

Efikasi dan Keamanan Kombinasi Kapsul Pare-Primakuin sebagai Antimalaria pada Pasien Malaria Falsiparum Tanpa Komplikasi Di RSUD Manokwari

Mitra Wynne Timburas, Delina Hasan, Syamsudin Abdillah*

Program Magister Ilmu Kefarmasian Universitas Pancasila

*E-mail: mitra22wy@gmail.com

Abstract

One of the biggest challenges in efforts to tackle malaria is reducing the effect of malaria drugs that have increased uncontrolled use of resistance, there are genetic mutations that can occur in malaria parasites and side effects on use artemisinin combination therapy. Pare is one of the plants that have traditionally been used to treat malaria. This study aims to determine the efficacy of a combination of pare capsules and primaquine in uncomplicated falciparum malaria patients in Manokwari Hospital. Design of this study was randomized controlled trial with double blind. A total of 25 falciparum malaria subjects were successfully recruited and monitored up to H-42. There are two cases that cannot be followed on H-42 because didn't control regularly and travel for a long time. There were no early treatment failure or late treatment failure. The proportion of efficacy is 92% with parasite clearance time on H-7. The side effects found were mild and similar to the typical symptoms of malaria were stomach ache, diarrhea and headache.

Keywords: Falciparum malaria, Pare-Primakuin capsules, Efficacy and safety

Abstrak

Salah satu tantangan terbesar dalam upaya penanggulangan kejadian malaria yaitu penurunan efikasi terhadap obat-obatan malaria yang telah mengalami resistensi akibat penggunaan yang tidak terkontrol, adanya mutasi genetik yang secara alami terjadi pada parasit malaria serta adanya efek samping yang terhadap penggunaan terapi kombinasi artemisinin. Tanaman Pare merupakan salah satu tanaman yang telah lama digunakan secara tradisional untuk mengobati malaria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi kombinasi kapsul pare dan primakuin pada pasien malaria falsiparum tanpa komplikasi di RSUD Manokwari. Rancangan penelitian ini dilakukan secara acak dengan ketersamaran ganda. Sebanyak 25 subjek malaria falsiparum yang berhasil direkrut dan dipantau hingga H-42. Terdapat dua kasus tidak dapat diikuti pada H-42 karena tidak kontrol secara teratur dan bepergian dalam waktu lama. Tidak ditemukan ada yang gagal pengobatan dini maupun gagal pengobatan kasep. Proporsi kesembuhan sebesar 92% dengan waktu bebas parasit pada H-7. Efek samping yang ditemukan bersifat ringan dan mirip dengan gejala khas malaria yaitu sakit perut, diare dan sakit kepala.

Kata Kunci: Malaria falsiparum, Kapsul Pare-Primakuin, Efikasi dan Keamanan

■ Pendahuluan

Malaria adalah penyakit berbahaya yang dapat meningkatkan angka kesakitan dan dapat menyebabkan kematian. Masalah ini terlihat dengan dikeluarkannya Peraturan Presiden Nomor: 2 tahun 2015 tentang Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional tahun 2015-2019 dimana malaria termasuk penyakit prioritas yang perlu ditanggulangi. Hal ini disebabkan karena malaria masih merupakan penyakit menular yang dapat menyebabkan kematian pada kelompok beresiko tinggi yaitu bayi, balita, dan ibu hamil. Tahun 2006 terdapat sekitar 2 juta kasus malaria klinis, sedangkan tahun 2007 menjadi 1,75 juta kasus. Jumlah penderita positif malaria tahun 2006 sekitar 350 ribu kasus, dan pada tahun 2007 sekitar 311 ribu kasus. Lebih dari 90 juta orang di Indonesia tinggal di daerah endemik malaria. Diperkirakan 30 juta kasus malaria terjadi setiap tahun dan hanya 10% yang mendapat pengobatan di fasilitas kesehatan [1, 2].

Kesalahan penatalaksanaan terhadap malaria terjadi karena masih banyaknya masyarakat yang menggunakan obat antimalaria yang sudah resisten. Kebiasaan sikap dan perilaku masyarakat terhadap pengobatan juga sangat terkait dengan penularan malaria. Di daerah endemis malaria, mendiagnosis serta mengobati, dan merawat sendiri apabila sakit malaria menjadi hal yang biasa, bahkan masyarakat sendiri telah terbiasa mengkonsumsi obat-obatan yang dapat dibeli di warung tanpa resep dokter [3, 4].

Tanaman Pare (*Momordica charantia* L) merupakan salah satu tanaman yang telah lama digunakan secara tradisional untuk mengobati malaria. Memiliki rasa pahit terutama pada daun dan buahnya, seperti diketahui bahwa buah pare mengandung senyawa momordicin, cucurbitacin, glikosida, charantin, charantosida, momordicilin, momordicinin, momordol dan senyawa lainnya. Meskipun memiliki rasa yang pahit buah ini cukup banyak diminati oleh masyarakat untuk dikonsumsi ataupun digunakan untuk mengobati beberapa penyakit seperti luka, demam, campak, hepatitis dan diabetes [5].

Data etnofarmakologi dari penelitian yang dilakukan oleh Abdillah, dkk [6] pare merupakan salah satu tanaman dengan aktivitas antiplasmodium

paling tinggi menggunakan plasmodium falsiparum strain 3D7 dengan nilai ED₅₀ 113,50 mg/kgBB dan untuk uji secara *in vivo* menggunakan hewan uji yang telah diinduksi dengan *plasmodium berghei* dengan nilai IC₅₀ 0,0178 µg/mL. Hasil uji supresif fraksi alkaloid ekstrak buah pare menunjukkan nilai 74% pada dosis 100 mgg/hari sedangkan hasil uji efek profilaksis menunjukkan nilai 73% pada dosis 100 mg/kg/hari dengan penurunan jumlah parasit 2,75%. Uji toksisitas dilakukan menggunakan metode pengujian Dulay dkk, Efek toksik dari fraksi alkaloid tergantung pada konsentrasi, dibuktikan dengan peningkatan mortalitas embrio dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi [7, 8].

Menurut Inayah B, [9] pemberian kapsul ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.) dosis 40 mg/kgBB, 80 mg/kgBB, dan 320 mg/kgBB pada mencit betina selama 28 hari tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada parameter biokimia klinis (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Albumin) dan hematologi (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT) kecuali pada parameter HGB (Hemoglobin) terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan dosis tertinggi, namun tidak terjadi perubahan yang signifikan nilai HGB masih dalam batas normal sehingga dapat disimpulkan bahwa kapsul ekstrak buah pare aman untuk digunakan [9].

Mengacu pada tahapan uji klinik, penelitian ini dapat digolongkan dalam fase 2 akan tetapi karena keterbatasan sampel maka penelitian ini merupakan studi awal (*Preliminary study*) yang diharapkan bisa berkembang menjadi penelitian lebih besar. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efikasi dan keamanan kombinasi kapsul pare (*Momordica charantia*) dan primakuin pada pasien malaria falsiparum tanpa komplikasi di RSUD Manokwari.

■ Metode Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized Controlled Trial* atau *Randomized clinical trial*. Untuk menghindari bias dalam rancangan ini dilakukan ketersamaran ganda (double blind) dimana baik peneliti maupun subjek tidak mengetahui pengobatan yang

diberikan. Sampel yang diambil sebanyak 25 subjek, yang menerima pengobatan kombinasi Kapsul Pare dengan Primakuin. Subjek yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah persyaratan umum yang harus dipenuhi oleh subyek agar dapat diikutsertakan ke dalam penelitian yaitu pasien rawat jalan, usia ≥ 15 tahun, laki-laki atau perempuan, didiagnosa malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan kepadatan parasit 1.000–100.000/ μl , suhu aksila $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ atau riwayat panas 48 jam sebelumnya, tidak mengkonsumsi obat-obat yang bersifat antimalaria dalam 2 minggu terakhir, yang diketahui dari anamnesa, bersedia datang ke Rumah sakit pada jadwal follow up yang sudah ditentukan (H0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, dan 42). Bersedia ikut dalam penelitian dan mengikuti prosedur yang ditetapkan (*inform concern*).

Untuk mengetahui efikasi, dilakukan pengumpulan data pengobatan dari kedua kelompok penderita yang diterapi dengan kapsul pare dan primakuin dengan DHP dengan primakuin dilakukan pencatatan hasil follow up H0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, dan 42, kapan atau hari ke berapa parasit hilang dan pada hari ke berapa demam hilang. Pengumpulan data terhadap subjek penelitian dilakukan melalui wawancara dan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan sediaan darah mikroskopis mulai H-0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, dan 42. Pemeriksaan hematologi dilakukan pada H-0, 14, 21, 28, dan 42. Pada penelitian ini obat yang diberikan yaitu kombinasi kapsul pare (1 \times sehari 1-2 kapsul)-primakuin (1 kapsul pada H-0).

Analisis efikasi pengobatan dilakukan berdasarkan WHO dengan melihat proporsi kesembuhan dan kegagalan pengobatan sedangkan keamanan dilakukan dengan melihat efek samping setelah subjek penelitian minum obat [10].

■ Hasil dan Pembahasan

Total pasien penderita penyakit malaria falsiparum tanpa komplikasi dari kedua kelompok yang memenuhi kriteria inklusi lebih banyak subjek laki-laki dengan jumlah 14, dibandingkan umur subjek perempuan sebanyak 11 orang. Subjek dengan rentang umur 15-25 tahun yang paling banyak yaitu 8 orang (32%). Pada pasien yang menderita malaria sering terjadi perubahan status hematologi hal ini disebabkan karena proses infeksi oleh parasit. Rata-rata angka parasit pada saat subjek datang yaitu 3890.8/ μL dan ditemukan pembawa gametosit sebanyak 5 orang (20%) dalam hal ini, gametosit berperan dalam penyebaran malaria

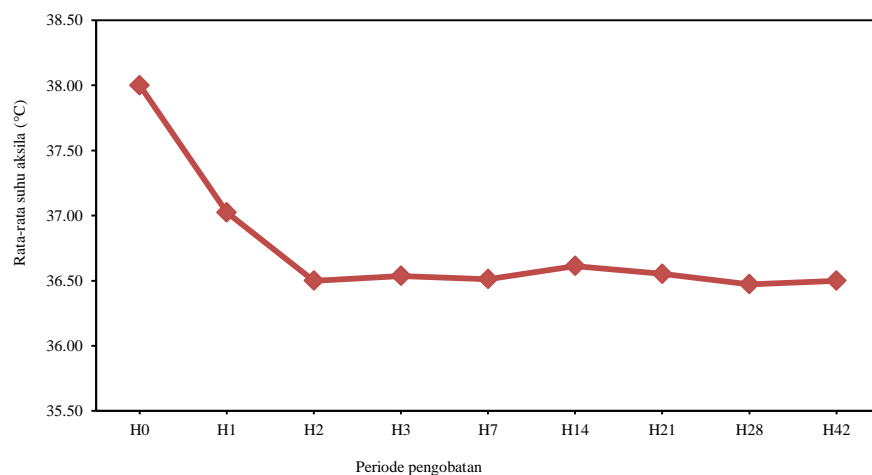
melalui gigitan nyamuk anopheles betina dari orang yang terinfeksi. Pengobatan yang tidak sempurna menyebabkan gametosit tetap berada dalam tubuh sebagai sumber penularan malaria [11].

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian yang Mendapat Terapi Kombinasi Kapsul Pare dengan Primakuin

Karakteristik	KP-P	
	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14	56
Perempuan	11	44
Umur		
15-25 tahun	8	32
26-35 tahun	4	16
36-45 tahun	6	24
≥ 46 tahun	7	28
Suhu aksila		
$\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	17	68
$\leq 37.5^{\circ}\text{C}$	8	32
Gejala Klinis		
Lemah	13	52
Sakit Kepala	19	76
Pusing	20	80
Gangguan tidur	8	32
Menggigil	14	56
Berkeringat	9	36
Tidak nafsu makan	16	64
Mual	19	76
Muntah	18	72
Sakit perut	10	40
Diare	8	32
Nyeri otot	22	88
Batuk	2	8
Pembawa gametosit	5	20
Status hematologi (rerata)		
Hemaglobin	9.12 g/dL	
Leukosit	13004	
Eritrosit	1.80 jt/mm ³	
Hematokrit	31.80 %	
Trombosit	121.80 ribu/mm ³	
Angka gametosit (rerata)	4.44/ μL	
Angka parasite (rerata)	3890.8/ μL	

Bebas demam

Dalam penelitian ini, sejumlah 68% subjek mengalami peningkatan suhu aksila ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) selama 48 jam terakhir sebelum mendapat pengobatan dengan rata-rata suhu aksila pada H-0 yaitu 38°C dan setelah H-2 suhu aksila rata-rata turun hingga 36.5°C (Gambar 1).



Gambar 1. Penurunan rata-rata suhu aksila

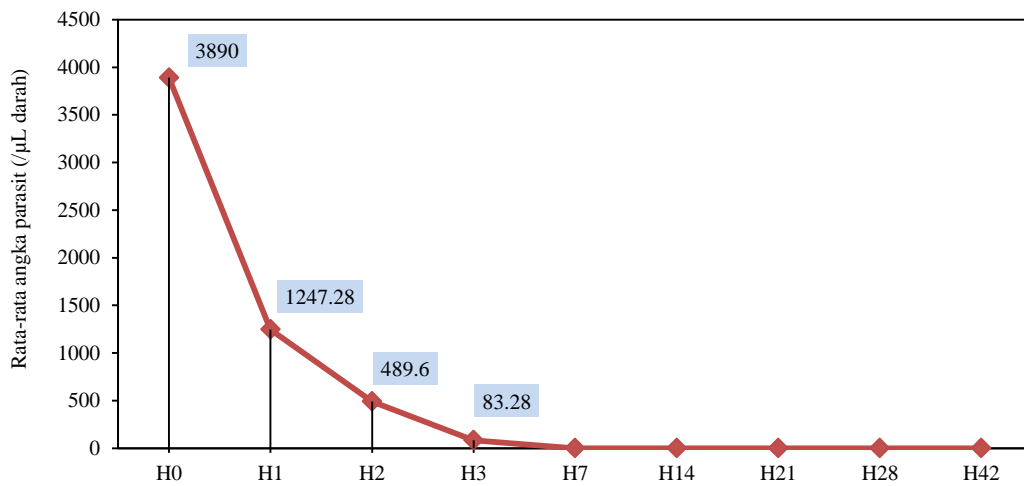
Tabel 2. Persentase Subjek yang Terinfeksi P.Falsiparum dengan Gejala Klinik Selama Periode Pengobatan

Gejala klinis	H0		H1		H2		H3		H7	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lemah	13	52	7	28	4	15	1	4	0	0
Sakit Kepala	19	76	16	64	6	24	3	12	0	0
Pusing	20	80	18	72	11	44	6	24	0	0
Gangguan Tidur	8	32	7	28	2	8	0	0	0	0
Menggigil	14	56	9	36	6	24	0	0	0	0
Berkeringat	9	36	8	32	1	4	0	0	0	0
Tidak Nafsu Makan	16	64	10	40	4	16	0	0	0	0
Mual	19	76	17	68	10	40	5	20	0	0
Muntah	18	72	6	24	2	8	0	0	0	0
Sakit Perut	10	40	9	36	6	24	2	8	0	0
Diare	8	32	6	24	5	20	2	8	0	0
Nyeri Otot	22	88	16	64	9	36	5	20	0	0
Batuk	2	8	2	8	1	4	0	0	0	0

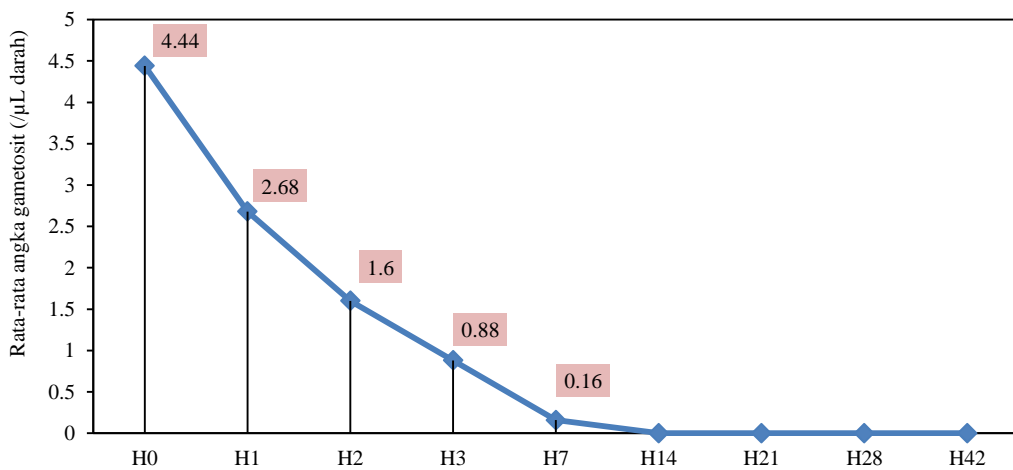
Tabel 3. Perbaikan Status Hematologi Subjek Penderita P.Falsiparum

Parameter	Nilai normal	H0	H14	H28	H42	p.value
Hemaglobin	(13.5-18 g/dL)	9.12	11.78	13.37	12.77	0.00*
Leukosit	4000-10000	13004	9088	7428	5984	0.00*
Eritrosit	L: 4.5-6.5 jt/mm ³ P: 3.9-5.6 jt/mm ³	1.80	3.95	4.93	4.56	0.00*
Hematokrit	L: 40-49 % P: 37 - 43 %	31.8	39.44	41.28	38.28	0.00*
Trombosit	150-400 ribu/mm ³	121.80	197.04	224.12	257.44	0.00*

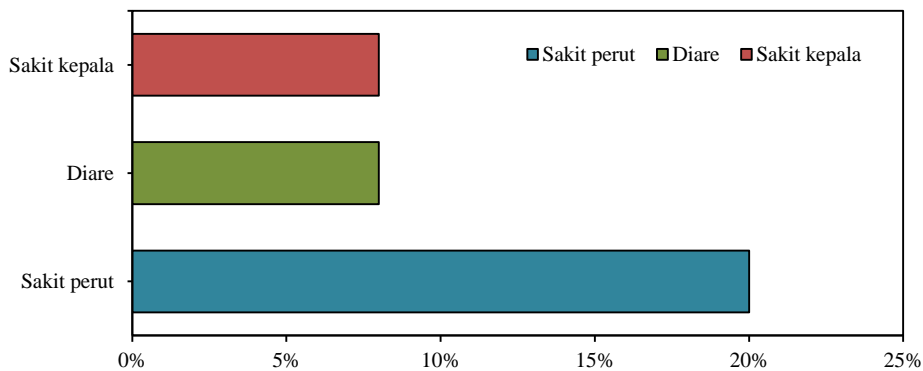
Keterangan : * = Uji T-berpasangan



Gambar 2. Penurunan rata-rata angka parasit subjek penelitian



Gambar 3. Penurunan angka gametosit subjek penelitian



Gambar 4. Efek samping pengobatan kapsul pare-primakuin

Gejala klinis

Secara bertahap gejala klinis yang dialami subjek penelitian mulai sembuh setelah menerima pengobatan. Gejala klinis mulai hilang pada H-3, terdapat < 25% subjek penelitian pada kedua kelompok masih mengalami gejala klinis dan H-7 sudah tidak ada yang mengalami gejala klinis.

Perbaikan status hematologi

Status hematologi kedua kelompok uji menunjukkan rata-rata nilai eritrosit, hemoglobin, hematokrit dan trombosit mengalami penurunan sebelum pengobatan dan mengalami peningkatan setelah pengobatan (H-14, 28, dan 42 > H-0). Berbeda dengan nilai leukosit yang mengalami peningkatan sebelum pengobatan dan mulai terlihat penurunannya pada periode pengobatan ke nilai normal.

Berdasarkan tabel 3, maka didapat adanya perbedaan yang signifikan antara rata-rata nilai hematologi sebelum (H-0) dan setelah pengobatan (H-14, 28, 42) dimana nilai $p=0.00$ ($p<0.05$).

Efikasi

Setelah mendapat pengobatan rata-rata angka parasit pada H-1 mengalami penurunan menjadi 1247.28/ μ L kemudian pada H-2 dan H-3 rata-rata angka parasit menjadi 489.6/ μ L dan 83.28/ μ L (Gambar 2).

Terdapat 20% (5 orang) subjek penelitian mengalami gametositemi. Setelah diberikan pengobatan, gametosit pada H-3 dan 7 masih terdeteksi dengan kepadatan rendah yaitu 0.16/ μ L (Gambar 3). Golongan artemisin tidak memiliki efek terhadap bentuk seksual matang atau tua (*mature gametocyte*), sehingga tidak bisa menghilangkan seluruh gametosit dalam darah.[12] [11] Gametosit pada penelitian ini didapatkan dengan kepadatan rendah (16-32/ μ L) pada kedua subjek penelitian sehingga hilangnya gametosit pada hari ke-7 bisa diakibatkan karena jumlah rerata gametosit yang rendah.

Keamanan

Setelah subjek menerima pengobatan, ditemukan kejadian sampingan berupa gejala klinis yang sebelumnya tidak ditemukan pada saat subjek datang dan menyerupai gejala klinis malaria. Efek samping yang ditemukan yaitu Sakit perut (22%), diare (8%) dan sakit kepala (8%). Semua gejala yang dilaporkan pada penelitian ini bersifat ringan dan efek samping mulai hilang pada H-3 dan pada H-7

sudah tidak ada subjek yang mengalami efek samping (Tabel 4).

Perbedaan prevalensi berdasarkan umur dan jenis kelamin berkaitan dengan perbedaan derajat kekebalan. Laki-laki lebih memungkinkan terkena malaria sebab aktivitasnya berhubungan dengan lingkungan. [13] Timbulnya demam pada infeksi malaria, berhubungan dengan pecahnya skizon matang dan keluarnya merozoit dalam aliran darah. Selain itu, demam juga bergantung kepada jumlah parasit. Untuk beberapa hari pertama, pola panas tidak beraturan, baru kemudian polanya yang klasik tampak sesuai spesiesnya. Pasien malaria dinyatakan bebas demam apabila suhu aksila turun atau $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$. [14] Perubahan status hematologi pada pasien malaria terjadi meliputi anemia (penurunan kadar hemoglobin), trombositopenia dan leukopenia hingga leukositosis karena proses hemolisis yang disebabkan oleh infeksi parasit malaria.[15] Eritrosit yang terinfeksi plasmodium memiliki sifat mudah melekat dan cenderung melekat pada eritrosit lainnya yang tidak terinfeksi, trombosit dan endotel kapiler. Perlengketan eritrosit dan trombosit dapat mengakibatkan trombositopenia dan menyebabkan alterasi toksik malaria serta menimbulkan anemia sehingga terjadi stimulasi hematopoiesis dan peningkatan sel proinflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan sel darah putih [13].

Keberhasilan pengobatan pada subjek penelitian dinilai sesuai pedoman WHO, yaitu respon klinis dan parasitologi yang memadai.[10] Tidak ditemukan ada yang gagal pengobatan dini (ETF-*Early treatment failure*) maupun gagal pengobatan kasep (LTF-*Late treatment failure*). Efikasi pengobatan (*adequate Clinical and Parasitological Response/ACPR*) yaitu 92%. Waktu bebasnya parasit adalah pada hari ke-7, dengan rata-rata jumlah parasit pada H-3 $\leq 25\%$ dari rata-rata jumlah parasit pada H-0 dan H-1. Aktivitas antimalaria kapsul pare diduga berkaitan dengan senyawa yang terkandung pada buah pare (*M.charantia* L) yaitu alkaloid. Senyawa alkaloid pada buah pare terbukti memiliki efek antimalaria baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Secara *in vitro*, ekstrak buah pare (*M. charantia* L) menunjukkan aktivitas antiplasmodium paling tinggi menggunakan plasmodium falsiparum strain 3D7 dengan nilai ED 113.50 mg/kgBB sedangkan secara *in vivo* dengan nilai ED₅₀ ekstrak buah pare untuk dosis tunggal sebesar 76,04 mg/kg BB sebagai antimalaria yang

diberikan p menciit, sehingga dilakukan perhitungan konversi dosis dalam pembuatan formula kapsul pada dosis yang digunakan pada subjek penelitian [7, 8]. Keamanan suatu obat merupakan salah satu syarat pengembangan bahan obat yaitu dengan melihat efek samping yang ditimbulkan setelah subjek menerima pengobatan. Efek samping yang dilaporkan dalam penelitian ini bersifat ringan serta mirip dengan tanda dan gejala khas malaria yaitu sakit kepala 8%, diare 8% dan sakit perut 20%.

■ Kesimpulan

Kombinasi kapsul pare-primakuin efektif terhadap malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan proporsi kesembuhan 92% dan bebas parasit pada H-7 serta waktu bebas demam pada H-2. Efek samping yang ditemukan bersifat ringan dan mirip dengan gejala khas malaria yaitu sakit perut, diare dan sakit kepala.

■ Daftar Pustaka

- [1] Kementerian Kesehatan RI, *Rencana Strategis Kesehatan 2019*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2019.
- [2] A. S. Liwan, "Diagnosis dan Penatalaksanaan Malaria Tanpa Komplikasi pada Anak," vol. 42, no. 6, pp. 425–429, 2015.
- [3] E. Tjitra, "Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy," no. August, 2018.
- [4] D. Hasan, "Rasio efektivitas biaya obat atimlaria kombiasi Artesunat + Amodiakuin dan kombinasi Sulfadoksin + Pirimetamin dalam terapi Malaria falsiparum," Universitas Indonesia, 2006.
- [5] M. Pratiwi, *Ramuan Herbal Warisan Leluhur*. Yogyakarta: Tugu Publisher, 2010.
- [6] A. S, "Ethno-botanical survey of plants used in the traditional malaria in Sei K epyang, A sahan of North Sumatera," vol. 7, no. Suppl 1, pp. 1–4, 2014.
- [7] S. Abdillah *et al.*, "Asian Pacific Journal of Tropical Disease," vol. 5, no. 6, pp. 454–457, 2015.
- [8] S. Abdillah, "Antimalarial Activity and Toxicity Evaluation of The Alkaloid-Rich Fraction of Momordica charantia fruits," vol. 10, no. 5, pp. 2516–2522, 2019.
- [9] B. Inayah, "Uji Toksisitas Akut dan Subakut Kapsul Ekstrak Buah Pare (Momordica charantia L.) pada Mencit Betina dengan Metode OECD 425 dan 407," 2018.
- [10] World Health Organization, "Guideline Assessment and Monitoring Of Antimalarial Drug Efficacy For the treatment Uncomplicated Malaria," 2003.
- [11] T. E. Siswantoro H, Hasugian A.R, "Efikasi dan Keamanan Dihidroartemisinin- piperakuin pada penderita Malaria falsiparum tanpa Komplikasi di Kalimantan dan Sulawesi," vol. 21, 2011.
- [12] World Health Organization, "Treatment of Severe Malaria," *Guidel. Treat. Malar.*, pp. 71–88, 2015.
- [13] Siswantoro H, H. A, and T. E., "RISK FAKTORS ASSOCIATED WITH MALARIA INCIDENCE IN INDONESIA Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Malaria di Indonesia (Analisis Lanjut Riskesdas 2013)," no. Riskesdas 2013, pp. 5–9, 2015.
- [14] Arsin A, *Malaria di Indonesia*. Makassar: Massagena Press, 2003.
- [15] Gandahusada, *Parasitologi Kedokteran*, Ketiga. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2004.