerusakan hati. Beberapa formula parenteral yang mengandung benzylalkohol dapat menimbulkan "gasping syndrome" pada neonatus.

Interaksi Obat. Klindamisin dapat meningkatkan aktivitas obat-obat pemblok neuromuskular, dengan demikian dapat terjadi depresi respirasi. Dengan opioid, klindamisin bersifat aditif memperparah depresi respirasi. Klindamisin mengantagonis aktivitas parasimpatomimetik.

3.3. Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis bertujuan untuk mengurangi risiko terinfeksi malaria, sehingga bila terinfeksi maka gejala klinisnya tidak berat. Kemoprofilaksis ini ditujukan kepada orang yang bepergian ke daerah endemis malaria dalam waktu yang tidak terlalu lama, seperti turis, penelitian lain-lain. Untuk kelompok individu yang akan bepergian dalam jangka waktu lama, sebaiknya menggunakan *personal protection* seperti kelambu, *repellant*, kawat kasa dan lain-lain.

Sehubungan dengan laporan tingginya tingkat resistensi terhadap klorokuin, maka doksisisiklin menjadi pilihan untuk kemoprofilaksis. Doksisisiklin diberikan setiap hari dimulai 1-2 hari sebelum pergi ke daerah endemis malaria dengan dosis 2 mg/kg BB selama tidak lebih dari 4-6 minggu. "**Dosisiklin tidak boleh diberikan pada anak umur <8 tahun dan ibu hamil**"

BAB IV

PROGRAM PENGENDALIAN MALARIA

Kebijakan dan Strategi dalam Pengendalian Malaria

Kebijakan Program Pemberantasan Malaria dalam upaya menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui kegiatan :

1. Diagnosis dini, pengobatan cepat dan akurat (*Early Diagnosis & Prompt Treatment*) melalui :
 - Konfirmasi Lab/ Mikroskopist, RDT (*Rapid Diagnostic Test*)
 - Penggunaan ACT (*Artemisinin Combination Therapy*)
2. Peningkatan Surveilans Epidemiologi
 - Penanggulangan wabah/KLB
3. Pencegahan & Penanggulangan penularan setempat dan faktor risikonya
 - Kelambu berinsektisida
 - *Repellant* (lotion anti nyamuk)
 - Larvasida
 - IRS (Indoor Residual Spraying)
4. Peningkatan komunikasi, Informasi, Edukasi & Dukungan dalam pengendalian Malaria.
 - Penyuluhan tentang malaria serta penanggulangannya
 - Peran serta masyarakat mis. Posmaldes (Pos Malaria Desa).
 - Kerjasama dengan sektor lain mis. LSM, NGO dll

Di Indonesia saat ini terdapat 2 regimen ACT yang digunakan oleh program malaria:

1. Artesunate – Amodiaquin
2. Dihydroartemisinin - Piperaquin

Hasil penelitian di Timika (Papua) Obat antimalaria Dihydroartemisinin – Piperaquin, efikasinya lebih dari 95 % dan efek samping yang lebih rendah /sedikit dibanding Artesunate–Amodiaquin. Selanjutnya obat tersebut diharapkan dapat digunakan di seluruh Indonesia, terutama jika terjadi efek samping terhadap obat Artesunate – Amodiaquin.

Pengobatan Malaria mengacu pada Kepmenkes 041/ Kepmenkes/2007 dan buku saku Penatalaksanaan Kasus Malaria tahun 2007

Perhatian:

- *Primakuin tidak boleh diberikan kepada Anak umur kurang dari satu tahun dan ibu hamil serta penderita defisiensi G6PD tidak boleh menerima primakuin.*
- *Kina tidak boleh diberikan secara intravena, karena membahayakan jantung dan dapat menimbulkan kematian.*
- *Pada penderita gagal ginjal , loading dose tidak diberikan . Dosis maintenance kina diturunkan separuhnya.*
- *Pada hari pertama pemberian kina per oral, berikan primakuin dengan dosis 0,75 mg/kg BB.*
- *Dosis maksimum kina dewasa 2000 mg/hari.*
- *Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak dibawah 8 tahun dan ibu hamil.*
- *Dosisiklin tidak boleh diberikan pada anak umur <8 tahun dan ibu hamil.*
- *Artemeter parenteral tidak boleh diberikan pada penderita yang sedang hamil trimester I.*
- *Pengobatan dalam program pengendalian malaria yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan.*
- *Semua obat anti malaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong karena bersifat iritasi lambung. Oleh sebab itu penderita harus makan terlebih dahulu setiap akan minum obat anti malaria.*

BAB V

PERAN APOTEKER

Sebagai seorang tenaga profesional, seorang Apoteker hendaknya berperan dalam membantu upaya pemerintah dalam menciptakan masyarakat Indonesia yang sehat dan mandiri. Apoteker khususnya harus berperan aktif dalam penanganan penyakit-penyakit yang membutuhkan pengobatan segera maupun jangka panjang, memiliki prevalensi yang tinggi atau juga yang membahayakan jiwa. Peran serta Apoteker ini didasari dengan pengetahuan yang dimiliki Apoteker tentang patofisiologi penyakit; obat-obatan yang diperlukan atau harus dihindari oleh pasien, hal-hal yang harus dipersiapkan dan dihindari oleh tenaga kesehatan termasuk apoteker dalam melaksanakan tugasnya.

Peran aktif Apoteker di antaranya adalah sebagai berikut :

1. Mengarahkan pasien yang diduga menderita penyakit malaria untuk memeriksakan diri.
2. Memotivasi pasien untuk patuh pada pengobatan.
3. Memberikan informasi dan edukasi kepada pasien untuk mempercepat proses penyembuhan. Hal ini dilakukan dengan cara :
 - a. Memberikan informasi kepada pasien tentang penyakit dan pengendalian diri dan lingkungan dalam upaya mencegah penularan.
 - b. Menjelaskan obat-obat yang harus digunakan, indikasi, cara penggunaan, dosis, dan waktu penggunaannya.
 - c. Melakukan konseling kepada pasien untuk melihat perkembangan terapi dan memonitor kemungkinan terjadinya masalah terkait obat
 - d. Membuat pencatatan penggunaan obat pasien (P3) untuk evaluasi pengobatan dan pelaporan
 - e. Untuk membuat pencatatan penggunaan obat pasien (P3), apoteker perlu melakukan tahapan pelayanan kefarmasian sebagai berikut:
 - a. Penggalan dan penyusunan informasi dasar atau data dasar pasien.
 - b. Evaluasi atau pengkajian (*Assessment*) riwayat penggunaan obat oleh pasien untuk melihat kemungkinan adanya masalah terkait obat (MTO).
 - c. Penyusunan Rencana Pelayanan Kefarmasian (RPK).
 - d. Implementasi RPK.
 - e. Monitoring.
 - f. Tindak lanjut terhadap hasil monitoring disertai dengan konseling kepada pasien.

5.1. Masalah Terkait Obat

Masalah terkait obat (MTO) merupakan kejadian atau keadaan yang melibatkan terapi obat yang secara nyata atau potensial mempengaruhi hasil terapi yang diharapkan. Masalah terkait obat berdasarkan masalah, penyebab, tindakan/intervensi dan hasil tindakan/intervensi dapat dikategorikan sebagai berikut:

Kategori dan kode		Keterangan
Masalah	M1	Efek samping Pasien mengalami efek obat yang tidak dikehendaki.
	M2	Masalah Pemilihan Obat Pasien memperoleh atau akan memperoleh obat yang tidak tepat (atau tanpa obat) untuk penyakit atau gangguan penyakitnya. Misal, Doksisisiklin diberikan pada wanita hamil atau anak < 8 tahun.
	M3	Masalah pengaturan dosis Pasien mendapat obat dengan jumlah yang lebih atau kurang dari yang dibutuhkan.
	M4	Masalah Penggunaan Obat Penggunaan obat atau tanpa obat yang keliru.
	M5	Interaksi Terdapat interaksi obat–obat atau obat-makanan ;yang nyata atau potensial.
	M6	Lainnya
Penyebab	P1	Pemilihan obat/dosis Penyebab MTO dapat dikaitkan dengan pemilihan obat/penjadwalan dosis.
	P2	Proses Penggunaan Obat Penyebab MTO dapat dikaitkan dengan cara pasien menggunakan obat, meskipun dengan instruksi penggunaan yang tepat (pada label).
	P3	Informasi Penyebab MTO dapat dikaitkan dengan kesenjangan atau salah interpretasi terhadap informasi.

	P4	Pasien/Psikologis Penyebab MTO dapat dikaitkan dengan kepribadian atau perilaku pasien.
	P5	(Apotek) Logistik Penyebab MTO dapat dikaitkan dengan logistik persepsian atau mekanisme <i>dispensing</i> .
	P6	Lainnya
Tindakan/ intervensi	T0	Tanpa tindakan/intervensi
	T1	Pada tataran penulis resep
	T2	Pada tataran pasien (pendamping)
	T3	Pada tataran obat
	T4	Lainnya
Hasil tindakan/ intervensi	H0	Hari pertama pemberian intervensi
	H1	Hari kedua pemberian intervensi (diukur jumlah parasit)
	H2	Hari ketiga pemberian intervensi (diukur jumlah parasit), apakah parasit sudah berkurang, dan apakah ada efek samping yang muncul.
	H3	Hari keempat pemberian intervensi (diukur jumlah parasit), apakah parasit telah hilang dan apakah ada efek samping yang muncul.

5.2. Komunikasi, Informasi dan Edukasi

Yang harus dilakukan untuk mencegah penularan malaria

Pada situasi penularan yang rendah, antimalaria telah dan sedang digunakan untuk tujuan tertentu menurunkan infektivitas nyamuk-contoh yang dapat dicatat berupa penggunaan primaquin untuk pengobatan malaria *P. falciparum*. Pada penularan yang intens, bagaimanapun, telah lebih awal, supresi infektivitas parasit tidak secara bermakna dijadikan sasaran pengobatan. Saat ini situasi telah berubah. Derivat artemisinin (yang bersifat gametosidal dan dapat menghancurkan tahap aseksual parasit) secara luas dipakai untuk pengobatan malaria, termasuk dalam wilayah yang penularannya intens. Hal ini akan memungkinkan pengaruh obat anti infeksi pada cadangan infeksi dan laju penularan dievaluasi sepanjang keseluruhan intensitas penularan.

Penurunan penularan merupakan hal mendasar dalam pembatasan resistensi obat, dan antimalaria dapat membantu mencapai hal ini, paling tidak pada beberapa situasi. Hal ini memiliki implikasi pada kebijakan pengobatan malaria dan juga untuk pengembangan obat baru. Kemampuan untuk menekan infektivitas parasit harus dimasukkan ke dalam profil senyawa produk yang dievaluasi sebagai antimalaria baru.

Teknik pemetaan intervensi

Pemetaan intervensi bukan merupakan teori atau model baru; tetapi merupakan perangkat tambahan untuk perencanaan dan pengembangan tindakan/intervensi promosi kesehatan termasuk pencegahan penyebaran malaria. Pada proses ini dipetakan alur kebutuhan atau masalah yang dikenal, untuk mengidentifikasi solusi. Meskipun pemetaan intervensi dihadirkan sebagai suatu rangkaian langkah, Bartholomew dan rekan-rekannya (2006) memandang proses perencanaan sebagai proses berulang (iteratif) daripada sebagai proses linier. Perencana proses bergerak bolak balik diantara tugas dan langkah. Prosesnya juga bersifat kumulatif: setiap langkah didasarkan pada langkah sebelumnya, dan perlu diperhatikan bahwa pada langkah tertentu dapat mengarah pada hal yang keliru dan keputusan yang tidak tepat.

Pemetaan intervensi mendeskripsikan proses pengembangan program promosi kesehatan dalam enam langkah, mengikuti pemetaan proses, dan menggunakan proses inti, sebagai berikut:

- i. Penentuan kebutuhan,
- ii. Pendefinisian sasaran program yang didasarkan pada analisis masalah kesehatan secara ilmiah dan faktor penyebab masalah,
- iii. Pemilihan metode teori basis intervensi dan strategi praktis untuk merubah (determinan dari) perilaku terkait kesehatan,
- iv. Pembuatan komponen program dan produksi
- v. Pengantisipasi penerimaan program, pelaksanaan dan keberlanjutan, serta
- vi. Pengantisipasi evaluasi proses dan dampaknya.

Proses ini secara berurut dapat dijabarkan ke dalam lima langkah sebagai berikut:

LANGKAH 1: Menetapkan Matrik Sasaran

- Menyatakan perubahan perilaku dan lingkungan yang diharapkan
- Menspesifikkan sasaran kinerja
- Menspesifikkan faktor pengaruh (determinan)
- Membuat matrik sasaran program dan menuliskan sasaran belajar dan perubahan.

LANGKAH 2: Memilih Metode Berbasis Teori dan Strategi Praktis

- Metode curah pendapat
- Metode transfer ke dalam strategi praktis
- Mengorganisasikan metode dan strategi pada setiap tataran ekologis

LANGKAH 3: Merencanakan Program

- Mengoperasionalkan strategi ke dalam perencanaan, memastikan pelaksanaan dan tempat.
- Mengembangkan desain dokumentasi
- Membuat dan melakukan *pre-test* materi program dengan kelompok sasaran dan pelaksana.

LANGKAH 4: Menyiapkan dan Melaksanakan Rencana

- Mengembangkan sistem saling berkaitan
- Menspesifikkan penyiapan dan pelaksanaan sasaran kinerja
- Menspesifikkan faktor pengaruh (determinan)
- Membuat matrik atau tabel perencanaan
- Menuliskan rencana implementasi

LANGKAH 5: Merencanakan Evaluasi

- Mengembangkan model evaluasi
- Mengembangkan pertanyaan evaluasi proses dan pengaruh
- Mengembangkan indikator dan pengukuran
- Menspesifikkan desain evaluasi
- Menuliskan rencana evaluasi

Teknik dan metode ini dapat digunakan untuk merencanakan intervensi atau tindakan dalam mengurangi penyebaran penyakit malaria, misalnya bagaimana memilih metode dan strategi untuk melaksanakan penyuluhan dalam mengurangi penyebaran malaria.

Penyuluhan

Penyuluhan tentang pencegahan dan penanggulangan penyakit malaria perlu dilaksanakan secara berkelanjutan terutama mengingat sebagian besar penyebab penyakit malaria adalah karena kurangnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat dalam melindungi diri mereka terhadap penyakit tersebut. Penyuluhan dapat dilakukan secara langsung ataupun tidak langsung. Penyuluhan langsung dapat dilakukan secara perorangan maupun kelompok; sedangkan penyuluhan tidak langsung dapat dilakukan melalui penyampaian pesan-pesan penting dalam bentuk brosur, *leaflet*, *poster* atau tulisan dan gambar serta rekaman melalui media cetak atau elektronik.

Apoteker diharapkan dapat memberikan penyuluhan secara personal dengan pasien. Penyuluhan secara personal dapat meningkatkan upaya pencegahan penularan maupun ketertularan serta kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan manakala terserang. Hendaknya Apoteker memastikan bahwa pasien tahu tentang penyakit yang diderita, pentingnya kepatuhan terhadap pengobatan yang disarankan serta akibat dari ketidakpatuhan atau kelalaian dalam menjalankan pengobatan. Keluarga pasien harus diberi pengertian bahwa penyakit malaria dapat menimbulkan komplikasi lebih lanjut seperti kematian apabila tidak ditangani dengan baik.

Konseling

Tujuan pemberian konseling kepada pasien adalah untuk mengetahui sejauh mana pengetahuan dan kemampuan pasien dalam menjalani pengobatan serta untuk memantau perkembangan terapi yang sedang dijalani pasien. Ada tiga pertanyaan utama (*Three Prime Questions*) yang dapat digunakan oleh Apoteker dalam membuka sesi konseling untuk pertama kali. Pertanyaan tersebut adalah sebagai berikut:

1. Apa yang telah dokter katakan tentang obat Anda?
2. Apa yang dokter jelaskan tentang harapan setelah minum obat ini?
3. Bagaimana penjelasan dokter tentang cara minum obat ini?

Pengajuan ketiga pertanyaan di atas dilakukan dengan tujuan :

- Agar tidak terjadi pemberian informasi yang tumpang tindih (menghemat waktu)
- Mencegah pemberian informasi yang bertentangan dengan informasi yang telah disampaikan oleh dokter (misalnya menyebutkan indikasi lain dari obat yang diberikan) sehingga pasien tidak akan meragukan kompetensi dokter atau apoteker
- Untuk menggali informasi seluas-luasnya (dengan tipe *open ended question*).

Tiga pertanyaan utama tersebut dapat dikembangkan dengan pertanyaan-pertanyaan berikut sesuai dengan situasi dan kondisi pasien:

1. Apa yang dikatakan dokter tentang peruntukan/kegunaan pengobatan Anda?
 - Persoalan apa yang harus dibantu?
 - Apa yang harus dilakukan?
 - Persoalan apa yang menyebabkan Anda ke dokter?
2. Bagaimana yang dikatakan dokter tentang cara pakai obat Anda?
 - Berapa kali menurut dokter anda harus menggunakan obat tersebut?
 - Berapa banyak Anda harus menggunakan?
 - Berapa lama Anda terus menggunakan?
 - Apa yang dikatakan dokter bila Anda lupa minum obat?
 - Bagaimana Anda harus menyimpan obat?
 - Apa artinya 'tiga kali sehari' bagi Anda?
3. Apa yang dikatakan dokter tentang harapan terhadap pengobatan Anda?
 - Pengaruh apa yang Anda harapkan tampak?
 - Bagaimana Anda tahu bahwa obat tersebut bekerja?
 - Pengaruh buruk apa yang dikatakan dokter kepada Anda untuk diwaspadai?
 - Perhatian apa yang harus Anda berikan selama dalam pengobatan ini?
 - Apa yang dikatakan dokter apabila Anda merasa makin parah/buruk?
 - Bagaimana Anda bisa tahu bila obat tersebut tidak bekerja?

Pada akhir konseling perlu dilakukan verifikasi akhir (*tunjukkan dan katakan*) untuk lebih memastikan bahwa hal-hal yang dikonselingkan dipahami oleh

pasien terutama dalam hal penggunaan obat dapat dilakukan dengan menyampaikan pernyataan sebagai berikut:

“ sekedar untuk meyakinkan supaya tidak ada yang terlupa, silakan diulangi bagaimana Anda menggunakan obat”.

Salah satu ciri khas konseling adalah lebih dari satu kali pertemuan. Pertemuan-pertemuan selanjutnya dalam konseling dapat dimanfaatkan Apoteker dalam memonitoring kondisi pasien. Pemantauan terhadap kondisi pasien dapat dilakukan Apoteker pada saat pertemuan konsultasi rutin atau pada saat pasien menebus obat, atau dengan melakukan komunikasi melalui telepon atau internet. Pemantauan kondisi pasien sangat diperlukan untuk menyesuaikan jenis dan dosis terapi obat yang digunakan. Apoteker harus mendorong pasien untuk melaporkan keluhan ataupun gangguan kesehatan yang dirasakannya sesegera mungkin.

5.3. Monitoring dan Evaluasi

Sebagai tindak lanjut terhadap pelayanan kefarmasian pengobatan malaria perlu dilakukan monitoring dan evaluasi untuk menilai perkembangan pasien (indikator perubahan klinis), maupun perubahan perilaku masyarakat (indikator perilaku) untuk menilai tercapainya tujuan dan sasaran serta kualitas pelayanan kefarmasian yang diberikan.

Tujuan umum monitoring dan evaluasi yaitu diperolehnya informasi yang akurat tentang pasien, pengobatannya serta perilaku masyarakat untuk melihat apakah tindakan atau intervensi yang dipilih dalam penanganan penyakit malaria sudah tepat sasaran atau belum.

Tujuan Khusus:

1. Melakukan monitoring tindakan pelayanan kefarmasian yang dilakukan dengan melihat perkembangan kondisi pasien terkait perubahan status perkembangan kesehatan pasien sebagai akibat penggunaan terapi obat.
2. Menilai respon atau perubahan perilaku masyarakat sebagai hasil komunikasi, informasi dan edukasi masyarakat terkait dengan penanganan penyakit malaria.
3. Mengevaluasi kualitas proses dan hasil pelayanan kefarmasian di tempat perawatan pasien:
 - Menilai keakuratan dan kelengkapan pengkajian awal;

- Menilai kesesuaian perencanaan dan ketepatan dalam melakukan pelayanan kefarmasian;
 - Menilai efektifitas dan efisiensi pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang dilakukan
4. Memperoleh data statistik yang dapat digunakan untuk mendukung pengambilan keputusan berikutnya
- Apoteker memperoleh data evaluasi ini dengan cara :
- Secara teratur mencatat pelayanan kefarmasian yang dilakukan kepada pasien melalui pencatatan penggunaan obat pasien.
 - Memperoleh informasi dari pasien dan keluarga tentang persepsi mereka terhadap pelayanan yang diberikan.

Informasi yang diperoleh melalui kedua cara ini, diolah dan dianalisis untuk mengetahui kualitas pelayanan kefarmasian yang dilakukan dan juga untuk memilih dan merencanakan langkah strategi perbaikan selanjutnya.

5.4. Dokumentasi

Dalam menjalankan tugas, seorang Apoteker harus mendokumentasikan segala kegiatan kedalam bentuk dokumentasi yang sewaktu-waktu dapat diakses ataupun ditinjau ulang. Hal ini bermanfaat sebagai bukti otentik pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang dapat digunakan untuk tujuan penelitian maupun verifikasi pelayanan. Dokumentasi juga akan memudahkan tugas Apoteker dalam memberikan pelayanan informasi obat untuk kasus yang sama, Apoteker tidak perlu menelusuri literatur dari awal lagi, cukup dengan melihat arsip kasus sebelumnya. Apoteker harus melakukan Pencatatan Penggunaan Obat Pasien (P3) atau *Patient Medication Record (PMR)*.

BAB VI

PENUTUP

Pelayanan kefarmasian merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari pelayanan kesehatan. Apoteker dituntut untuk aktif mengambil bagian dalam pelayanan kesehatan khususnya pelayanan kefarmasian sesuai dengan kompetensinya.

Untuk meningkatkan kompetensinya, apoteker harus selalu belajar secara terus menerus baik melalui pendidikan formal maupun non formal dan diharapkan bisa menjalin hubungan (*networking*) dengan apoteker yang seminat. Buku saku Pelayanan Kefarmasian Untuk Penyakit Malaria diharapkan dapat membantu apoteker dalam pemberian informasi kepada pasien.

GLOSSARY

Artemisinin-based combination therapy (ACT). Kombinasi dari artemisinin atau turunannya dengan satu atau lebih antimalaria lain dari kelas yang berbeda.

Siklus aseksual. Siklus hidup dari parasit malaria di sel darah merah *host* (fase intra-eritrositik) dari invasi merozoit sampai pecahnya skizon (merozoit – *ring stage* – trofozoit – skizon – merozoit-merozoit). Durasi sekitar 48 jam pada *P. falciparum*, *P. ovale* dan *P. vivax*; 72 jam di *P. malariae*.

Parasitemia aseksual. Adanya parasit aseksual di sel darah merah *host*. Level parasitemia aseksual dapat diketahui dengan beberapa cara : persentase sel darah merah terinfeksi, jumlah sel terinfeksi per unit volume darah, jumlah parasit yang terlihat dalam mikroskop pada satu film tipis darah, atau jumlah parasit yang terlihat dalam mikroskop per 200-1000 sel darah putih pada satu film tipis darah.

Malaria serebral. Malaria *falciparum* dengan koma (skala koma Glasgow <11, skala koma Blantyre <3). Malaria dengan koma selama >30 menit setelah *seizure* dapat disebut malaria serebral.

Combination treatment (CT). Pengobatan kombinasi. Kombinasi 2 atau lebih antimalaria dari kelas yang berbeda dengan mekanisme aksi yang tidak berhubungan.

PUSTAKA

1. Depkes, *Profil Kesehatan Indonesia*, Jakarta, 2004.
2. Depkes, *Profil Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan*, Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, 2006.
3. www.depkes.go.id.
4. Hasan, D, *Rasio Efektifitas Biaya Obat Antimalaria Kombinasi Artesunate + Amodiaquin Dan Kombinasi Sulfadoksin + Pirimetamin Dalam Terapi Malaria Falsiparum*, Disertasi Program Doktor UI, 2006.
5. dr. Arlan Prabowo, *Malaria Mencegah & Mengatasinya*, Cetakan II, Penerbit Puspa Swara, 2007, Jakarta
6. WHO, *Guidlines for the Treatment of Malaria*, 2006
7. Sweetman, C, Sean. *Martindale The complete drug reference*, 34th ed, Pharmaceutical Press, 2005, UK
8. www.cdc.gov/malaria
9. Depkes, *Pedoman Pengelolaan Obat Program Malaria*, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, 2005.
10. Depkes, *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*, Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, 2006.
11. Depkes, *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*, Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, 2007.