

[TINJAUAN PUSTAKA]

MANAJEMEN TERAPI MALARIA FALCIPARUM YANG RESISTEN TERHADAP KLOOROKUIN

Reiner Surira Kombonglangi

Fakultas Kedokteran, Universitas Cendrawasih

Abstrak

Kegagalan pengobatan menggunakan klorokuin sebagai lini pertama obat anti malaria telah menyebar ke berbagai belahan dunia. Resistensi obat antimalaria terus menjadi ancaman yang mengarah ke upaya pengendalian malaria terus menerus dan memutuskan untuk memantau keefektifan dari obat ini untuk menginformasikan obat anti malaria. Sejak kejadian itu, WHO menyarankan pengobatan *Artemisin Combination Therapy (ACT)*. WHO memberikan standar penilaian 28 hari digunakan untuk menilai respon klinis dan parasitologi dengan mengamati langsung pengobatan AL malaria tanpa komplikasi. AL menjadi obat yang aman dan berkhasiat untuk pengobatan malaria *Plasmodium falciparum* tanpa komplikasi

Kata Kunci: *Plasmodium falciparum*, Resistensi Klorokuin, gen *Pfcr*t T76, ACT

THERAPY MANAGEMENT FOR MALARIA FALCIPARUM RESISTENCED OF CLOOROQUIN

Abstract

Failure of treatment with chloroquine as first-line anti-malarial drugs has spread to many parts of the world. Antimalarial drug resistance continues to be a threat that leads to continuous efforts to control malaria and decided to monitor the effectiveness of these drugs to inform anti-malarial drugs. Since that incident, WHO recommends treatment Artemisin Combination Therapy (ACT). A World Health Organization (WHO) standardized 28 day assessment protocol was used to assess clinical and parasitological responses to directly observed AL treatment of uncomplicated malaria. AL remains a safe and efficacious drug for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria.

Key Words: *ACT (Arthemeter dan Lumefantrine), Chloroquine resistance, Pfcr*t T76 gene, *Plasmodium falciparum*

Korespondensi : Reiner Surira Kombonglangi | theprofdoctoreiner@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit malaria merupakan salah satu infeksi yang memberikan morbiditas yang cukup tinggi di dunia, dan merupakan infeksi ketiga teratas dalam jumlah kematian. Tiga ratus juta penduduk diserang setiap tahunnya dan 2-4 juta meninggal. Indonesia merupakan daerah endemis malaria yang menjadi perhatian utama kementerian kesehatan untuk dilakukan eliminasi disamping infeksi tuberculosis dan infeksi HIV/AIDS.^{1,2}

Malaria disebabkan oleh infeksi parasit genus *Plasmodium*. Terdapat beberapa spesies *Plasmodium* yang lazim menyebabkan penyakit pada manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale*. Di antara keempat spesies tersebut, *P.falciparum* merupakan spesies yang mematikan, oleh karena potensinya menyebabkan komplikasi serebral.^{2,3}

Namun sejak tahun 1950-an terdapat kecenderungan meningkatnya kembali kasus malaria walaupun telah dilakukan pengobatan pada penderita dan pengendalian vektor, ditambah lagi dengan adanya laporan dari beberapa negara di dunia tentang beberapa kasus malaria falciparum yang resisten terhadap pengobatan klorokuin. Kasus resisten diduga menyebar ke berbagai negara lain. Di Indonesia telah dilaporkan pula beberapa kasus resisten *P.*

WHO telah merekomendasikan pengobatan malaria falciparum sebagai pengganti klorokuin dengan menggunakan terapi kombinasi artemisinin (ACT) dan Primakuin.

Ketika nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung parasit malaria dalam kelenjar liurnya menusuk kulit hospes, sporozoit akan masuk melalui proboscis ke dalam peredaran darah lalu ke dalam sel hati setelah setengah sampai satu jam. Didalam sel hati sporozoit berkembang menjadi trofozoit hati dan berkembang biak sampai menjadi skizogoni praeritrosit atau eksoeritrositer primer. Inti parasit dan sitoplasma membelah diri sehingga membentuk beribu-ribu merozoit yang menyebabkan inti sel hati terdorong ke tepi tetapi tidak ada reaksi disekitar jaringan hati. Kemudian skizon pecah, merozoit keluar dan masuk ke peredaran darah, sebagian besar menyerang eritrosit yang berada disinusoid hati tetapi beberapa di fagositosis.⁴

Merozoid yang dilepaskan oleh skizon jaringan mulai menyerang eritrosit. Invasi merozoit tergantung pada interaksi reseptor pada eritrosit, glikoforin, dan merozoit itu sendiri.

Sisi anterior merozoit melekat pada membran plasma eritrosit, kemudian membrane merozoit menebal dan bergabung dengan membran plasma eritrosit, lalu melakukan invaginasi, membentuk vakuol dengan parasit berada didalamnya. Pada saat merozoit masuk, selaput permukaan dijepit sehingga lepas. Parasit mencerna hemoglobin yang ada didalam eritrosit dan meninggalkan sisa metabolismenya berupa pigmen malaria (hemozoin dan hematin). Setelah masa pertumbuhan parasit berkembang biak secara aseksual melalui proses pembelahan skizogoni dimana inti parasit membelah diri menjadi sejumlah inti yang lebih kecil. Kemudian dilanjutkan dengan pembelahan sitoplasma untuk membentuk skizon. Skizon matang mengandung bentuk-bentuk bulat kecil, terdiri atas inti dan sitoplasma yang disebut merozoit.⁴

Setelah proses skizogoni selesai, eritrosit pecah dan merozoit di lepaskan ke dalam aliran darah (sporulasi). Kemudian merozoid masuk ke dalam eritrosit baru dan generasi lain dibentuk dengan cara yang sama secara berulang-ulang selama infeksi dan menimbulkan parasitemia yang meningkat dengan cepat sampai proses dihambat oleh respon imun hospes. Setelah 2 atau 3 generasi (3-15 hari) merozoid dibentuk, sebagian merozoit tumbuh menjadi stadium seksual yang disebut gametogoni (gamesitogenesis) dimana merozoit tumbuh tetapi intinya tidak membelah. Pada *P.falciparum* terdapat suatu protein yang dikenal sebagai *P. falciparum erythrocyte membran protein-1* (PfEMP1) yang diekspresikan pada permukaan eritrosit yang terinfeksi yang dikode oleh family gen *var* yang cukup besar dan sangat bervariasi. Diduga gen ini memegang peranan penting dalam pathogenesis *P. falciparum*.⁴

Klorokuin merupakan obat anti malaria golongan 4-aminokuinolin yang bersifat skizontisida darah terhadap semua jenis plasmodia pada manusia dan gametosida untuk *P.vivax*, *P.ovale*, dan *P.malariae*. Secara farmakologis klorokuin bekerja dengan mengikat *feriprotoporfirin IX* yaitu suatu cincin hematin yang merupakan hasil metabolisme hemoglobin didalam parasit. Ikatan *feriprotoporfirin IX-klorokuin* ini bersifat melisiskan membrane parasit sehingga parasit mati.^{3,2}

Klorokuin yang dimakan per oral diabsorpsi melalui saluran cerna ke dalam plasma darah kemudian berdifusi ke dalam sitoplasma parasit karena adanya perbedaan tekanan dan konsentrasi. Di dalam sitoplasma parasit,

klorokuin dimasukkan (*uptake*) ke dalam vakuola makanan melalui aktifitas suatu *protein carrier* pada membran vakuola makanan yang homolog dengan *protein carrier* pada manusia yang disebut p-glikoprotein homolog-1 (Pgh1) yang berfungsi sebagai pompa (*ATP binding transport protein*). Selain itu aktifitas Pgh1 juga berfungsi mengeluarkan klorokuin (*efflux*) kembali dari vakuola makanan ke sitoplasma. Namun kecepatan *uptake* yang terjadi lebih besar daripada kecepatan *efflux* sehingga tercapai konsentrasi obat yang tinggi dalam vakuola makanan. Karena vakuola makanan bersifat asam maka klorokuin (yang berada dalam bentuk basa) akan terprotonisasi menjadi bentuk dikationik yang dianggap tidak dapat larut dalam lipid sehingga klorokuin akan terperangkap di dalam vakuola makanan kecuali sedikit yang dikeluarkan oleh Pgh1.⁹

Sejak Foote berhasil mengidentifikasi gen Pfmdr 1, banyak penelitian yang dilakukan untuk membuktikan hubungan mutasi gen tersebut dengan resistensi *P. falciparum*. Namun demikian, mutasi pada Pfmdr 1 saja ternyata tidak cukup untuk memediasi munculnya strain dan fenotip yang resisten terhadap klorokuin dan penurunan terjadi secara multigen bukan hanya Pfmdr saja. Gen Pfcr1 merupakan gen yang terletak pada kromosom 7 parasit *P.falciparum* ternyata berhubungan erat dengan penurunan sifat resistensi melalui uji genetic crossing, dimana gen ini menyandi suatu protein transporter putative sepanjang 425 asam amino yang terletak pada membran vakuola makanan parasit dan diperkirakan berperan dalam influks dan effluks obat ke dan dari dalam vakuola makanan serta berperan dalam pengaturan pH intra vakuola.³

Pada resistensi klorokuin telah terjadi mutasi gen Pfcr1 T76, sehingga membuat obat terperangkap didalam membrane vakuola makanan parasit karena klorokuin diubah menjadi bentuk dikationik yang dianggap tidak dapat larut didalam lipid.^{3,5}

Berikut ini adalah pengobatan lini pertama yang digunakan yaitu:

1. ACT

WHO merekomendasikan pengobatan malaria yang menggantikan klorokuin sebagai pengobatan lini pertama malaria tanpa komplikasi dengan kombinasi terapi artemisin yang terdiri dari artemether 20 mg dan lumefantrine 120 mg. Artemether-Lumefantrine

dianjurkan karena pengurangan parasit yang cepat yang dilakukan oleh artemether kemudian dilanjutkan dengan eliminasi residu parasit dengan lumefantrine yang menunjukkan respon klinis yang cepat. Selain itu kombinasi terapi artemisin lebih disukai karena endoperoksida secara cepat dan kuat mengurangi jumlah parasit, mengurangi kemungkinan resistensi, dan dapat mengurangi penularan penyakit dengan mengurangi muatan gametosit.^{6,10}

2. Primakuin

Primakuin merupakan 8-aminokuinolin, sebuah turunan pertama sintesis anti malaria plasmokuin (plasmokin, pamakuin). 8-aminokuinolin membunuh gametosit matur *Plasmodium falciparum*, melemahkan fase aseksual dari *P. falciparum*. Dosis yang dianjurkan untuk memperlihatkan efek gametosidal adalah 0,25 mg/kgbb/hari selama 14-28 hari dikombinasikan dengan ACT. Obat ini dapat menyebabkan hemolisis pada penderita yang mengalami defisiensi G6PD. Apabila terjadi gejala-gejala hemolisis pada pasien defisiensi G6PD seperti urin berwarna kecokelatan obat ini harus dihentikan dan segera ditangani gejala defisiensi G6PD.^{7,8}

Malaria falciparum merupakan penyakit yang tergolong berat karena bisa menyebabkan malaria cerebral yang berakibat pada kematian. Banyak kasus yang sudah terjadi di tambah dengan adanya kasus resisten terhadap klorokuin yang menimbulkan banyak permasalahan. Keresistenan terhadap klorokuin terjadi karena pemakaian obat yang tidak terkontrol oleh masyarakat sehingga menimbulkan mutasi pada gen Pfcr1 T76, sehingga membuat obat terperangkap didalam membran vakuola makanan parasit karena klorokuin diubah menjadi bentuk dikationik yang dianggap tidak dapat larut didalam lipid.

Berikut ini pengobatan yang dapat diberikan sebagai lini pertama yaitu:

1. Kombinasi terapi artemisin (ACT)

WHO merekomendasikan penggunaan artemether 20 mg dan lumefantrine 120 mg selama 3 - 7 hari tergantung dari kondisi pasien karena pengurangan parasit yang cepat yang dilakukan oleh artemether kemudian dilanjutkan dengan eliminasi residu parasit dengan

lumefantrine yang menunjukkan respon klinis yang cepat.

2. Primakuin
Dosis yang dianjurkan untuk memperlihatkan efek gametosidal adalah 0,25 mg/kgbb/hari selama 14-28 hari dikombinasikan dengan ACT. Obat ini dapat menyebabkan hemolisis pada penderita yang mengalami defisiensi G6PD. Apabila terjadi gejala-gejala hemolisis pada pasien defisiensi G6PD seperti urin berwarna kecokelatan obat ini harus dihentikan dan ditangani gejala defisiensi G6PD.

Ringkasan

1. Penyakit malaria merupakan salah satu infeksi yang memberikan morbiditas yang cukup tinggi, dan merupakan infeksi ketiga teratas dalam jumlah kematian
2. Klorokuin merupakan obat antimalaria golongan 4-amodiakuin yang bersifat skizontisida darah terhadap semua jenis plasmodia pada manusia dan gametosida untuk *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*
3. WHO merekomendasikan pengobatan malaria yang menggantikan klorokuin sebagai pengobatan lini pertama malaria tanpa komplikasi dengan kombinasi terapi artemisin yang terdiri dari arthemeter 20 mg dan lumefantrine 120 mg
4. Arthmeter-Lumefantrine dianjurkan karena pengurangan parasit yang cepat yang dilakukan oleh arthemeter kemudian dilanjutkan dengan eliminasi residu parasit dengan lumefantrine yang menunjukkan respon klinis yang cepat. Selain itu kombinasi terapi ini lebih disukai karena endeperoksida secara cepat dan kuat mengurangi jumlah parasit, mengurangi kemungkinan resistensi, dan dapat mengurangi penularan penyakit dengan mengurangi muatan gametosit

Kesimpulan

Dari hasil permasalahan yang ada dapat disimpulkan bahwa penanganan kasus ini dapat diberikan kombinasi terapi arthemisin (ACT) yaitu artemether 20 mg dan Lumefantrine 120 mg selama 3-7 hari dan dikombinasikan dengan primakuin 0,25 mg selama 14-28 hari.

Daftar Pustaka

1. Harijanto NP. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid 1, edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. 2014. Hlm 595.
2. Zein U. Penanganan terkini malaria falciparum. Medan: FK USU. 2005. Hlm 1-4.
3. Triwani. Deteksi resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin dengan marka situs polimorfik Lys76Tyr Gen Pfcrf menggunakan PCR-RFLP. Palembang: FK UNSRI. 2011. Hlm 1-2.
4. Sutanto I. Buku ajar parasitologi kedokteran, edisi ke-4. Jakarta: FK UI. 2011. Hlm 191-192, 214.
5. Djimdé A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, Diourté Y, dkk. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. NEJM. 2001. 344: 257-263
6. Busiku H, Freddie M, Hawela M, Mulenga M, Pascalina C, Victor C, dkk. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine on treatment of uncomplicated plasmodium falciparum mono-infection in an area of high malaria transmission in Zambia. Malaria journal. 2014. 13: 430-437.
7. Elizabeth AA, Judith R, Nicholas JW. Review: primaquine: the risks and the benefits. Malaria Journal. 2014. 13: 418-425.
8. White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, dkk. Review: Assessment of therapeutic response to gametocidal drugs in *Plasmodium falciparum* malaria. Malaria Journal. 2014. 13: 483.
9. Handayani D. Identifikasi mutasi gen Pfcrf pada *Plasmodium falciparum* yang berhubungan dengan terjadinya resistensi klorokuin di Sumatera selatan. Palembang: UNSRI. 2013. Hlm 24.
10. Lauren B. Goodman & Gilman manual farmakologi dan Terapi. Jakarta: EGC. 2010. Hlm 628-629.