

# KOMBINASI KINA TETRASIKLIN PADA PENGOBATAN MALARIA FALCIPARUM TANPA KOMPLIKASI DI DAERAH RESISTEN MULTIDRUG MALARIA

**JERAHIM TARIKAN**

**Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara**

## **BAB I PENDAHULUAN**

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di terutama di negara – negara tropik . Berbagai upaya pemberantasan malaria telah dilakukan tetapi prevalensi malaria masih tetap tinggi, hal ini disebabkan adanya berbagai hambatan dalam pemberantasan malaria diantaranya resistensi vektor terhadap insektisida dan resistensi parasit terhadap obat anti malaria.

Resistensi parasit malaria terhadap klorokuin muncul pertama kali di Thailand pada tahun 1961 dan di Amerika Serikat pada tahun 1962. Dari kedua fokus ini resistensi menyebar keseluruh dunia. Di Indonesia resistensi Plasmodium falciparum terhadap klorokuin pertama kali dilaporkan di Samarinda pada tahun 1974, kemudian resistensi ini terus menyebar dan pada tahun 1996 kasus - kasus malaria yang resisten klorokuin sudah ditemukan diseluruh propinsi di Indonesia.

Di Medan provinsi Sumatera Utara Endang dkk melaporkan adanya kasus malaria yang resisten klorokuin sebanyak 6 kasus selama periode Januari 2001 hingga April 2001.

Resistensi Plasmodium falciparum terhadap sulfadoxin - pirimetamin pertama kali dilaporkan oleh Hutapea pada 9 kasus di Irian Jaya , kemudian Rumans dkk melaporkan adanya 1 kasus malaria impor yang resisten sulfadoxin- pirimetamin yang berasal dari Irian Jaya, yang mana sebelumnya daerah itu telah dinyatakan resisten terhadap klorokuin pada tahun 1981.

Dengan munculnya resistensi parasit Plasmodium falciparum terhadap klorokuin dan sulfadoxin – pirimetamin ini mengakibatkan pemberantasan malaria menjadi semakin rumit sementara mekanisme terjadinya resistensi belum diketahui pasti apalagi menurut penelitian yang dilakukan oleh Lembaga Biomolekuler Eijman Jakarta yang menyatakan bahwa hampir 100% parasit malaria di Indonesia telah mengalami mutasi gen dan kebal terhadap klorokuin dan antara 30-100 % kebal terhadap sulfadoxin – pirimetamin.

Kina dan tetrasiklin merupakan pilihan terapi pada daerah dengan resistensi klorokuin dan sulfadoxin - pirimetamin ( *multidrug* ). Dimana penambahan tetrasiklin tersebut berguna untuk memberikan efek potensiasi terhadap kina.

Resistensi terhadap kina belum ada dilaporkan secara invivo di Indonesia namun secara invitro telah ditemukan di 6 provinsi ( Jawa Barat, Jawa Tengah, Kalimantan Timur, Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Tengah, dan Irian Jaya). Dosis untuk kina dan tetrasiklin beraneka ragam, ada yang menganjurkan dosis kina sulfat 600 – 650 mg 3x sehari selama 3 -7 hari. Ada yang menganjurkan 3x 650 mg selama 7 sampai 14 hari. Ada yang menganjurkan 10 mg / kg BB 3 x sehari selama 7 hari. Dan ada juga yang menganjurkan 3x 400 mg selama 7 hari. Sedangkan dosis tetrasiklin dianjurkan 250 mg - 500 mg 4x sehari selama 7 hari

Clain *et al* menganjurkan dengan kina basa 8 mg / KgBB 3x sehari selama 5 hari. Bunnag *et al* menemukan pemakaian kombinasi kina 600 mg 3x sehari selama

7 hari-tetrasiklin 250 mg 4 x sehari selama 7 hari *efikasinya* sangat berbeda bermakna dibanding kina 600 mg 3 x sehari selama 5 hari – tetrasiklin 250 mg 4 x sehari selama 7 hari tanpa dijumpai efek samping yang bermakna

Kecamatan Siabu Kabupaten Mandailing Natal pada tahun 1994 telah dinyatakan oleh Departemen Kesehatan RI sebagai daerah yang resisten terhadap klorokuin dengan penyebaran yang tidak merata, begitu juga hasil dari penelitian Ginting pada tahun 2001 pada daerah tersebut dimana penelitian dilakukan secara *invivo* terhadap 61 pasien yang menderita malaria *falciparum* menemukan ada 29 orang (47,5%) yang resistensi klorokuin dan dari 58 pasien yang diteliti terhadap sulfadoksin – pirimetamin menemukan ada 29 orang (50%) yang resisten. Maka perlu penanggulangan malaria *falciparum* pada daerah tersebut dan pilihan adalah Kina dan tetrasiklin. Kina dan tetrasiklin adalah obat yang murah dan mudah di dapat namun oleh karena kina sangat toksik maka dalam pemakaian di lapangan sering dipakai hanya 3 sampai 5 hari<sup>17</sup> sementara Metger *et al* melaporkan dengan pengobatan 3 hari hanya menemukan penyembuhan sebesar 38% dan beberapa peneliti lain menemukan adanya kegagalan pengobatan selama 4 hari.

Untuk itu kami ingin mengetahui *efikasi* dan efek samping kombinasi kina 5 hari - tetrasiklin 7 hari (K5T7) dibanding kina 7 hari – tetrasiklin 7 hari (K7T7) dengan dosis kina 10 mg / kg BB / kali 3 x sehari dan tetrasiklin dengan dosis 4 x 250 mg / hari untuk mengatasi malaria *falciparum* tanpa komplikasi pada daerah yang telah resisten terhadap klorokuin dan sulfadoxin – pirimetamin (*Multidrug*) yang mana sebelumnya penelitian ini sudah pernah dilakukan pada tahun 1996 di Thailand .

## **BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN**

### **2.1. Malaria *falciparum* tanpa komplikasi**

Malaria *falciparum* tanpa komplikasi yang digolongkan sebagai malaria ringan adalah penyakit malaria yang disebabkan *Plasmodium falciparum* dengan tanda klinis ringan terutama sakit kepala, demam, menggigil, dan mual tanpa disertai kelainan fungsi organ.

Sedangkan malaria *falciparum* dengan komplikasi umumnya digolongkan sebagai malaria berat yang menurut WHO di defenisikan sebagai infeksi *Plasmodium falciparum* stadium aseksual dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut :

1. Malaria serebral yang ditandai dengan koma dan tidak bisa dibangunkan. Derajat penurunan kesadaran harus dilakukan penilaian berdasarkan GCS (*Glasgow coma scale*) kurang dari 11 ( 3 respon mata, 5 respon motorik, 3 respon bicara), atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang dan tidak disebabkan penyakit lain
2. Anemia berat ( Hb < 5 gr% atau hematokrit < 15 %)
3. Gagal ginjal akut ( urin kurang dari 400 ml / 24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml / kgBB pada anak-anak setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin >3 mg%)
4. Edema paru / ARDS (*Adult respiratory distress syndrome*)
5. Hipoglikemia : Gula darah < 40 mg%
6. Gagal sirkulasi atau Syok : Tekanan darah sistolik < 70 mmHg .

7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, *tractus digestivus*, dan atau disertai kelainan laboratorium adanya gangguan koagulasi intravaskular.
8. Kejang berulang lebih dari 2 kali / 24 jam.
9. Asidemia (  $\text{PH} < 7,25$ ) atau asidosis ( Plasma bikarbonat  $< 15 \text{ mmol/L}$ )
10. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut ( bukan karena obat anti malaria pada kekurangan G6PD)
11. Diagnosa Post mortem dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh darah kapiler otak.

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat sesuai dengan gambaran klinik daerah setempat ialah :

1. Gangguan kesadaran ringan (  $\text{GCS} < 15$  ) .
2. Kelemahan otot ( tak bisa duduk / berjalan ) tanpa kelainan neurologik.
3. Hiperparasitemia  $> 5\%$  pada daerah hipoendemik atau daerah tak stabil malaria
4. Ikterik ( Bilirubin  $> 3 \text{ mg\%}$ )
5. Hiperpireksia ( temperatur  $> 40^{\circ} \text{C}$ ) pada orang dewasa / anak

## 2.2. Daur hidup plasmodium

Dalam siklus hidupnya plasmodium falciparum mempunyai dua hospes yaitu vertebrata dan nyamuk. Siklus aseksual didalam hospes disebut *skizogoni* dan siklus seksual yang membentuk *sporozoit* di dalam nyamuk disebut *sporogoni*

### 2.2.1. Siklus aseksual

*Sporozoit* infeksius dari kelenjar ludah nyamuk anopheles betina dimasukkan kedalam hospes *vertebra* ( manusia ) melalui tusukan nyamuk tersebut. Dalam waktu tiga puluh menit jasad tersebut memasuki sel - sel parenkim hati dan dimulai stadium *eksoeritrositik* dari pada daur hidupnya. Didalam sel-sel hati parasit tumbuh menjadi *skizon* dan berkembang menjadi *merozoit*. Sel hati yang mengandung parasit pecah dan *merozoit* keluar dengan bebas, sebagian di *fagosit*. Oleh karena prosesnya terjadi sebelum memasuki eritrosit maka disebut stadium *preeritrosit* atau *eksoeritrositik*. Siklus *eritrositik* dimulai saat *merozoit* memasuki sel - sel darah merah . Parasit tampak sebagai kromatin kecil dikelilingi oleh sitoplasma yang membesar , bentuk tidak teratur dan mulai membentuk *tropozoit*. *Tropozoit* berkembang menjadi *skizon* muda kemudian menjadi *skizon* matang dan membelah banyak menjadi *merozoit*. Dengan selesainya pembelahan tersebut sel darah merah pecah dan *merozoit*, pigmen, sisa sel keluar memasuki plasma darah . Parasit memasuki sel darah merah lainnya untuk mengulangi siklus *skizogoni*. Beberapa *merozoit* memasuki eritrosit dan membentuk *skizon* dan lainnya membentuk *gametosit* yaitu bentuk seksual.

### 2.2.2. Siklus seksual

Terjadi dalam tubuh nyamuk. *Gametosit* yang bersama darah tidak dicerna oleh sel-sel lain. Pada *makrogamet* (jantan) kromatin membagi menjadi 6-8 inti yang bergerak kepinggir parasit, dipinggir ini beberapa filamen dibentuk seperti cambuk dan bergerak aktif disebut *mirkogamet*. Pembuahan terjadi karena masuknya mikrogamet kedalam makrogamet untuk membentuk *zigot*. *Zigot* berubah bentuk seperti cacing pendek disebut *ookinet* yang dapat menembus lapisan epitel dan membran basal dinding lambung. Ditempat ini *ookinet* membesar disebut *ookista* . Didalam *ookista* dibentuk ribuan *sporozoit* menembus kelenjar dan masuk ke kelenjar ludah nyamuk dan bila nyamuk menggigit / menusuk manusia maka *sporozoit* masuk kedalam darah dan mulailah siklus *preeritrositik*

### **2.3. Diagnosa malaria falciparum**

Diagnosa malaria falciparum berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan mikroskopis.

#### **2.3.1. Gejala klinis**

Gejala klinis malaria falciparum tanpa komplikasi merupakan petunjuk penting untuk mendiagnosa malaria. Sebelum gejala klinis timbul biasanya terdapat gejala prodromal seperti lesu, sakit kepala, nyeri otot/ tulang, mual, anoreksia, diare ringan, perut tak enak, dan kadang- kadang rasa dingin dipunggung, sedangkan gejala klasik yaitu terjadinya trias malaria (**malaria proxysm**) secara berurutan yaitu :

##### **A. Periode dingin**

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering , penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh tubuh bergetar dan gigi gemertak, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan meningkatnya temperatur.

##### **B. Periode panas**

Muka penderita merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat sampai 40 ° C atau lebih. Periode ini lebih lama dapat sampai 2 jam atau lebih diikuti keadaan berkeringat.

##### **C. Periode berkeringat**

Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun, penderita merasa capek dan sering tertidur.

Namun pada pasien – pasien yang tinggal didaerah endemis malaria gejala tersebut tidak khas oleh karena penderita telah mengalami semi imun

#### **2.3.2 Pemeriksaan miroskopis**

Pemeriksaan mikroskopis dengan sediaan darah tebal dan tipis merupakan pemeriksaan yang terpenting. Interpretasi pemeriksaan mikroskopis yang terbaik adalah berdasarkan hitung kepadatan parasit dan indentifikasi parasit yang tepat. Pemeriksaan mikroskopis satu kali yang memberi hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosa demam malaria dan untuk itu diperlukan pemeriksaan serial dengan interval pemeriksaan diantara satu hari. Dalam hal ini waktu pengambilan sampel darah sebaiknya pada akhir periode demam memasuki periode berkeringat . Periode ini *tropozoit* dalam sirkulasi mencapai jumlah maksimal dan cukup matur sehingga memudahkan indentifikasi spesies parasit . Pemeriksaan miroskopis dapat dilakukan dengan menggunakan sediaan darah tebal dan tipis. Pemeriksaan miroskopis adalah merupakan standard baku dan apabila dilakukan dengan cara yang benar mempunyai nilai *sensitivitas* dan *spesifitas* hampir 100 %

##### **2.3.2.1. Cara pemeriksaan sediaan darah tebal**

Untuk melihat adanya parasit aseksual dari plasmodium malaria dapat dilakukan dengan mengambil darah dari jari tangan penderita kemudian diletakkan pada dek gelas dan biarkan kering, kemudian selama 5 –10 menit diwarnai dengan pewarnaan giemsa yaitu cairan giemsa 10 % dalam larutan buffer PH 7,1. Setelah selesai diwarnai maka sediaan darah dicuci dengan hati- hati selama 1-2 detik lalu biarkan kering dan siap untuk diperiksa. Pemeriksaan dengan hapusan darah tebal diperlukan untuk menghitung kepadatan parasit.

### 2.3.2.2 Cara pemeriksaan sediaan darah tipis

Sediaan darah tipis berguna untuk mengidentifikasi jenis parasit malaria. Cara pengecatan sama dengan pemeriksaan darah tebal namun sebelum dicat sediaan darah difiksasi dulu dengan metanol murni.

### 2.3.2.3 Cara menghitung kepadatan parasit

$$\text{Jumlah parasit aseksual dalam } 1 \text{ mm}^3 = \frac{\text{X} \cdot \text{Jumlah lekosit} / \text{mm}^3}{200}$$

dimana X = jumlah parasit aseksual per 200 lekosit

### 2.4. Defenisi resistensi obat

Resistensi obat malaria adalah kemampuan sejenis parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit meskipun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standard maupun dengan dosis yang lebih tinggi dan masih bisa ditolerir oleh pemakai obat.

### 2.5. Defenisi resistensi *multidrug*

Resistensi *multidrug* ( *Multidrug resistant / MDR* ) terhadap obat malaria adalah adanya resistensi plasmodium falciparum terhadap lebih dari dua jenis obat anti malaria yang sehari – hari dipakai dalam pengobatan malaria

### 2.5. Mekanisme terjadinya resistensi obat

Mekanisme terjadinya resistensi obat belum diketahui dengan pasti tetapi diduga bahwa resistensi terjadi karena mutasi gen dan mutasi ini terjadi karena tekanan obat atau penggunaan obat dalam dosis subkuratif.

Menurut **Clyde**, klorokuin bekerja dengan mengikat cincin *feriprotoporfirin ix* suatu hematin yang merupakan hasil metabolisme hemoglobin didalam parasit. Ikatan *feriprotofirin ix* – klorokuin ini bersifat melisiskan membran parasit sehingga parasit mati. Resistensi parasit terhadap klorokuin terjadi karena (1) Tempat ikatan klorokuin pada eritrosit berkurang sehingga parasit dalam eritrosit tidak dapat dibunuh . (2) mutasi terjadi multigen sehingga resistensi cepat terjadi. Pirimetamin bekerja dengan menghambat enzim *dihidrofolat reduktase* sehingga parasit tidak mampu membuat *asam tetrahidrofolat* akibatnya parasit tidak mampu melanjutkan siklus hidupnya dan akhirnya difagosit. Pada parasit plasmodium falciparum yang telah mengalami mutasi dimana mutasi terjadi hanya pada satu gen sehingga resistensi akan cepat terjadi. Sulfadoxin bekerja dengan mengadakan kompetisi dengan *PABA* ( *para amino benzoic acid* ) dalam memperebutkan enzim *dihidrofolat sintetase* sehingga pembentukan asam *dihidrofolat* terganggu dan asam folat yang diperlukan parasit tidak terbentuk. Resistensi terhadap sulfadoxin karena parasit mampu menggunakan jalan pintas sehingga terhindar dari pengaruh sulfadoksin

Menurut **Cowman** pada umumnya bila terjadi resistensi terhadap suatu obat malaria akan diikuti dengan resistensi obat malaria lainnya , karena diduga mekanisme resistensi obat klorokuin sama dengan obat malaria lainnya . Resistensi terjadi karena mutasi gen dan mutasi gen terjadi akibat tekanan obat yang terus menerus . Akibat mutasi parasit tetap hidup dalam jalur metabolisme lain sehingga terhindar dari pengaruh obat . Resistensi terhadap obat klorokuin mutasi terjadi multigenik sehingga resistensi terjadi secara perlahan – lahan

## 2.7. PEMERIKSAAN RESISTENSI MALARIA FALCIPARUM

Pemeriksaan sensitivitas plasmodium falciparum terhadap obat malaria dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu *in vivo* dan *in vitro*. Pemeriksaan *in vivo* bertujuan untuk menentukan derajat resistensi *P. falciparum* pada penderita yang diberi obat malaria dengan dosis standart dengan mengamati parasit malariannya dalam batas waktu tertentu

### 2.7.1. CARA INVIVO

Sebelum dilakukan pemeriksaan *in vivo* ada beberapa syarat yang harus dipenuhi penderita yaitu :

1. Bisa diajak berkomunikasi
2. Sediaan darah hanya mengandung Plasmodium falciparum dan bukan infeksi campuran
3. Kepadatan parasit aseksual lebih besar atau sama dengan 500 permm<sup>3</sup>
4. Gejala klinis tidak berat dan keadaan umum baik
5. Penderita bebas dari pemakaian klorokuin, kina atau tetrasiklin selama 14 hari terakhir, dalam 4 minggu terakhir bebas dari sulfa, sulfadoksin pirimetamin dan dalam 6 minggu bebas dari meflokuin ( data ini diperoleh dari wawancara)

Untuk melihat resistensi dilakukan perhitungan kepadatan parasit pada hari ke 0,2,7, dan ke 28. WHO membuat kriteria dalam menentukan derajat resistensi parasit secara *in vivo* dengan kriteria Sensitif (S) atau resistensi (R) yang terdiri dari resistensi I (RI), resistensi II (RII), resistensi III (RIII) dan kriteria ini berdasarkan waktu dan jumlah parasit didalam darah yang diperiksa sebelum dan sesudah pengobatan.

Disebut sensitif (S) bila parasit aseksual menghilang sebelum hari ke 7 dan masih negatif pada hari ke 7 (H7), serta tidak muncul meskipun test diperpanjang sampai hari ke 28 (H 28).

Disebut RIII apabila selama 48 jam pertama masa pengobatan (H2) , pengurangan kepadatan parasit aseksual sama atau kurang dari 25% dari kepadatan sebelum diberi pengobatan pada hari ke 0 (H0) dan pada keadaan ini test tidak perlu diteruskan dan penderitanya langsung saja diobati dengan obat malaria lainnya kecuali bila keadaan umum penderita baik walaupun penurunan parasitemia kurang dari 25 % maka dilanjutkan pemeriksaan hingga hari ke 7 (H7)

Disebut resistensi II bila *Parasitemia aseksual* tidak pernah menghilang tetapi dalam 48 jam pertama masa pengobatan (H2) berkurangnya kepadatan parasit lebih dari 25 % dibanding hari ke 0 (H0)

Disebut resistensi I bila parasit aseksual menghilang pada hari ke 7 (H7) timbul lagi pada hari ke 28 (H28). Test ini mudah dilakukan dilapangan dengan jumlah dan pengetahuan petugas yang terbatas , namun test ini mempunyai kelemahan karena tidak dapat mendeteksi adanya variasi farmakokinetik, infeksi ulang, kepatuhan pasien dan respon imun. Oleh karena itu pada test jangka panjang sulit untuk membedakan *reinfesksi* dan *rekrudensi* bila penderita didaerah malaria dengan transmisi tinggi.

### 2.7.2. INVITRO

Test invitro dilakukan dengan mengambil darah penderita dengan tabung kapiler berheparin sebanyak 100 uL . Darah dicampur dengan medium RPMI 1640 (*Roswell park memorial institute*) dan bikarbonat dan campuran ini dimasukkan dalam mikropipet yang telah berisi obat malaria dalam konsentrasi yang berbeda – beda dari rendah sampai tinggi dan di inkubasi selama 23-32 jam. Plasmodium

falciparum dinyatakan sensitif bila pada biakan dengan konsentrasi klorokuin 4,0 piko mol atau kurang tidak terbentuk skizon dan dinyatakan resisten bila masih ada pembentukan skizon pada biakan dengan konsentrasi klorokuin 8 pikomol atau lebih.

Test invitro mulanya dikembangkan untuk mengatasi kesulitan test invivo tetapi ternyata test ini tidak spesifik, tidak sensitif dan banyak syarat yang harus dipenuhi dalam menganalisa sehingga tidak praktis penggunaannya dilapangan oleh karena itu test invivo lebih sering dipergunakan dilapangan.

## 2.8. OBAT ANTI MALARIA

Saat ini upaya pemberantasan penyakit malaria ditujukan terhadap :

1. Parasit malaria , dengan memberikan pengobatan kepada mereka yang diduga menderita malaria atau yang telah terbukti positif secara laboratorium.
2. Nyamuk malaria dengan mengadakan penyemprotan rumah dengan racun serangga untuk membunuh nyamuk dewasa dan upaya lain yang ditujukan pada jentiknya .

Sedangkan prinsip pengobatan malaria yaitu berupa penemuan penderita secara dini, melakukan pengobatan penderita dengan efektif untuk mengurangi atau membasmi parasitemia, mencegah komplikasi dan kematian, menemukan dan mengobati rekrudensi atau relaps, mencegah penyakit kambuh kembali dan mengurangi penularan.

Penggunaan obat – obat yang terdaftar sebagai anti malaria sudah diatur dan dibakukan oleh Departemen Kesehatan RI sesuai dengan daerah sensitivitas Plasmodium falciparum terhadap obat anti malaria . Pembatasan obat tersebut berguna untuk mencegah penggunaan obat yang tidak rasional dan menekan berkembangnya kasus resistensi terhadap obat-obat anti malaria lainnya . Kebijakan penggunaan obat selain mempertimbangkan efikasi dan keamanan juga harus mempertimbangkan imunitas populasi setempat, kepatuhan dalam pengobatan , harga obat dan karakteristik pelayanan setempat.

Saat ini obat malaria yang tersedia di Indonesia terbatas pada klorokuin, sulfadoxin – pirimetamin, kina dan primaquin dan beberapa anti biotika yang bersifat antimalaria seperti derivat Tetrasiklin, Doksisiklin, Klindamisin, Eritromisin, Kloramfenikol, Eritromisin, Sulfametoxazol - trimetropin dan Quinolon.

Dalam rangka pemberantasan malaria falciparum tanpa komplikasi di Indonesia pemerintah telah menetapkan sebagai pilihan pertama adalah klorokuin. Bila seseorang atau daerah tersebut dinyatakan resisten klorokuin maka dapat diganti dengan sulfadoksin – pirimetamin dan bila masih resisten maka pilihannya adalah kina yang digabung dengan tetrasiklin

### 2.8.1. Kina

Kina merupakan obat anti malaria kelompok alkaloida kinkona yang bersifat skizontosida darah untuk semua jenis plasmodium manusia dan gametosida P. vivax dan P. malariae. Obat ini merupakan obat anti malaria alternatif untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi yang resisten terhadap klorokuin dan sulfadoxin- pirimetamin (*multidrug*).

Mekanisme kerja kina sebagai obat antimalaria belum jelas , kina dapat membentuk ikatan hidrogen dengan DNA yang akan menghambat sintesa protein sehingga pembelahan DNA dan perubahan menjadi RNA tidak terjadi.

Di Indonesia obat ini tersedia dalam bentuk tablet kina sulfat untuk pemberian peroral pada pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi . Satu tablet kina mengandung 220 mg kina sulfat . konsentrasi puncak di dalam plasma dicapai dalam waktu 1-3 jam setelah dosis pertama sedangkan konsentrasi di dalam eritrosit lebih kurang seperlima konsentrasi dalam plasma . Waktu paruh kina

pada orang sehat adalah dalam 11 jam sedangkan penderita malaria tanpa komplikasi 16 jam dan setelah 48 jam konsentrasi kina dijumpai sangat sedikit sekali di dalam darah.

Dosis kina sulfat untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi yang resistensi klorokuin dan sulfadoxin - pirimetamin ( *multidrug* ) adalah 10 mg/Kg BB / dosis 3 kali sehari selama 7 hari dan beberapa kepustakaan menyatakan bahwa dosis kina untuk plasmodium falciparum harus dengan dosis yang cukup dan lebih besar dibanding strain lain, dimana kadarnya diperlukan sebesar 5 mg/L untuk membasmi parasit aseksual dalam darah sedang dengan konsentrasi kurang dari 2 mg/L efeknya sedikit sekali.

Di Afrika Clain *et al* melakukan penelitian dengan pemberian kina basa 8 mg / kg BB 3x sehari dengan masa pengobatan 2-10 hari , mereka tidak menemukan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal *efikasi* pada pemakaian selama 3, 5 dan 7 hari dan dengan pemberian selama 5 hari mungkin dapat menyembuhkan semua jenis parasit plasmodium falciparum yang sensitif terhadap kina. Bunnag *et al* menemukan angka penyembuhan kina hanya sekitar 70 -75 % terhadap plasmodium falciparum pada pemberian 7 hari, Pukrittayakamee *et al* menemukan penyembuhan 87 % , Parola *et al* menemukan angka penyembuhan 96,3 %. Metger *et al* menemukan angka penyembuhan hanya 38% dengan dosis 12 mg/kgBB/12 jam selama 3 hari namun ada juga peneliti yang menemukan kegagalan pada pengobatan 4 hari dan hal ini timbul karena rendahnya kadar kina serta cepatnya kliren dari kina selama fase penyembuhan dari infeksi akut malaria.

Penambahan tetrasiklin pada kina dikatakan berpengaruh dalam memelihara kadar kina diatas *minimal inhibitory concentration* ( *MIC* ) sehingga penyembuhan dapat mencapai 100 %.

Efek samping yang ditimbulkan berupa sinkonisme (ringan sampai sedang) dengan gejala telinga berdenging , sakit kepala, gangguan keseimbangan dan penglihatan kabur, pusing dan depresi, dan efek samping ini sangat mengganggu terutama pada wanita sehingga obat kadang – kadang harus dihentikan walaupun sebenarnya hanya bersifat sementara dan menghilang bila obat dihentikan. Efek samping mulai muncul dengan dosis harian 600-1500 mg / hari atau konsentrasi dalam plasma lebih dari 5 mg/L . Meskipun jarang , idiosinkrasi dapat juga terjadi setelah mendapat satu dosis pengobatan gejalanya adalah bercak – bercak pada kulit yang gatal sekali berbentuk urtikaria atau eritema, perdarahan subkutan dan submukosa, oedem pada kelopak mata , membrana mukosa atau paru- paru. Kadang – kadang timbul demam tanpa parasitemia bila pemakaian kina diteruskan , demam ini terjadi sesudah pengobatan dimulai dan berkurang 1-2 hari setelah pemakaian obat dihentikan.

Keracunan akut dapat timbul bila terminum secara berlebihan . gejala sinkonisme dapat terlihat berat dan yang menonjol adalah timbulnya muntah – muntah , penurunan tekanan darah yang mendadak akibat vasodilatasi perifer dan depresi otot jantung , timbul amliopia ( pengecilan lapangan pandang ) yang mendadak dalam waktu satu jam setelah keracunan, kadang – kadang timbul gangguan pendengaran dan tinitus yang berat, pernafasan jadi lambat dan dangkal hingga timbul sianosis dan kejang – kejang. Sedang pada keracunan kronis dapat timbul berupa ambliopia, dilatasi pupil bilateral, kelainan fundus , pengecilan pembuluh darah retina, mula – mula penglihatan menjadi kabur kemudian lapangan pandang mengecil dan akhirnya buta dan bisa juga terjadi gangguan pendengaran.



### 2.8.2. Tetrasiklin

Obat ini tersedia dalam bentuk kapsul untuk pemberian peroral. Satu kapsul tetrasiklin hidroklorida 250 mg setara dengan 231 basa tetrasiklin. Konsentrasi puncak di plasma dicapai dalam 4 jam sedangkan waktu paruhnya adalah 8 jam .

Tetrasiklin tidak digunakan untuk profilaksis, Kombinasi kina dengan tetrasiklin adalah sangat efektif untuk pengobatan malaria di daerah resisten *multidrug*. Dosis tetrasiklin untuk pengobatan tersebut adalah 250 mg tetrasiklin hidroklorida selama 7 hari . Efek samping dilaporkan terutama gangguan saluran cerna , sakit ulu hati, perut tidak enak mual muntah dan diare.

Bunnag *et al* (1996) di Thailand yang meneliti terhadap pengobatan Kina – tetrasiklin pada daerah *multidrug resisten falciparum* pada 90 pasien penderita malaria dimana mereka membagi atas 2 kelompok yaitu kelompok A pada mereka yang mengkonsumsi Kina 600 mg 3x sehari selama 7 hari bersamaan dengan tetrasiklin 250 mg 4x sehari selama 7 hari dan Kelompok B yang mengkonsumsi Kina 600 mg 3x sehari selama 5 hari dan tetrasiklin 250 mg 4x sehari selama 7 hari , mereka mendapatkan hasil rata- rata respon terhadap *Fever clearance time (FCT)* masing masing 75 jam untuk kedua kelompok dan *Parasit clearance time (PCT)* adalah 88 jam untuk kelompok B dan 90 jam untuk kelompok A dan tidak berbeda bermakna . Angka penyembuhan 87 % untuk kelompok B dan 100 % untuk kelompok A dengan perbedaan yang sangat bermakna . Munculnya kembali parasit pada hari ke 22 dan 28 hanya ditemukan pada kelompok B dan efek samping dari kedua kelompok seperti mual, muntah, pusing, nafsu makan yang menghilang, *tinitus* tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Mereka menyimpulkan bahwa pengobatan kina pada dua hari terakhir mempunyai pengaruh terhadap kliren dari parasit, hal ini mendukung penelitian dari Chongsuphajsiddhi *et al* (1983) dan Karbwang *et al* (1983) yang mengatakan adalah penting untuk mempertahankan kadar kina diatas *minimal inhibitory concentration( MIC )* melalui pengobatan 7 hari. Penghentian kina pada hari ke 5 membuat rendahnya kadar kina didalam darah dan juga dengan pemberian tetrasiklin dapat mempunyai pengaruh dalam mempertahankan kina diatas *Minimal inhibitory concentration ( MIC )*. Regimen Kina– tetrasiklin untuk 7 hari dengan pengawasan didapat penyembuhan 100 % namun pada kondisi dilapangan hanya dijumpai lebih rendah sekitar 80 % hal ini disebabkan karena efek toksisitas dari kina yang menjadi keluhan pasien.

## BAB III PENELITIAN SENDIRI

### 3.1. LATAR BELAKANG

Kecamatan Siabu Kabupaten Mandailing Natal terdiri dari 30 desa dan mempunyai penduduk sebanyak 57.445 orang merupakan suatu daerah yang masih rawan akan penyakit malaria , hal ini sesuai dengan pernyataan Kepala Dinas kesehatan Kabupaten Mandailing Natal yang diberitakan pada mas media terbitan September 2001 dengan jumlah penderita yang tercatat di Puskesmas Siabu dijumpai sebanyak 2261 orang selama periode Januari hingga Juni 2001.

Hal ini mungkin terjadi karena adanya peningkatan resistensi terhadap berbagai obat malaria . Beberapa penelitian telah dilakukan di Kecamatan tersebut diantaranya adalah pernyataan dari Departemen Kesehatan RI pada Bulan Juli 1994

yang menyatakan bahwa daerah tersebut adalah daerah resisten terhadap klorokuin dengan penyebaran tidak merata<sup>2</sup> dan peneliti lain seperti Ginting pada Tahun 2001 yang melakukan penelitian secara *invivo* terhadap 61 pasien yang menderita malaria *falciparum* menemukan ada 29 orang (47,5 %) yang resisten klorokuin dan dari 58 pasien yang diteliti terhadap sulfadoksin – pirimetamin menemukan 29 orang ( 50 % ) yang resisten, sedangkan di Medan yang belum merupakan daerah resisten malaria, Endang dkk sudah ada menemukan adanya resisten malaria terhadap klorokuin sebanyak 6 orang untuk periode Januari s/d April 2001. Mengingat tingginya angka resistensi ini maka perlu dicari obat malaria lain untuk mengatasi masalah ini.

Kombinasi kina dan tetrasiklin merupakan obat anti malaria alternatif untuk pengobatan radikal malaria *falciparum* tanpa komplikasi yang resisten terhadap klorokuin dan sulfadoksin – pirimetamin ( *multidrug* ) dimana tetrasiklin berguna untuk menghasilkan efek potensiasi.

Kina dan tetrasiklin adalah obat malaria yang murah dan mudah didapat di Indonesia, namun karena efek samping dari kina yang sangat toksik sehingga dalam pelaksanaan di lapangan sering dipakai hanya 3 sampai 5 hari, namun Metger *et al* menemukan dengan pengobatan 3 hari hanya menemukan penyembuhan sebesar 38 % dan peneliti lain menemukan adanya kegagalan pengobatan selama 4 hari. Oleh karena itu kami berkeinginan untuk meneliti *efikasi* dan efek samping kombinasi Kina 5 hari – Tetrasiklin 7 hari (K5T7) dibanding Kina 7 hari – Tetrasiklin 7 hari (K7T7) pada penduduk Kecamatan Siabu Kabupaten Mandailing Natal.

### **3.2. PERUMUSAN MASALAH**

Apakah kombinasi Kina 5 hari – Tetrasiklin 7 hari ( K5T7) dibanding Kina 7 hari – Tetrasiklin 7 hari (K7T7) mempunyai *efikasi* yang sama dengan efek samping yang berbeda pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi pada daerah *resistensi multidrug*

### **3.3. HIPOTESA**

Kombinasi Kina 5 hari - Tetrasiklin 7 hari (K5T7) dan Kina 7 hari – Tetrasiklin 7 hari ( K7T7 ) tidak berbeda dalam hal *efikasi* sementara efek samping berbeda.

### **3.4. TUJUAN PENELITIAN**

Untuk mengetahui perbandingan *efikasi* dan efek samping antara kombinasi Kina 5 hari – Tetrasiklin 7 hari (K5T7) dibanding Kina 7 hari – Tetrasiklin 7 hari ( K7T7) dalam hal menghilangkan parasit dalam darah.

### **3.5. MANFAAT PENELITIAN**

Agar pengobatan malaria dapat dilakukan secara tuntas dengan waktu pemakaian yang lebih singkat.

### **3.6. BAHAN DAN CARA PENELITIAN**

#### **3.6.1. Design penelitian :**

Penelitian ini dilakukan dengan metode uji acak tersamar terkontrol tersamar tunggal *design paralel*

**3.6.2. Waktu dan tempat :** Bulan April s/d September 2002, terhadap penduduk kecamatan Siabu yang dirawat di Rumah Sakit Umum Panyabungan

**3.6.3. Populasi penelitian :** Penduduk kecamatan Siabu yang dirawat di RSU Panyabungan

**Kriteria yang dimasukkan :**

- A. Umur : dewasa
- B. Malaria tanpa komplikasi dengan dijumpai Plasmodium falciparum pada sediaan darah tepi dan 14 hari sebelumnya belum memakan kina dan tetrasiklin
- C. Tidak hamil
- D. Bersedia ikut dalam penelitian setelah dijelaskan cara , maksud dan tujuan penelitian .

**Kriteria yang dikeluarkan :**

- A. Terdapat plasmodium spesies lain.
- B. Dijumpai riwayat efek samping kina dan tetrasiklin
- C. Selama Penelitian meminum antibiotik , obat malaria lain, obat penurun demam, minum obat tidak teratur atau tidak kontrol untuk pemeriksaan ulangan .

**3.6.4. Perkiraan besar sampel**

$$n_1 = n_2 = \frac{(z\alpha \sqrt{2PQ} + z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Catatan :  $P = 1/2 ( P_1 + P_2 )$  Dimana :

$P_1$  : Proporsi kesembuhan penderita malaria falciparum dgn obat K7T7 = 100%

$P_2$  : Proporsi kesembuhan penderita malaria falciparum dgn obat K5T7 = 87%

$z\alpha$  : 2,575  $z\beta$  : 0,419

$P$  :  $\frac{1}{2} ( 1 + 0,87 ) = 0,935$  ;  $Q$  :  $1 - 0,935 = 0,065$

$P_1 + Q_1 = 1$  ;  $Q_1 = 1 - 1 = 0$

$P_2 + Q_2 = 1$  ;  $Q_2 = 1 - 0,87 = 0,13$

$$n_1 = n_2 = \frac{2,575 ( \sqrt{2(0,935)(0,065)} + 0,419 \sqrt{(0) + (0,87)(0,13)} )^2}{(1 - 0,87)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{(0,8977485 + 0,1409783)^2}{(0,13)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{1,0789533}{0,0169}$$

$n_1 = n_2 = 63,84 \rightarrow 64$  sampel

Besar n adalah 64 , dalam hal ini jumlah sampel yang diambil masing – masing kelompok adalah 64 orang.

### 3.6.5. Cara penelitian :

Penderita yang memenuhi kriteria :

- Dibuat sediaan darah tebal dan tipis diambil 4 kali yaitu hari 0 ( pertama minum obat ) hari ke 2,7 dan 28 untuk kelompok K5T7 dan hari ke 0,2,9,28 untuk kelompok K7T7, sediaan darah dipulas memakai giemsa dan diperiksa dibawah mikroskop.
- Tablet kina diberikan 3x sehari dengan masing- masing dosis 300 mg untuk berat badan 30 s/d 40 kg, 400 mg untuk 40 s/d 50 kg, 500 mg untuk 50 s/d 60 kg dan 600 mg untuk > 60 kg. Tetrasiklin diberikan dengan dosis 4 x 250 mg/ hari
- Dinyatakan resisten bila pada hari ke 2 di jumpai penurunan kepadatan parasit < 25 % untuk kedua kelompok atau dijumpai parasit pada hari ke 7 untuk kelompok K5T7 dan hari ke 9 untuk kelompok K7T7 atau hari ke 28 untuk kedua kelompok . Sediaan dianggap negatif bila pemeriksaan pada 200 lapangan pandang lekosit tidak ditemukan parasit aseksual sama sekali.
- Diukur suhu setiap 6 jam dan dicatat *fever clearance time* (FCT) dari kedua kelompok
- Dicatat efek samping kedua kelompok pengobatan seperti telinga berdenging, sakit kepala, perut tidak enak, gangguan keseimbangan, penglihatan kabur, pusing, mual, muntah, sakit ulu hati, diare, depresi, idiosinkrasi, demam tanpa parasitemia, penurunan tekanan darah yang mendadak, pernafasan yang melambat, sianosis, dan kejang

### 3.6.6. Analisa data

Untuk melihat perbedaan jenis kelamin, berat badan, umur, jumlah parasit digunakan uji T dan untuk melihat perbedaan suhu dan *fever clearance time* (FCT) digunakan uji *Mann Whitney* dan untuk melihat *efikasi* dan efek samping antara kedua kelompok digunakan uji Kai – kuadrat

### 3.6.7. Pengolahan data

Analisa statistik dilakukan dengan perangkat lunak **SPSS versi 6.0**. Untuk melihat perbedaan antara kedua kelompok digunakan dengan nilai bermakna P ( one tailed ) < 0,05

## 3.7. Hasil penelitian:

### 3.7.1. Karakteristik subjek penelitian

Penelitian yang dilakukan sejak bulan April s/d September 2002 terhadap penderita malaria falciparum tanpa komplikasi yang dirawat di Rumah sakit Panyabungan Kabupaten Mandailing Natal yang berasal dari Kecamatan Siabu ada sebanyak 193 pasien , dimana 100 pasien untuk kelompok K5T7 dan 93 pasien untuk kelompok K7T7 .Yang dapat mengikuti sampai akhir penelitian adalah sebanyak 64 orang untuk kelompok K5T7 dan 67 pasien untuk kelompok K7T7.

Dari 131 orang yang ikut dalam penelitian ini berdasarkan uji –T, kai- kuadrat dan *Mann whitney* tidak terlihat perbedaan bermakna dalam hal jenis kelamin, umur, berat badan , jumlah parasit pada hari ke 0 ( H0 ) dan suhu pada hari ke 0 (H0) dari kedua kelompok (P>0,05).( Tabel 1.)

**Tabel 1. Karakteristik dari penderita ( mean ± SD )**

Karakteristik	K5T7	K7T7	P	Sig
Jenis kelamin (L/P)	16/48	22/45	0,323*	NS
Umur (Thn)	53,50±17,80	50,07±17,13	0,264**	NS
Berat badan ( Kg)	48,13±10,27	49,79±8,55	0.316**	NS
Jlh parasit H0 (tropozoit/ml)	3423,92±1382,9 1	3775,76±1601,7 3	0,182**	NS
Suhu (° C) pada H0	38,173±0,078	38,121±0,588	0,841** *	NS

\*Uji Kai- kuadrat, \*\* Uji – T, \*\*\* Uji *Mann Whitney*.

### 3.7.2. Keluhan pasien penderita malaria falciparum tanpa komplikasi

Dari 131 orang yang ikut dalam penelitian dijumpai keluhan sewaktu datang kerumah sakit : demam 131 orang ( 100 %), Sakit kepala 91 orang ( 69,5 %), pegal 71 orang ( 54,2 %), menggigil 66 orang ( 50,4 %), mual 54 orang ( 41,2 %), keringat 38 orang ( 29,0 % ), muntah 32 orang (24,4 %), mencret 4 orang ( 3,1 %). ( Tabel 2)

**Tabel 2. Keluhan pasien penderita malaria falc iparum tanpa komplikasi**

No	Gambaran klinis	Jumlah pasien ( orang )	%
1.	Demam	131	100,00
2.	Sakit kepala	91	69,5
3.	Pegal	71	54,2
4.	Menggigil	66	50,4
5.	Mual	54	41,2
6.	Keringat	38	29,0
7.	Muntah	32	24,4
8.	Mencret	4	3,1

### 3.7.3. Fever Clearance time (FCT)

Dari hasil penelitian dijumpai *Fever clearance time ( FCT )* kelompok K5T7 rata- rata 72,57 ± 6,73 jam dan untuk kelompok K7T7 dijumpai rata- rata 74,75 ± 2,93 jam dengan uji statistik *Mann Whitney* dijumpai tidak ada perbedaan yang bermakna ( P=0,07 ). ( Tabel 3 )

**Tabel 3. Perbandingan *Fever clearance time(FCT)* kelompok K5T7 dan K7T7**

Kelompok	N	Mean	Standart deviasi	P*	Sig
K5T7	56	72,57	6,73	0,07	NS
K7T7	67	74,75	2,93		

\* Uji Kai – kuadrat P>0,05

### 3.7.4. Efikasi dari kedua kelompok

Dari hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada kelompok K5T7 yang sembuh ( sensitif ) sebanyak 49 orang dan tidak sembuh ( resisten ) sebanyak 15 orang yang terdiri dari resistensi I ( RI ) 8 orang, resistensi II ( RII) dan 2 orang

resistensi III ( R III ) 5 orang dan untuk kelompok K7T7 yang sembuh ( sensitif ) sebanyak 66 orang dan tidak sembuh ( resisten ) dijumpai sebanyak 1 orang dengan resisten I (RI ) . Dan bila dibandingkan yang mengalami kesembuhan dengan tidak mengalami kesembuhan berdasarkan uji Kai - kuadrat dijumpai berbeda bermakna (  $P=0,000$  ) . ( Tabel 4 )

**Tabel 4. Perbandingan efikasi kelompok K5T7 dan K7T7 terhadap malaria falciparum tanpa komplikasi**

Kelompok	K5T7 64 orang ( 100%)	K7T7 67 orang (100%)	P*	Sig
Sembuh	49 ( 76,6 %)	66 ( 98,5 % )	0,000	S
Tidak sembuh (RI,RII,RIII)	15 ( 23,4 %)	1 ( 1,5 %)		

\* Uji Kai- kuadrat  $P<0,05$

### 3.7.5. Efek samping kedua kelompok

Dari hasil penelitian dijumpai efek samping yang dijumpai dari kelompok K5T7 adalah telinga berdenging 40 orang ( 30,5%), gangguan keseimbangan 38 orang ( 29,9%) ,pusing 28 orang (28,21%), sakit kepala 19 orang ( 14,5 %), mata kabur 17 orang ( 35,9 %),mual 10 orang ( 7,6%) muntah 3 orang ( 2,3%), perut tak enak 2 orang ( 1,5%) sedangkan untuk kelompok K7T7 dijumpai efek samping telinga berdenging 56 orang (42,7%), gangguan keseimbangan 43 orang ( 38,3%), sakit kepala 9 orang ( 6,92%), mata kabur 11 orang ( 14,3 %), mual 4 orang ( 3,12 %), muntah 4 orang ( 3,12%), perut tak enak 5 orang ( 3,8%), sakit ulu hati 4 orang ( 3,1%), depresi 1 orang ( 1,8%) dan dengan uji kai- kuadrat tidak dijumpai efek samping yang bermakna (  $P>0,05$  ) ( Tabel 5 )

Tabel 5. Efek samping yang dijumpai untuk kelompok K5T7 dan K7T7

No	Efek samping	K5T7 64 org (100%)	K7T7 67org (100%)	P *	Sig
1	<b>Telinga berdenging</b> * Positif * Negatif	45 (70,3%) 19 (29,7 %)	56(83,6%) 11 (16,4 %)	0.071	NS
2	<b>Sakit kepala</b> * Positif * Negatif	19(29,7%) 45 (70,3%)	16(23,9%) 51(76,1%)	0,453	NS
3	<b>Gangguan keseimbngn</b> * Positif * Negatif	38(59,4%) 26(40,6%)	43(64,2%) 24(35,8%)	0,572	NS
4	<b>Kabur</b> * Positif * Negatif	17(26,6%) 47(73,4%)	23(34,3%) 44(65,7%)	0,335	NS
5	<b>Pusing</b> * Positif * Negatif	28(43,3%) 36(56,3%)	32(47,8%) 35(52,2%)	0,645	NS
6	<b>Depresi</b> * Positif * Negatif	0 (0%) 64(100%)	1(1,5%) 66(98,5%)	0,372	NS
7	<b>Sakit ulu hati</b> * Positif * Negatif	1(1,6%) 63(98,4%)	4(6%) 63(94%)	0,188	NS
8	<b>Perut tak enak</b> * Positif * Negatif	2(3,1%) 62(96,9%)	5(7,5%) 62(92,5%)	0,270	NS
9	<b>Mual</b> * Positif * Negatif	10(15,6%) 54(84,4%)	4(6,0%) 63(94,0%)	0,074	NS
10	<b>Muntah</b> * Positif * Negatif	3(4,7%) 61(95,3%)	0 (0%) 67(100%)	0,073	NS

\* Uji Kai kuadrat  $P > 0,05$

#### B A B I V P E M B A H A S A N

Gejala klinis dari malaria terdiri dari keluhan prodromal dan gejala klasik. Pada keluhan prodromal sebelum terjadi demam terjadi berupa kelesuan, malaise, sakit kepala, sakit / nyeri tulang, anoreksia, diare ringan sedangkan gejala klasik

yang sering kita jumpai adalah trias malaria yang terdiri dari periode dingin, diikuti periode panas dan berkeringat.

Penderita malaria falciparum yang tinggal di daerah endemis akan mengalami semi imun sehingga gejala klinis jarang disertai dengan demam sehingga mudah tersamar dengan penyakit lain, dengan demikian perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk memastikan diagnosa malaria falciparum.

Pada penelitian kami jumpai gejala klinis terbanyak ketika datang ke rumah sakit adalah demam sebanyak 100% lalu diikuti sakit kepala 69%, pegal 54,2%, menggigil 50,4%, mual 41,2%, keringat 29,0% muntah 24,4% dan mencret 3,1% dan ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Sya,roni dkk di RSUD Lahat mereka juga menemukan keluhan terbanyak adalah demam 97,5 % dan keluhan yang lain bervariasi seperti mual 77,5%, menggigil 67,5%, sakit kepala 67,5 %, muntah 50%, berkeringat 40%, lemah 40 % tidak ada nafsu makan 30%, sakit perut 25% dan begitu juga juga penelitian Siswanto dkk di RSUD Bima juga menemukan gejala terbanyak adalah demam 100%, diikuti dengan menggigil 68,2%, sakit kepala 65,9%, mual 57,7%, nyeri perut 54,1%, muntah 38 44,7%, nyeri pinggang 38,8%, mencret 12,9% dan keringat banyak 18,8%. Dan menurut pengamatan kami ada dijumpai gejala malaria tanpa keluhan demam namun berhubung penelitian kami adalah penderita yang dirawat sehingga umumnya dijumpai adalah yang bergejala demam .

*Fever clearance time ( FCT )* yang dijumpai pada penelitian ini adalah rata-rata  $72,57 \pm 6,73$  jam untuk kelompok K5T7 dan  $74,75 \pm 2,93$  jam untuk kelompok K7T7 dan dijumpai tidak berbeda bermakna (  $P > 0,05$  ) hal ini dijumpai lebih cepat dari penelitian yang dilakukan oleh Bunnag *et al* yang menemukan rata-rata 75 jam untuk kedua kelompok.

Dari penelitian ini terlihat bahwa angka penyembuhan yang dijumpai pada penelitian ini adalah 76,6 % untuk kelompok K5T7 dan 98,5 % untuk kelompok K7T7 dengan perbedaan bermakna (  $P = 0,000$  ), dimana hasilnya hampir sama dengan penelitian Bunnag *et al* mereka mendapatkan angka kesembuhan yang lebih besar yaitu 87% untuk kelompok K5T7 dan 100 % untuk kelompok K7T7. Mereka juga mendapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok sedangkan peneliti lain seperti Karbwang *et al* dan Looareesuwan *et al* mendapatkan angka penyembuhan 100% bila dilakukan pengawasan yang ketat dan bila dilakukan pada keadaan dilapangan mereka hanya menemukan angka penyembuhan sebesar 80 % namun ada juga peneliti lain yang hanya menemukan angka penyembuhan 77,4% dengan pemakaian 7 hari. Pukrittayakamee *et al* menemukan penyembuhan 98%, Duarte *et al* hanya menemukan penyembuhan 77 % dengan pemberian kina 3 hari ( dosis total 6 gram ) – tetrasiklin 7 hari ( dosis total 10,5 gr )

Pada penelitian ini dijumpainya resistensi I ( RI ) 12,5 % , resistensi II ( RII ) 3,1%, resistensi III ( RIII ) 5% pada kelompok K5T7 dan 1,5 % resistensi I ( RI ) pada kelompok K7T7 , terlihat bahwa resistensi lebih banyak pada kelompok K5T7 dan hal ini berbeda dengan penelitian Bunnag *et al* dimana mereka mendapatkan Resistensi I ( RI ) hanya pada kelompok K5T7 sedang kelompok K7T7 tidak dijumpai adanya resistensi dan untuk penelitian ini kami sulit menentukan apakah munculnya resistensi ini karena adanya rekrudensi atau reinfeksi karena dalam pelaksanaannya pasien tidak diisolasi

Dari penelitian ini terlihat bahwa dengan pengurangan kina dua hari sangat berpengaruh terhadap tidak sembuhnya pasien. Hal ini karena dengan pemakaian kina 5 hari membuat rendahnya kadar kina di dalam darah dan ini mendukung penelitian yang dilakukan Chongssuphajaisiddhi *et al* dan Karbwang *et al* yang menyatakan adalah penting untuk memelihara kadar kina diatas *minimal inhibitory concentration* ( MIC ) melalui pemberian 7 hari bahkan dibagian anak mereka



menggunakan dosis 10 mg / kgBB/ 8 jam selama 3 hari lalu dilanjutkan menjadi 15 mg/ kg BB/ 8 jam untuk 4 hari selanjutnya untuk mencapai MIC.

Efek samping yang dijumpai berupa telinga berdenging, sakit kepala, gangguan keseimbangan, mata kabur, pusing, depresi, sakit ulu hati, perut tak enak, mual dan muntah dijumpai pada kedua kelompok dan tidak dijumpai perbedaan yang bermakna ( $P > 0,05$ ), hal ini sesuai dengan penelitian Bunnag *et al* dimana mereka juga tidak menjumpai perbedaan yang bermakna dalam hal efek samping namun mereka tidak menemukan efek samping sebanyak yang dijumpai pada penelitian kami mereka hanya menemukan efek samping berupa mual, muntah, gangguan keseimbangan, kehilangan nafsu makan dan berdenging hal ini mungkin sensitifitas antara orang Indonesia berbeda dengan orang Thailand yang menjadi sampel dari penelitian Bunnag *et al* dan efek samping inipun terjadi hanya bersifat sementara dan menghilang setelah obat dihentikan.

## **BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1. KESIMPULAN**

Kombinasi kina 7 hari – tetrasiklin 7 hari (K7T7) mempunyai *efikasi* yang lebih baik dari pada kombinasi kina 5 hari – tetrasiklin 7 hari (K5T7) dalam menghilangkan parasit di dalam darah dengan efek samping yang sama pada daerah *resisten multidrug*.

### **5.2. SARAN**

Agar pemakaian Kombinasi kina tetrasiklin dipakai selama 7 hari pada daerah *resisten multidrug*.

### **Kepustakaan :**

- Anonymous, Quinine sulfate From: [http://www.drugref.com/members/database/ndrthtml/Quinine sulfate.html](http://www.drugref.com/members/database/ndrthtml/Quinine%20sulfate.html)
- Anonymous. Cost effectiveness analysis of artesunate and quinine + tetracycline for treatment of uncomplicated falciparum malaria in chantaburi, Thailand (abstract) Bulletin WHO 1999 : 1.
- Bunnag D, Karbwang J, Na-Bangehang K, Thanabibul A, Chittamas S, Harinasuta T. Quinine - Tetracycline for multidrug resistant falciparum malaria .South east asian J Trop Med Public Health 1996 ; 27 : 15-8.
- Chongsuphajaisiddhi T, Sabcharoen A, Attanath P. Treatment of quinine resistant falciparum malaria in Thai children. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1983 ; 14 : 357-62.
- Clain J, Peytavin, Gachot B, Vachon F, La Bras j. Optimum quinine therapy in falciparum malaria attacks contracted in africa ( abstract ) . Bull: soc pathol exot 1997 ; 90 : 260.
- Clyde DF. Mechanism of drug resistance in malaria . Third meeting of principal investigators of the regional collaborative studies on drug resistant malaria 1983.
- Cowman. The glycoprotein homologues of P falciparum: are they involved in chloroquine resistance ?. Parasitology today 1991: 7 ; 70-5.

- Datau EA. Perkembangan baru pengobatan malaria. *Acta Medica Indonesiana* 1997 ; 29 : 191-9.
- Depkes RI. Petunjuk pemeriksaan laboratorium puskesmas. Jakarta .Depkes 1991 ; 11-7
- Dirjen P2M & Penyehatan lingkungan Depkes RI. Test resistensi untuk *P. falciparum* . Malaria. Jakarta : Depkes RI 1995 : 3-28.
- Dirjen P2M & Penyehatan lingkungan. Pemeriksaan parasit malaria secara mikroskopis. Malaria. Jakarta. Depkes RI : 1-5
- Dirjen P2M & Penyehatan lingkungan. Pengobatan Malaria. Malaria. Jakarta Depkes RI, 1995 : 29-33
- Duarte EC, Fontes CJ, Gyorkos TW, Abrahamowicz M. Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline ) for uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Brazil. *AM J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 197-202.
- Endang, Zein U, Ginting Y dkk. Several cases of chloroquine resistant malaria found in medan ( abstract ). Buku abstrak konas PETRI VIII, PERPARI V, PKWI V. Malang 2002; VIII-3.
- Ferdinand J, Laihad, Gunawan S. Malaria di Indonesia. Dalam: PN Harjanto. Jakarta. EGC.2000 : 17-25.
- Ginting Y, Tarigan B, Zein U, Panjaitan B, The comparison of resistance of chloroquin and pyrimetamine - sulfadoxin in uncomplicated malaria falciparum patients in Siabu District, Mandailing Natal regency, Provice of north Sumatra (abstract). Buku panduan dan abstrak konas bersama Petri 2001 Yogyakarta 2001 ; 173
- Goldsmith RS. Antiprotozoal drugs in: Bertram GK ed. Basic clinical of pharmacology Fifth edition . Prentice hall int. London 1992 : 725-35.
- Harian Sinar Indonesia Baru . 3 Kecamatan di Madina rawan penyakit malaria .2001.1 September , 5
- Harijanto PN. Gejala klinik malaria berat. Dalam: PN Harjanto ( ed). Malaria, epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta. EGC. 2000; 167-84.
- Harijanto PN. Gejala klinik malaria. Dalam : PN Harijanto ed. Malaria , epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta EGC 2000 ; 151-53.
- James W, Tracy and Leslie T, Webster Jr. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In Goodman & Gilmans. The pharmacological basis of therapeutics . Ninth ed. Mc graw Hill. New york : 1996 ; 985-82.
- Karbwang J, Molunto P, Bunnag D, Harinasuta T. Plasma quinine levels in patiens with falciparum malaria when given alone or in combination with tetracycline with or without primaquine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 : 72-6.
- KOMPAS .Parasit malaria kebal klorokuin dan fansidar. 2000, 8 Maret, 3
- Looaresuan S, Wilairatana P, Chokejindachai W, Viriyavejakul, Krudsood S, Singhasivanon P. Research on new antimalaria drugs and the use of drugs in combination at Bangkok Hospital for tropical disease. *Southeast asian J Trop Med PH* 1998; 29: 344-54.
- Lubis A, Lelo A. Aspek medis praktis tetrasiklin .MKN 1982 ; 4 : 177-181.
- Madiyono B, Moeslichan MZ. Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto HS. Perkiraan besar sampel Dalam: Sudigdo S, Sofyan I. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis bagian ilmu penyakit ilmu kesehatan anak FK UI Jakarta 1995: 187-212
- Metzger W, Mordmuller B, Graninger W, Bienzle U, Kremsner P. High efficacy of short – term quinine antibiotic combinations for treating adult malaria patients in

- an area in which malaria hyperendemic. Antimicrobial agent and chemotherapy 1995 : 245-6.
- Murti B. Memilih uji statistik yang sesuai penerapan metode statistik non parametrik dalam ilmu-ilmu kesehatan . Gramedia pustaka utama . Jakarta 1996 : 96
- Nelwan RHH. Multidrug resistant (MDR) malaria di dunia. Konas Petri VIII. Malang 2002 ; 7 : 49.
- Nugroho B, Wagwy MT, Siklus hidup plasmodium malaria. Dalam: PN Harijanto ed. Malaria, epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta . EGC 2000 : 38-53
- Omejati S. Masalah malaria di Indonesia. Dalam : Wita P, Rusli M, Inge S ed. Kumpulan makalah simposium malaria. FK UI . Jakarta 1991 : 1-7.
- Parola P, Rangué S, Badiaga et al .Controlled trial of 3-Day Quinine Clindamycin Treatment versus 7-Day Quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. Antimicrobial agents and chemotherapy 2001; 45 : 923-35.
- Pribadi W, Sungkar S. Malaria : FK UI, Jakarta 1994 : 1-25.
- Pukrittayakamee S, Chantra A, Vanijanonta s, Clemens R, looareesuwan S, White NJ . Therapeutic responses to quinine and clindamycin in multidrug-resistant falciparum malaria. Antimicrob agents chemother 2000; 44 : 2395-8.
- Purwaningsih S. Diagnosis malaria. Dalam : Harijanto PN ed. Malaria, epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta EGC, 2000 ; 185-193.
- Ross N, Flanigan . Tetracyclines .From : <http://www.findarticles.com/cf-0/g2601/0013/2601001338/print.jhtml>.
- Sastro Asmaoyo S, Ismael S. Perkiraan besar sampel. Dasar - dasar methodology penelitian klinis 1995 : 187-212.
- Simajuntak CH, Arbani PR. Status malaria di Indonesia. Cermin Dunia Kedokteran 1999 ; 55 : 3-11
- Siswanto W,Wibisono W. Pola klinik penderita yang rawat nginap di bangsal penyakit dalam RSUD BIMA NTB. Dalam : Nusirwan A ed. Buku makalah lengkap KOPAPDI X. Padang 1996 : 1212-4.
- Sukarban S, Gan S . Obat malaria Dalam: Sulistian Gan ed. Farmakologi dan Terapi. 2 ed. Jakarta FK UI 1998 : 431-35.
- Sungkar S, Achmad MF. Masalah yang dihadapi dalam pengobatan malaria MKI 1999 ; 4 : 5 – 56.
- Sungkar S. Pribadi W. Resistensi plasmodium falciparum terhadap obat-obat anti malaria. MKI 1992 ; 84 : 177-80
- Sya,roni A, Sobri E. Gambaran klinis malaria falciparum yang dirawat di RSUD Lahat. Acta medican Indonesiana 1992 ; 29 : 188-89.
- Tange RA, Dreschler WA, Claessen FA, Perenboom RM. Ototoxic reactions in healthy persons and patients with plasmodium falciparum infection. Auris nasus larynx 1997; 24 : 131-6.
- Taylor ET, Strickland Gt. Malaria in G, Thomas Trickland ed. Hunters tropical medicine and emerging infections disease 8 ed. WB sounders Company 2000: 614-43
- Tjitra E. Manifestasi klinis pengobatan malaria. Cermin Dunia Kedokteran 1994 ; 94 : 6-13.
- Tjitra E. Obat anti malaria Dalam: PN Harijanto ed. Malaria, epidemiologi patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta . EGC. 2000: 194-223
- Tjitra E. Obat - obat baru anti malaria. Cermin Dunia Kedokteran 1994 ; 94 : 16-21.
- Tjitra E.. Hubungan beratnya penyakit malaria falciparum dengan kepadatan parasit pada penderita dewasa. Cermin Dunia Kedokteran 1989 ; 55: 19-23

- Watt G, Loesuttivibool L, Shanks GD et al. Quinine with tetracycline for treatment of drug-resistant falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:108-11
- Wattimena RJ, Sugiarto NC, Widiyanto MB, Sukandar EY, Soemardji A, Sehad AR. *Farmakodinamik dan terapi antibiotik*. Jogjakarta. Gajahmada university press 1991: 195-220.
- Weinke T, Held T, Trautmann M et al . Malaria therapy in 425 patients, with special reference to use of quinine. *J infect* 1992 : 25 : 173-80.
- White NJ, Bregman JG. Malaria and babesiosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper PI (eds) . *Harrisons Principels of internal medicine* 13<sup>th</sup> ed. Appleton-century-crofts, London 1998 : 78-84.
- White NJ, Loareesuwan S, Warrell DA, Warrell MJ, Bunnag D, Harinasuta T. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1982 : 73 : 564-72.