

METODE PENENTUAN RESISTENSI *PLASMODIUM VIVAX* TERHADAP KLOROKUIN

Nurhayati

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
E-mail : nurhayatikaidir@yahoo.co.id

Abstrak

Klorokuin merupakan obat pilihan pertama selama lebih kurang 50 tahun untuk pengobatan *malaria vivax*, karena kerjanya cepat, murah, dan aman diberikan pada bayi dan wanita hamil. Sejak 1989 muncul beberapa laporan resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin, yang sebagian besar berasal dari Papua Nugini dan Indonesia, namun kesimpulan tentang resistensi belum dapat diperoleh karena cara/metode yang digunakan dalam penentuan resistensi belum seragam.

Uji *invivo* pada prinsipnya menilai efikasi klorokuin dosis standar terhadap *P. vivax* yang di *follow up* selama 28 hari dengan menggunakan parasitemia dan gejala klinis sebagai parameternya. Dikatakan resisten, bila parasitemia menetap atau muncul kembali pada kurun waktu tersebut. Keputusan resistensi seharusnya disertai dengan pemeriksaan kadar klorokuin dalam darah untuk menghindari salah penafsiran. Kadar klorokuin dalam darah ≥ 100 ng/ml dianggap dapat mengeliminasi *P. vivax* strain sensitif dari darah. Bila kadar klorokuin sewaktu terjadi rekurens melebihi kadar efektif minimum, dapat dikatakan parasit sudah resisten.

Walaupun sudah banyak laporan tentang resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin, namun klorokuin masih dijadikan pilihan pertama dalam pengobatan *malaria vivax* sampai benar-benar terbukti *P. vivax* resisten dengan klorokuin.

Kata kunci : *P. vivax*, resistensi, klorokuin.

Abstract

Chloroquine has been a drug of choice for vivax malaria for about 50 years, as it has a rapid onset of action, inexpensive, and safe for babies and pregnant women. There have been some reports regarding resistant *P. vivax* to chloroquine since 1989, which is mostly come from Papua New Guinea and Indonesia. However, it is not conclusive yet due to various different methods used.

The *invivo* study, basically examined the efficacy of chloroquine standard dose on *P. vivax* monitored for 28 days using parasitemia and clinical sign as indicators. Resistance is diagnosed either by persistent parasitemia or recurrence occurred during monitoring period. Determination of resistance state should also be based on chloroquine level examination to avoid misinterpretation. The minimum level of chloroquine regarded as effective dose for *P. vivax* is 100 ng/ml. Serum chloroquine level of ≥ 100 ng/ml is believed to be able to eliminate sensitive strain of *P. vivax* from blood.

Although there have been many studies reporting the allegation of *P. vivax* resistance to chloroquine, chloroquine still as a drug of choice in vivax malaria treatment until

the *P. vivax* resistance to chloroquine established. If resistance has been established, chloroquine needs to be replaced by other alternative drugs, like a mefloquine, halofantrine, quinine or combination of chloroquine plus primaquine.

Keywords: P. vivax, Resistance, Chloroquine.

Pendahuluan

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara tropis. Berbagai upaya pemberantasan malaria telah dilakukan, namun morbiditas dan mortalitas karena malaria masih tetap tinggi.

Dari keempat spesies Plasmodium pada manusia, *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* merupakan spesies yang dominan. *P. vivax* menyebabkan morbiditas tinggi karena adanya stadium hipnozoit di sel hati, yang suatu saat dapat berkembang dan menimbulkan gejala klinis.⁽¹⁾

Obat anti malaria yang efektif sangat diperlukan untuk menurunkan angka kesakitan yang ditimbulkan oleh *P. vivax*. Klorokuin merupakan skizontisida darah yang dapat menghambat perkembangan parasit eritrosit, toksisitasnya ringan sehingga aman diberikan pada anak-anak dan ibu hamil, kerjanya cepat, harganya murah, dan efektifitasnya dapat mencapai 100%.⁽¹⁾ Oleh karena itu klorokuin telah menjadi pilihan pertama selama lebih kurang 50 tahun untuk terapi *malaria vivax* baik sebagai preventif ataupun kuratif.

Pada tahun 1989 muncul laporan resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin pada 2 orang prajurit Australia yang kembali dari Papua Nugini. Prajurit tersebut terinfeksi *P. vivax* walaupun telah mendapat profilaksis dengan klorokuin dosis 300 mg per minggu. Pengobatan dengan klorokuin dosis 600 mg yang diberikan kepada prajurit tersebut di rumah sakit juga tidak menghilangkan parasitemia.⁽²⁾ Sejak itu banyak laporan resistensi *P. vivax* dari Papua Nugini, yang kemudian menyusul laporan dari beberapa negara yang umumnya berasal dari Asia tenggara.

Di Indonesia, adanya *P. vivax* resisten terhadap klorokuin pertama kali di laporkan pada tahun 1991 dari Irian Jaya,⁽³⁾ kemudian menyusul laporan dari Sumatera,⁽⁴⁾ Kalimantan,⁽⁵⁾ dan beberapa daerah lain di Indonesia. Disamping itu

ada pula penelitian yang melaporkan bahwa *P. vivax* masih sensitif dengan klorokuin. Hal tersebut mungkin disebabkan karena tidak adanya keseragaman metode yang digunakan untuk menentukan resistensi.

Pada makalah ini akan dibahas beberapa metode uji resistensi *Plasmodium vivax* terhadap klorokuin, termasuk mekanisme resistensi dan obat alternatif bila *P. vivax* sudah resisten.

Klorokuin dan mekanisme kerja klorokuin

Klorokuin merupakan obat anti malaria golongan 4-aminokuinolin yang efektif terhadap stadium eritrosit semua jenis plasmodium pada manusia, kecuali terhadap gametosit *P. falciparum*. Obat ini merupakan pilihan pertama untuk pengobatan dan pencegahan malaria dalam program pemberantasan malaria.

Absorpsi klorokuin melalui saluran cerna relatif lengkap, dapat mencapai 100%. Kadar puncak plasma tercapai 1-3 jam setelah pemberian oral. Obat dengan cepat berdistribusi ke seluruh tubuh, sehingga kadar dalam plasma relatif lebih rendah. Terdapat perbedaan kadar klorokuin dalam berbagai elemen darah. Kadar klorokuin pada eritrosit yang tidak terinfeksi rata-rata 4-5 kali kadar plasma, sedangkan pada eritrosit yang terinfeksi dengan parasit malaria sensitif adalah sekitar 500 kali kadar plasma. Kadar klorokuin dalam leukosit dan trombosit rata-rata 500-1000 kali lebih tinggi dari pada dalam plasma. Sekitar 50% - 70% klorokuin plasma berikatan dengan protein.⁽¹⁾

Klorokuin dimetabolisme dalam hepar menjadi metabolit aktif desetilklorokuin yang juga mempunyai aktivitas anti malaria. Eliminasi klorokuin dan metabolitnya terutama melalui urin, dan sebagian kecil diekskresikan melalui feses.

Mekanisme kerja klorokuin terhadap Plasmodium belum begitu jelas, diduga aktivitas klorokuin terjadi di

vakuola makanan. Berdasarkan beberapa penelitian ada 3 hipotesis yang berkembang dan dianut sampai sekarang, yaitu :

1. Hipotesis basa lemah

Vakuola makanan parasit bersifat asam. Dengan masuknya klorokuin yang bersifat basa akan meningkatkan pH organel tersebut dan nantinya mengganggu metabolisme parasit, sehingga parasit mati.⁽⁶⁾

2. Hipotesis berikatan dengan DNA parasit

Pada hipotesis ini klorokuin diduga berinterkalasi ke dalam *double stranded* DNA dan menghambat sintesis protein. Teori ini menyatakan bahwa klorokuin mempunyai afinitas tinggi pada bagian tertentu dari genom (poli G dan C). Akumulasi secara selektif pada gen spesifik menyebabkan klorokuin toksik terhadap parasit. Disamping itu interkalasi menyebabkan struktur tiga dimensi dari DNA akan berubah.⁽⁷⁾

3. Hipotesis feriprotoporfirin IX.

Sumber energi parasit berasal dari hemoglobin sel darah merah yang dihancurkan di vakuola makanan. Hemoglobin di dalam vakuola makanan mengalami degradasi menjadi heme yang mengandung feriprotoporfirin IX yang bersifat toksik. Heme mengalami polimerasi oleh *malarial cystein proteinase enzyme* menjadi hemozoin yang bersifat non toksik. Klorokuin dalam vakuola makanan akan menghambat polimerasi heme sehingga tidak mengalami detoksifikasi.

Gabungan Feriprotoporfirin IX dengan klorokuin membentuk suatu kompleks yang bersifat toksik terhadap sel, sehingga pada konsentrasi tertentu melisis parasit. Selain itu klorokuin sendiri atau bersama-sama feriprotoporfirin IX meningkatkan pH dalam vakuola makanan, yang mengganggu metabolisme parasit.⁽⁸⁾

Definisi resistensi

Resistensi pada malaria didefinisikan sebagai kemampuan strain parasit malaria untuk tetap hidup dan berkembang, meskipun dosis obat yang diberikan sudah cukup atau melebihi dosis yang dianjurkan, tetapi masih dalam batas toleransi pasien dan absorpsi obat baik.⁽¹⁾

Laporan resistensi *Plasmodium vivax*

Dugaan resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin telah banyak dilaporkan dari beberapa negara, seperti Papua Nugini,^(2,9) Indonesia,^(3,5,10,11) Myanmar,⁽¹²⁾ dan Korea Selatan.⁽¹³⁾

Laporan pertama oleh Rieckman pada tahun 1989 tentang dua orang prajurit Australia yang kembali dari Papua Nugini. Prajurit tersebut terinfeksi *P. vivax* sewaktu masih mendapat profilaksis dengan klorokuin basa 300 mg per minggu. Pengobatan dengan klorokuin basa 600 mg di rumah sakit juga tidak menghilangkan parasitemia.⁽¹⁾ Sejak itu banyak laporan resistensi *P. vivax* yang sebagian besar berasal dari Papua Nugini dan Indonesia.

Di Indonesia, dugaan adanya *P. vivax* yang resisten terhadap klorokuin pertama kali di laporkan dari Irian Jaya pada tahun 1991.⁽³⁾ Kemudian menyusul laporan resistensi dari Lombok,⁽¹⁰⁾ Sumatera,⁽¹¹⁾ Kalimantan,⁽⁵⁾ dan daerah lain di Indonesia.

Baird *et al* melakukan penelitian terhadap 24 orang transmigran asal Jawa di desa Arso PIR II Irian Jaya yang mendapat profilaksis klorokuin basa 5 mg/kg tiap minggu selama tujuh minggu. Ternyata dalam waktu tersebut sebagian besar transmigran terinfeksi oleh *P. vivax*, tetapi pada waktu itu tidak dilakukan pengukuran kadar klorokuin dalam, selain itu dosis yang dipakai bukanlah dosis kuratif.⁽³⁾

Pada tahun 1993, Murphy *et al* juga melaporkan hasil penelitian dari desa yang sama pada 46 orang penderita

malaria vivax. Berbeda dengan Baird *et al*, pada penelitian tersebut dosis klorokuin basa yang dipakai adalah dosis standar (25 mg/kg dalam dosis terbagi selama tiga hari), kemudian diamati selama 14 hari, ternyata rekurens terjadi pada 10 orang pasien (22%) antara hari ke-7 sampai hari ke-14. Semuanya berusia dibawah 11 tahun; tujuh orang dari mereka berusia kurang dari 4 tahun. Penelitian tersebut dilengkapi dengan pengukuran kadar klorokuin darah sewaktu rekurens, ternyata kadar klorokuin pada waktu rekurens melebihi 100 ng/ml.⁽¹⁴⁾

Pada tahun 1998, Fryauff *et al* juga melaporkan resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin dari Kalimantan Barat. Penelitian dilakukan terhadap 52 orang pasien *malaria vivax* yang diobati dengan klorokuin basa dosis standar dan diamati selama 28 hari. Pada 12 orang, rekurens terjadi antara hari ke-7 sampai hari ke-21, sewaktu kadar klorokuin dalam darah mereka melebihi konsentrasi efektif minimum.⁽⁵⁾

Mekanisme resistensi

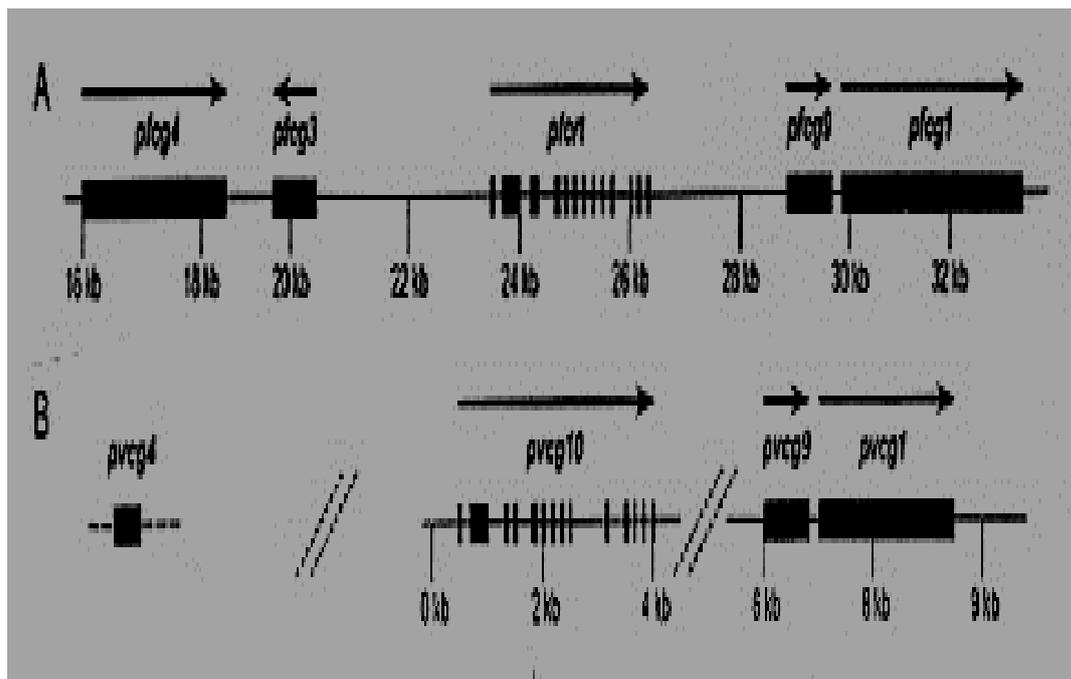
Sampai saat ini mekanisme resistensi *Plasmodium vivax* terhadap klorokuin belum ada yang melaporkan. Selama ini penelitian banyak dilakukan terhadap *P. falciparum*. Vakuola makanan parasit yang merupakan tempat aktifitas klorokuin di duga berperan dalam mekanisme resistensi *Plasmodium* terhadap klorokuin.

Pada *P. falciparum*, baru-baru ini telah diidentifikasi suatu gen dengan 13 ekson dekat *cg 2* pada kromosom VII, yaitu gen *pfert* yang dianggap berperan dalam resistensi terhadap klorokuin. Gen ini mengkode protein *PfCRT*, suatu protein yang terletak pada *trans* membran vakuola makanan dari *Plasmodium falciparum*.

Mutasi titik pada *Pfprt* ditemukan berhubungan secara lengkap dengan resistensi klorokuin secara *in vitro* pada *laboratory lines P. falciparum* yang berasal dari Asia, Afrika, dan Amerika selatan. Penggantian *threonin* (T76) menjadi *lysine* (K76) pada posisi 76 (K76T) terdapat pada semua isolat resisten, tidak ditemukan pada semua isolat sensitif. Lebih jauh transformasi genetik dengan plasmid mengekspresikan bentuk mutan *pfprt* yang berubah menjadi resisten.⁽¹⁵⁾

Penelitian tersebut diperkuat oleh hasil penelitian dari Afrika Barat bahwa perubahan pada *Pfprt* K76T didapatkan pada 100% isolat rekurens, bahkan Djimde *et al* menyatakan bahwa mutasi *Pfprt* T76 merupakan marker *malaria falciparum* yang resisten dengan klorokuin.⁽¹⁶⁾ Menurut Fidock *et al*, mutasi pada *Pfprt* dapat mengubah masuknya klorokuin pada vakuola makanan atau mengurangi ikatan obat pada hematin melalui perubahan pH pada vakuola makanan.⁽¹⁵⁾

Dari laporan di atas timbul pertanyaan apakah mutasi pada gen *orthologues* dari *Pfprt* pada *P. falciparum* mempunyai peran yang sama terhadap timbulnya resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin. Oleh sebab itu Nomura *et al* melakukan penelitian terhadap pasien *malaria vivax* yang mengalami kegagalan pengobatan dengan klorokuin.⁽¹⁷⁾ Nomura menguji gen *pvcg 10* dari *P. vivax* yang *orthologues* dengan *Pfprt* dari *P. falciparum* (Gambar 1). Pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan tersebut tidak terlihat mutasi pada gen *Pvcg 10*, yang menyatakan bahwa mekanisme molekuler timbulnya resistensi *P. vivax* kemungkinan berbeda dengan *P. falciparum*.



Gambar 1 : A. Sebagian Struktur gen dari region Kromosom 7 *P. falciparum* 38 kb, yang memperlihatkan posisi relatif dari *pfcp* 4, *pfcp* 3, *pfert*, *pfcp* 9, dan *pfcp* 1. B. Struktur gen dari DNA *P. vivax* yang mengandung *orthologues* *pvcg* 10, *pvcg* 9, dan *pvcg* 1.⁽¹⁴⁾

Metode menentukan resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin

Ada dua cara dalam menentukan resistensi pada malaria, yaitu uji *in vitro* dan uji *in vivo*, tetapi teknik *in vitro* pada *P. vivax* masih dalam tahap perkembangan sehingga belum dapat digunakan untuk uji resistensi. Selain itu uji *in vivo* lebih menggambarkan keadaan sebenarnya secara klinis.

Uji *in vivo*

Pada prinsipnya uji *in vivo* adalah menilai efikasi klorokuin terhadap *P. vivax* pada penderita malaria *vivax* yang diberi klorokuin basa dosis standar (25 mg/kg, selama tiga hari), kemudian di *follow up* selama 28 hari dengan menggunakan parasitemia dan suhu sebagai parameternya.⁽¹⁸⁾

Bila parasit tidak menghilang atau muncul kembali dalam 28 hari tersebut, disebut kegagalan pengobatan. Tetapi bila parasit menghilang dan tidak muncul kembali dalam 28 hari, pengobatan dikatakan sukses.⁽¹⁸⁾

Rekrudesens dan relaps

Rekrudesens adalah parasitemia yang muncul kembali setelah pengobatan karena adanya parasit dalam darah di bawah ambang mikroskopik, kemudian bertambah banyak. Hal tersebut dapat disebabkan oleh dosis obat yang tidak adekuat, atau parasit sudah resisten dengan obat yang diberikan. Sedangkan relaps adalah parasitemia yang berasal dari siklus eksoeritrosit sekunder di hati.⁽¹⁹⁾

Beberapa peneliti telah melakukan penelitian secara molekuler untuk membedakan isolat primer dan isolat relaps *P. vivax*, namun kesulitan dalam mendapatkan isolat relaps--karena penderita harus selalu diamati sampai timbulnya relaps, yang waktunya lama dan tidak bisa diperkirakan--menyebabkan tidak banyak penelitian tentang perbedaan tersebut.

Pada tahun 1996, Craig dan Kain melakukan penelitian molekuler untuk melihat perbedaan isolat primer dan isolat relaps pada 6 kasus infeksi *P. vivax*

dengan menggunakan *MSP I* (*merozoite surface protein 1*) dan protein *CS* (*circumsporozoite*) sebagai *marker* dan menggunakan metode analisis *SSCP* (*single-strand conformational polymorphism*), suatu teknik yang sederhana dan sensitif yang dapat membedakan pasangan basa tunggal antara fragmen-fragmen DNA.⁽²⁰⁾

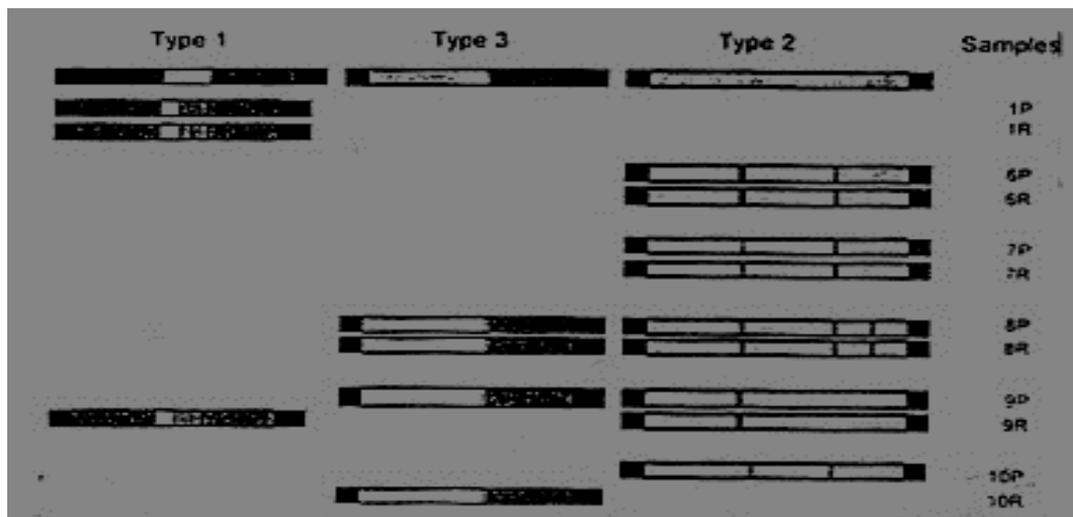
Penderita pada penelitian tersebut berasal dari lima daerah endemik malaria yang berbeda secara geografis (Asia Tenggara, Amerika Selatan, Afrika Barat, Papua Nugini, dan India). Pasien diberi pengobatan dengan klorokuin basa dosis standar, dan selama penelitian tidak kembali ke daerah endemik, sehingga kemungkinan reinfeksi sudah dapat disingkirkan.

Dari hasil penelitian tersebut, ternyata 5 dari 6 kasus memperlihatkan susunan genetik yang sama antara isolat primer dan isolat relaps, yang menunjukkan mayoritas hipnozoit sama dengan klon parasit pada infeksi primer

dan tidak berbeda secara genetik. Sedangkan yang satu lagi terdapat 2 bentuk allele yang berbeda, kemungkinan berasal dari inokulasi yang berbeda.

Pada tahun 1998, Kirchgatter dan Portillo, melaporkan penelitian menggunakan *PvMSP1* sebagai *marker* pada 10 pasien *malaria vivax*, ternyata terdapat populasi parasit campur pada 4 isolat primer dan 2 isolat relaps. Hasil tersebut menunjukkan bahwa aktivasi hipnozoit tidak berasal dari satu klon. Urutan DNA dari pasangan isolat primer-relaps menunjukkan bahwa parasit dari infeksi primer dan relaps adalah identik dengan terlihatnya bentuk allele yang sama pada keduanya (Gambar 2).⁽²¹⁾

Dari keterangan di atas dapat disimpulkan bahwa *P. vivax* pada infeksi primer atau rekrudesens mempunyai susunan genetik yang sama dengan relaps bila berasal dari inokulasi yang sama, dan berbeda dengan relaps bila berasal dari inokulasi yang terpisah.^(20,21)



Gambar 2 : Skema perbedaan urutan asam amino dari 5 segmen polimorf gen *MSP1 P. vivax*(23).

Menurut Baird *et al*, kadar klorokuin dalam darah yang melebihi konsentrasi efektif minimum mampu mengeliminasi parasit sensitif termasuk parasit yang berasal dari relaps dan reinfeksi. Pernyataan tersebut

berdasarkan data pasca terapi klorokuin sebelum tahun 1950 dari pasien yang terinfeksi *P. vivax* strain tropis, secara buatan dan alami.⁽²²⁾

Dari data tersebut, diketahui dosis total klorokuin tablet yang

diberikan ialah 1-2 gram basa, dengan waktu pemberian berkisar 1-7 hari. Ternyata rekurens mulai muncul pada hari ke-35 terhitung sejak dosis pertama diberikan. Waktu paruh klorokuin yang panjang menyebabkan klorokuin dalam darah melebihi kadar efektif minimum dalam waktu tersebut, dan dapat membunuh parasit termasuk parasit yang berasal dari relaps dan reinfeksi, sehingga parasit baru terdeteksi pada hari ke-35 sewaktu kadar klorokuin dalam darah sudah turun.

Pengukuran kadar klorokuin dalam darah

Berdasarkan penelitian di Lombok,⁽¹⁰⁾ Nias,⁽¹¹⁾ dan data dari *American committees for the protection of human subjects in medical research*, Baird *et al* menyimpulkan bahwa kadar klorokuin dalam darah 100 ng/ml, dianggap sebagai kadar efektif minimum untuk *P. vivax* strain sensitif yang berada dalam darah setidaknya 28 hari sejak pemberian dosis pertama. Bila rekurens terjadi dalam kurun waktu tersebut, kemungkinan besar disebabkan oleh yang sudah resisten.⁽²²⁾

Akan tetapi pada orang tertentu bisa terdapat gangguan absorpsi atau metabolisme obat sehingga kadar klorokuin yang ada tidak adekuat untuk mengeliminasi parasit dari darah dan menyebabkan rekrudesens, walaupun obat yang diberikan mutunya baik dan dosis yang diberikan sudah cukup.

Oleh karena itu keputusan resistensi *in vivo* harus diambil berdasarkan kadar klorokuin darah sewaktu terjadi rekurens dalam waktu 28 hari tersebut. Bila kadar klorokuin sewaktu terjadi rekurens melebihi kadar efektif minimum, dapat dikatakan parasit sudah resisten.

Metoda yang sensitif untuk pemeriksaan kadar klorokuin dalam darah adalah menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (*high-performance liquid chromatography* atau *HPLC*), yaitu kromatografi kolom yang telah

dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi dan sensitivitas.

Prinsip dasar kromatografi kolom ialah bahwa molekul tidak hanya larut dalam cairan tapi dapat juga menyerap/berinteraksi dengan zat padat. Jika suatu molekul yang larut dalam cairan dilewatkan pada kolom dari partikel padat, maka molekul yang berinteraksi dengan partikel padat tersebut akan bergerak lebih lambat dari pada pelarut.

HPLC cukup akurat untuk menentukan konsentrasi klorokuin dan metabolitnya (*desethylchloroquine*) pada sampel darah (*whole blood*) yang dikoleksi dengan kertas filter dari darah tepi.⁽²³⁾

Alternatif pengobatan

Pada program pemberantasan malaria, klorokuin masih digunakan bahkan masih diberikankan pada daerah yang di duga adanya resistensi. Hal tersebut disebabkan belum adanya informasi yang lengkap mengenai resistensi. Tidak ada kepastian apakah data yang diperoleh telah dapat mewakili suatu daerah, atau hanya fenomena lokal. Sesudah laporan resistensi masih saja ada laporan yang menyatakan bahwa *P. vivax* masih sensitif terhadap klorokuin. Oleh karena itu klorokuin masih merupakan *first line drug* untuk *malaria vivax*, walaupun di daerah yang telah melaporkan resistensi. Bila pada pengobatan pasien terbukti bahwa *P. vivax* resisten terhadap klorokuin, maka dilakukan penggantian klorokuin dengan obat lain.⁽²⁴⁾

Pada tahun 1996, Fryauff melakukan penelitian di Irian Jaya untuk melihat efektifitas *multiple therapy* klorokuin dan primakuin terhadap *P. vivax*. Pada penelitian tersebut digunakan klorokuin basa 1500 mg selama 3 hari yang efektifitasnya dibandingkan dengan gabungan klorokuin basa (1500 mg selama 48 jam) dan primakuin (30 mg setiap hari selama 14 hari dan dilanjutkan dengan 30 mg selang hari sampai hari ke-

28). Ternyata pemberian *multiple therapy* klorokuin dan primakuin secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan klorokuin sendiri.⁽²⁵⁾

Hal tersebut dapat dijelaskan karena primakuin mengeliminasi parasit stadium hipnozoit di hati sehingga tidak terjadi siklus eritrosit lagi.⁽³⁾ Disamping itu telah diketahui bahwa primakuin juga efektif terhadap stadium eritrosit *P. vivax*, meskipun waktu bebas parasit agak lama, tetapi efek ini diharapkan dapat mengeliminasi parasit stadium eritrosit yang masih tersisa setelah terapi dengan klorokuin.⁽²⁶⁾ Pemberian primakuin harus hati-hati pada pasien dengan defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)* karena dapat menimbulkan hemolitik.⁽¹⁾

Meflokuin merupakan obat yang relatif baru telah diketahui hampir sama efektifnya dengan klorokuin terhadap *P.vivax* dengan dosis tunggal 15 mg basa/kg.⁽²⁷⁾ Begitu juga halofantrin 8 mg basa/kg tiga kali sehari selama satu hari dapat digunakan sebagai pengganti klorokuin untuk *P. vivax* yang resisten, tetapi obat ini belum beredar di Indonesia.⁽²⁶⁾

Kina selain untuk *malaria falciparum* dapat juga dipakai sebagai terapi alternatif untuk *malaria vivax* yang resisten dengan klorokuin. Dosis kina ialah 3 kali 600mg per hari selama 7 hari. Karena kina merupakan skizontisida darah, sebaiknya diikuti dengan pemberian primakuin.⁽¹⁾

Artesunat dan artemeter merupakan obat baru yang banyak diteliti. Pukrittayakamee *et al*, pada penelitiannya di Thailand mendapatkan urutan obat yang paling efektif sampai yang paling lemah terhadap *P. vivax* ialah; artesunat, artemeter, klorokuin, meflokuin, kina, halofantrin, primakuin, dan sulfadoksin-pirimetamin. Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa *P. vivax* masih sensitif terhadap klorokuin.⁽²⁸⁾

Obat alternatif pengganti klorokuin masih memerlukan penelitian yang luas, karena obat yang diharapkan adalah efektif, aman, murah, dan mudah didapat.

Penutup

Mengingat mobilitas penduduk yang tinggi, kasus resistensi dengan klorokuin dapat meluas dengan cepat, untuk itu tindakan pencegahan sangat penting sekali. Untuk mencegah terjadinya resistensi maka obat harus diberikan atas indikasi dan dosis yang tepat.

Walaupun sudah banyak laporan tentang resistensi *P. vivax*, klorokuin masih tetap merupakan pilihan pertama dalam pengobatan *malaria vivax*, sampai terbukti bahwa *P. vivax* benar-benar resistensi dengan klorokuin, bila sudah terbukti maka dilakukan penggantian klorokuin dengan obat alternatif lain.

KEPUSTAKAAN

1. Wernsdosfer WH. Antimalarial drug. In: Carisi G, Costelli F, editors. Quaderni cooperazione sanitaria; Handbook of malaria in the tropics, Italia: Associazione Italiana Amici di raoul Follereaus;1997.p.151-83.
2. Rieckman K, Davis DR, Hutton DC. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine ? Lancet 1989; 18: 1183-4.
3. Baird JK, Basri H, Purnomo, Bangs MJ, Subianto B, Patchen LC et al. Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 1991;44 (5):547-52.
4. Baird JK, Sustriayu Nalim MF, Basri H, Masbar S, Leksana B, Tjitra E et al. Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1996;90:409-11.
5. Fryauff DJ, Tuti S, Mardi A, Masbar S, Patipelohi R, Leksana B. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*

- in transmigration settlements of West Kalimantan, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(4):513-18.
6. Krogstad DJ, Schlesinger PH. The basis of antimalarial action: non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36(2):213-20.
 7. Meshnick SR. Chloroquine as intercalator: a hypothesis revived. *Parasitology Today* 1990;6(3):77-9.
 8. WHO. Advances in malaria chemotherapy. WHO Technical report series 1984;711:10-55.
 9. Whitby M, Wood G, Veenendal JR, Rieckman K. Chloroquine-resistant *Plasmodium*. *Lancet* 1989;9:1395.
 10. Fryauff DJ, Baird K, Candradikusuma D, Masbar S, Sutamihardja MA, Leksana B. Survey of in vivo sensitivity to chloroquine by *Plasmodium falcifarum* and *P. vivax* in Lombok, Indonesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1997;56(2):241-4.
 11. Baird JK, Sustriyu Nalim MF, Basri H, Masbar S, Leksana B, Tjitra E et al. Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1996;90:409-11.
 12. Marlan-Tham, Myat-Phone-Kyaw, Aye-Yu-Soe, Khaing-Khaing-Gyi, Ma-Sabai, Myint-Oo. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995;89:307-8.
 13. Lim CS. Response to chloroquine of *Plasmodium vivax* among south Korean soldiers. *Ann Trop Med Par* 1999;93(6):565-8.
 14. Murphy GS, Basri H, Purnomo, Anderson EF, Bangs MJ, Mount DL, et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993;341:96-100.
 15. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Cooper RA, Dzekunov SM, Ferdig MT. Mutations in the *P. falcifarum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* 2000;6(4):861-71.
 16. Djimde A, Pharm D, Ogobara K, Doumbo, Joseph F, Cortese BS, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant *falcifarum malaria*. *New European J Med* 2001;344(4):257-63.
 17. Nomura T, Carlton JM-R, Baird JK, Portillo HA, Fryauff DJ, Rathore D, et al. Evidence for different mechanisms of chloroquine resistance in 2 plasmodium species that cause human malaria. *J Infect Dis* 2001;183:1653-61.
 18. WHO. A general guide for the assesment of therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria. Geneva; 2001.
 19. Gomham PCC. Malaria parasites of man: life-cycles and morphology. In Wernsdorfer WH, Mc Gregor, 1st ed. *Malaria, principles and practice of malariology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1988.p.61-96.
 20. Craig AA, Kain K. Molecular analysis of strain of *Plasmodium vivax* from paired primary and relapse infections. *J Infect Dis* 1996;(174):373-9.
 21. Kirchgatter K, Portillo HA. Molecular analysis of *Plasmodium vivax* relapses using the MSP 1 molecule as a genetic marker. *J Infect Dis* 1998; (177):511-15.
 22. Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutamihardja MA, Suradi et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56(6):621-6.
 23. Patchen LC, Mount DL, Schwartz IK, Churchill FC. Analysis of filter-paper-absorbed, finger-stick blood samples for chloroquine and its major metabolite

- using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1983;278:81-9.
24. Looareesuwan S, Olliaro P, White NJ, Chongsuphajaisiddhi T, Sabcharoen A, Thimasarn K. Consensus recommendation on the treatment of malaria in southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1998;29(2):355-60.
25. Fryauff DJ. Survey of chloroquine resistant falcifarum and vivax malaria in Indonesia and development of new treatment strategy for chloroquine resistant *Plasmodium vivax*. Asia-Pacific Military medicine conference; 1996 April 14-15; Sydney.1996.
26. Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B, et al. Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J Infect Dis* 1995; 171:1678-82.
27. Alcantara AK, Uylanggo CV, Sangalang RP, Cross JH. A comparative clinical study of mefloquine and chloroquine in the treatment of vivax malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 1985;16(4):534-8.
28. Pukrittayakamee S, Chantra A, Simpson JA, Vanijanonta S, Clemens R, Looareesuwan S, et al. Therapeutic responses to different antimalarial drugs in vivax malaria. *Antimicrob Agent Chemother* 2000;44(6):1680-5.