

## **Pengaruh CYP2D6 terhadap Kegagalan Terapi Primakuin pada Malaria Vivaks**

**Kamalia Layal<sup>1</sup>, Anggi Gayatri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

### **Abstrak**

*Malaria vivaks merupakan salah satu jenis malaria yang sering dialami oleh manusia. Infeksi Plasmodium vivaks adalah penyebab dari malaria ini. Spesies ini berbeda dengan plasmodium lainnya karena mempunyai stadium dorman dalam hati manusia yang disebut hipnozoit. Primakuin merupakan satu-satunya obat antimalaria yang mampu mengeliminasi stadium ini. Namun akibat sering timbulnya kegagalan dalam terapi malaria vivaks, mengakibatkan kekambuhan. Kegagalan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah rendahnya aktivitas isoenzim sitokrom P450 yaitu CYP2D6.*

**Kata kunci:** CYP2D6, malaria vivaks, primakuin

### **Abstract**

*Vivax malaria is one type of malaria which is often suffered by humans. Plasmodium vivax is the cause of this malaria. This strain is different with others due to its dormant stage in human liver, called hypnozoite. Primaquine is currently the only licensed antimalaria to eliminate this stage. But, the therapy failure may occur by using this drug so it will cause a recurrence. This failure is caused by several factor, one of them is low activity of cytochrome P450, CYP2D6.*

**Keywords:** CYP2D6, hypnozoite, primaquine, vivax malaria

## Pendahuluan

*Plasmodium vivax* adalah spesies umum yang mengakibatkan malaria pada manusia terutama di Asia Selatan, Asia Tenggara, Amerika Tengah dan Selatan. Berbeda dengan *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* mempunyai stadium dorman dalam hati manusia. Setelah sporozoit masuk ke dalam hepatosit, tidak semua akan berkembang menjadi bentuk matur skizon, akan tetapi ada yang berkembang menjadi hipnozoit.<sup>1</sup> Hipnozoit dapat bertahan selama beberapa minggu bahkan tahun, selanjutnya dapat aktif kembali dan mengakibatkan serangan ulangan yang disebut kasus kambuh.<sup>1,2</sup> Mekanisme yang melatarbelakangi perkembangan parasit menjadi bentuk dorman dan aktivasinya tidak diketahui.<sup>1</sup>

Satu-satunya obat antimalaria yang mempunyai kemampuan untuk membersihkan skizon intrahepatik dan hipnozozit dari plasmodium vivax adalah primakuin,<sup>3</sup> dan diberikan dalam kombinasi bersama klorokuin atau agen skizontosidal stadium eritrosit lain untuk mengatasi serangan primer, keduanya dikenal dengan terapi radikal (*radical cure*).<sup>2</sup> Berulangnya parasitemia setelah serangan primer dapat berasal dari kegagalan mengatasi stadium aseksual eritrosit (*recrudescense*), infeksi berulang melalui gigitan nyamuk anopheles (*reinfection*), atau aktivasi hipnozoit (*relapse*).<sup>2,4</sup>

Kegagalan penggunaan primakuin sebagai terapi radikal sehingga menimbulkan kasus kambuh didefinisikan sebagai adanya parasit

*Plasmodium vivax* lebih dari 28 hari setelah penggunaan primakuin secara penuh pada orang yang bertempat tinggal di daerah nonendemik.<sup>3</sup> Kegagalan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain rendahnya aktivitas isoenzim sitokrom P450 yaitu CYP2D6, dosis yang tidak tepat, dan kepatuhan pasien.

### 1. Epidemiologi Malaria Vivaks

*Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* adalah dua spesies utama penyebab infeksi malaria pada manusia.<sup>5</sup> Hampir 40% kejadian malaria yang mengancam populasi di dunia disebabkan oleh *P. vivax* dengan 132-391 juta kasus infeksi setiap tahunnya. Sebagian besar berasal dari Asia Tenggara dan Pasifik Barat, namun tidak sedikit juga ditemukan di Afrika dan Amerika Selatan.<sup>5,6,7</sup> Pada tahun 2009, dilaporkan bahwa 2.85 miliar orang memiliki risiko penularan *P. vivax* dan 91% diantaranya terjadi di Asia Tenggara dan Asia Tengah.<sup>5</sup> Di daerah endemik *P. vivax* lainnya, jumlah individu yang berisiko terinfeksi *P. vivax* sedikit lebih tinggi dibandingkan *P.falciparum*. Di sebagian besar wilayah, peningkatan kejadian malaria vivaks terutama terjadi pada anak-anak dengan kisaran umur 10 sampai 15 tahun.<sup>6</sup>

Kesuksesan strategi pengendalian malaria vivaks mengalami keterbatasan. Hal ini antara lain disebabkan lemahnya penegakan diagnosis yang dapat dipercaya di daerah endemik, munculnya resistensi terhadap berbagai macam obat antimalaria, kemampuan parasit untuk menularkan saat awal munculnya

penyakit, dan aktivasi dari stadium dorman di hati setelah infeksi awal.<sup>5</sup>

## 2. Daur Hidup *P. vivax*

Infeksi diawali dengan masuknya sporozoit melalui dermis dan masuk ke dalam peredaran darah setelah gigitan nyamuk *anopheles* yang terinfeksi plasmodium. Dalam beberapa menit, sporozoit akan mencapai hati dan menginvasi sel hati. Pada tahapan ini infeksi tidak menimbulkan gejala (asimptomatik) yang terjadi lebih kurang selama 1 minggu. Selama periode ini, parasit akan mengalami replikasi aseksual dalam hepatosit dan membentuk skizon. Kemudian hepatosit yang terinfeksi akan ruptur dan ribuan merozoit dilepaskan ke dalam pembuluh darah dan akan menginfeksi sel darah merah. Akan tetapi sebagian dapat bertahan di hati dalam bentuk dorman yang dikenal dengan hipnozoit. Hal ini berbeda dengan *P. falciparum* dan *P. malariae*. Setelah awal fase eksoeritrosit, parasit *P. falciparum* dan *P. malariae* tidak lagi ditemukan di dalam hati.<sup>8</sup>

Stadium aseksual eritrosit bertanggung jawab dalam menimbulkan manifestasi klinis. Diawali dengan pengenalan merozoit pada sel darah merah yang dimediasi oleh reseptor permukaan sel. Merozoit menginfeksi sel darah merah. Merozoit akan berkembang menjadi bentuk cincin yang disebut tropozoit dan selanjutnya akan menjadi bentuk matur yang disebut skizon. Lalu skizon akan mengalami ruptur dan melepaskan merozoit yang akan menginfeksi sel darah merah baru

didekatnya. Meskipun sebagian besar akan berkembang menjadi skizon, sebagian kecil parasit akan berkembang menjadi bentuk gametosit yang infeksius bagi nyamuk. Gametosit (mikrogametosit dan makrogametosit) yang ditelan nyamuk *anopheles* selama menghisap darah bertransformasi menjadi bentuk gamet dan menjadi zigot. Zigot akan matur dan menjadi ookinet lalu berkembang menjadi oosit. Oosit akan tumbuh, ruptur dan melepaskan sporozoit. Sporozoit selanjutnya akan menginvasi kelenjar saliva nyamuk. Lalu sporozoit akan masuk atau menyebar ke manusia melalui gigitan nyamuk yang mengandung sporozoit.<sup>8</sup>

## 3. Gejala Malaria Vivaks

Periode inkubasi *P. vivax* sedikit lebih panjang dibandingkan *P. falciparum* yaitu dua belas hari sampai beberapa bulan begitupun siklus eritrositnya (42-48 jam). *P. vivax* hanya dapat menginvasi sel darah merah muda (retikulosit), sedangkan *P. falciparum* dapat menginvasi seluruh stadium sel darah merah. *P. Vivax* juga mempunyai kemampuan menginduksi demam pada level parasitemia yang lebih rendah. Hal tersebut terlihat pada jumlah parasitemia yang lebih rendah pada pasien demam dengan malaria vivaks dibandingkan dengan mereka yang menderita malaria falsiparum. Selain itu, pada pemeriksaan darah perifer pasien yang terinfeksi *P. vivax* memperlihatkan adanya semua stadium parasit. Sebaliknya pada pasien dengan malaria falsiparum, stadium

akhir dari *P. falciparum* biasanya tidak ada atau sedikit yang menunjukkan *cytoadherence* pada vena kapiler. Karakteristik ini mendasari mengapa kerusakan yang terjadi akibat infeksi *P. falciparum* cenderung lebih parah.<sup>6</sup>

Meskipun selama ini malaria yang disebabkan parasit *P. vivax* dianggap jinak dan jarang berakibat fatal, namun parasit ini sangat merugikan dan berpotensi menimbulkan morbiditas yang serius bahkan dapat mengancam jiwa.<sup>2,9</sup> Anemia berat merupakan komplikasi yang paling umum terjadi, selain itu dapat terjadi gangguan pernapasan akut, gagal ginjal, trombositopenia, dan koma.<sup>9</sup>

Manifestasi klinis malaria vivaks berupa demam, menggigil, sakit kepala, malaise, mialgia, mual, muntah. Gejala-gejala ini tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan penyakit infeksi atau malaria lain. Fase akut akibat infeksi *P. vivax* mungkin menimbulkan gejala yang parah karena demam yang sangat tinggi. Serangan demam berlangsung selama 4-8 jam dan terjadi setiap 48 jam. Pada malaria vivaks juga dapat terjadi kekambuhan akibat reaktivasi hipnozoit, dan manifestasi klinis pada kasus kambuh sama dengan infeksi primer.<sup>6,7,8</sup>

#### 4. Terapi Malaria

Berbagai variasi stadium dari siklus hidup parasit malaria dalam tubuh manusia menyebabkan obat antimalaria dikelompokkan berdasarkan aktivitasnya terhadap berbagai stadium parasit. Berbagai contoh obat antimalaria dan

aktivitasnya ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 1: Berbagai agen antimalaria dan target parasit<sup>8</sup>

Grup	Obat	Efek obat terhadap parasit				
		Sporozoit	Stadium hepar		Stadium darah	
			Primer	Hipnozoit	Aseksual	Gametosit
1	Artemisin	-	-	-	+	+
	Klorokuin	-	-	-	+	+/-
	Meflokuin	-	-	-	+	-
	Kuinin/Kuinidin	-	-	-	+	+/-
	Pirimetamin	-	-	-	+	-
	Sulfadoksin	-	-	-	+	-
	Tetrasiklin	-	-	-	+	-
2	Atovakuon/Proguani 1	-	+	-	+	+/-
3	Primakuin	-	+	+	-	+

#### Klorokuin

Klorokuin telah digunakan sebagai terapi utama untuk mengobati malaria vivaks akut selama lebih dari lima puluh tahun dengan dosis secara umum sama dengan malaria falsiparum yaitu 25 mg/kgBB dan diberikan dalam 3 atau 4 dosis selama tiga hari.<sup>6</sup> Klorokuin digunakan bersama primakuin. Setelah eradikasi stadium aseksual *P. vivax* dari sel darah merah, pasien mempunyai risiko untuk mengalami kekambuhan akibat aktivasi hipnozoit. Klorokuin memiliki aktivitas yang poten terhadap stadium aseksual (stadium eritrosit), tapi tidak memiliki aktivitas terhadap hipnozoit. Meskipun demikian, konsentrasi plasma klorokuin dapat bertahan di atas konsentrasi hambatan minimum selama 21-28 hari sehingga mampu menekan kekambuhan pertama yang terjadi pada masa tersebut.

Pencegahan kekambuhan selanjutnya harus mampu mengeradikasi stadium dorman dalam hati dan satu-satunya antimalaria yang mempunyai aktivitas terhadap hipnozoit adalah primakuin. Dosis standar yang direkomendasikan adalah 15 mg perhari selama 14 hari.<sup>6</sup>

Saat ini beberapa wilayah menunjukkan adanya resistensi terhadap klorokuin. Kasus malaria vivaks pertama yang dilaporkan mengalami resistensi terhadap klorokuin adalah pasien yang berasal dari Papua New Guinea pada tahun 1985. Selanjutnya juga terdapat laporan dari berbagai wilayah lainnya seperti Asia (Indonesia, Myanmar, Turki, India), Afrika, dan Amerika Selatan. Oleh karena itu, penggunaan *Artemisinin based Combined Therapy* (ACT) digunakan sebagai terapi pilihan untuk malaria yang resisten terhadap klorokuin, dan berbagai studi telah mengevaluasi efikasi dari primakuin yang digunakan bersama ACT.<sup>3,6,8</sup>

## 5. Primakuin

Primakuin, suatu 8-aminoquinoline, telah diterima sebagai antimalaria sejak tahun 1952 oleh *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>3</sup> 8-aminoquinoline mempunyai sifat yang unik dan merupakan satu-satunya obat yang efektif untuk mengeliminasi stadium hipnozoit dari *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*. Oleh karena itu primakuin dapat digunakan sebagai *radical cure*, *causal prophylaxis*, dan *terminal prophylaxis* untuk malaria yang disebabkan oleh *P. vivax* dan *P. ovale*. Selain itu, primakuin juga dapat

membunuh gametosit matur dari *Plasmodium falciparum*, sehingga dapat mencegah transmisi.<sup>3,10,11,12,13</sup> Beberapa studi klinik telah mengungkapkan bahwa pemberian agen skizontosid eritrosit dan 8-aminoquinolin dapat menurunkan atau mencegah terjadinya kekambuhan pada malaria vivaks.<sup>14</sup>

Sejak dikenalkannya primakuin pada tahun 1950an, primakuin tercatat juga dapat memicu terjadinya hemolisis pada individu dengan defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), oleh karena itu pada daerah endemik yang tingkat defisiensi G6PD tinggi penggunaan primakuin terbatas.<sup>13</sup> Setidaknya ada 200 variasi genetik G6PD yang diketahui dan dikelompokkan berdasarkan fenotipnya. Kelas I: defisiensi enzim secara komplit dengan anemia hemolitik kronik; kelas II: defisiensi berat dengan aktivitas normal <10%; kelas III: defisiensi enzim ringan/sedang dengan aktivitas normal 10-60%; kelas IV: defisiensi sangat ringan atau tidak mengalami defisiensi dengan aktivitas normal 60-100%. Untuk pasien dengan G6PD normal primakuin diberikan setiap hari, pasien dengan G6PD ringan sampai moderat diberikan setiap minggu dan primakuin dikontraindikasikan bagi pasien dengan defisiensi enzim berat.<sup>14</sup> Selain itu primakuin juga mempunyai efek samping pada saluran cerna dan methemoglobinemia.<sup>8</sup>

Mekanisme kerja primakuin belum sepenuhnya dapat dipahami, akan tetapi diduga obat ini bekerja dengan mengganggu respirasi seluler parasit

dengan membentuk radikal bebas dan mengganggu transport elektron.<sup>3,8,12</sup> Primakuin diubah menjadi elektrofilik intermediate yang bertindak sebagai mediator oksidasi reduksi.<sup>3,8</sup>

Absorpsi primakuin mendekati 100% di saluran cerna, konsentrasi plasma puncak dicapai dalam waktu  $\pm$  3 jam, dan waktu paruh eliminasi  $\pm$  7 jam.<sup>8,14</sup> Primakuin sendiri merupakan bentuk yang tidak begitu aktif secara klinik, karena mengalami metabolisme yang sangat cepat dan kurang aktif dibanding beberapa metabolitnya (misalnya 4-hidroksiprimakuin dan 5-hidroksi 6-dimetil primakuin) pada studi invitro.<sup>14</sup> Pada tahun 1962 Tarlov dkk mengungkapkan bahwa metabolit primakuin dibandingkan dengan primakuinnya sendiri lebih bertanggung jawab dalam menimbulkan efek hematotoksik primakuin dengan menimbulkan stres oksidatif. Meskipun demikian, identifikasi dari berbagai metabolit aktif dari primakuin ini baru dapat diidentifikasi satu dekade terakhir karena kereaktifan yang sangat tinggi dan terbatasnya metode analitik.<sup>13</sup>

Karboksiprimakuin yang telah diidentifikasi sebagai metabolit utama pada beberapa spesies termasuk manusia, setelah pemberian oral primakuin ditemukan bahwa senyawa tersebut nontoksik dan inaktif. Studi *in vitro* baru-baru ini menunjukkan bahwa beberapa isoform dari CYP yaitu CYP2E1, CYP 2B6, CYP 1A2, CYP2D6, CYP3A4 berkontribusi dalam menimbulkan efek dari primakuin. Monoamin oksidase telah diketahui

bertanggungjawab terhadap pembentukan karboksiprimakuin, sedangkan enzim CYP terutama CYP2D6 diduga berperan dalam pembentukan metabolit aktif primakuin yang berhubungan dengan efikasi dan toksisitasnya.<sup>13</sup>

Dosis standar primakuin yang direkomendasikan adalah 15 mg/hari selama 14 hari. Dosis ini terutama berdasarkan pada faktor keamanan. Efikasi primakuin untuk klirens parasit stadium hepatic bervariasi berdasarkan wilayah geografis. Meskipun kegagalan terapi primakuin tercatat dari semua wilayah, secara umum respon yang buruk ditemukan pada mereka yang mendapatkan malaria dari Asia Tenggara dan oseania. Pada dekade terakhir dapat dibuktikan bahwa dosis kumulatif yang lebih tinggi dari primakuin dibutuhkan untuk mengurangi kegagalan terapi. Dosis kumulatif yang direkomendasikan saat ini mencapai 6 mg/kgbb (contoh: 30 mg/hari selama 14 hari untuk pasien dengan BB 70 kg). Pedoman WHO saat ini memberikan rekomendasi primakuin dosis tinggi hanya diberikan pada pasien yang mendapatkan infeksi malaria dari Asia Tenggara dan Oseania.<sup>14</sup>

## **6. Indikasi dan Efikasi Primakuin pada Malaria Vivaks**

Primakuin mempunyai peran dalam pencegahan dan pengobatan malaria. Primakuin sebagai antimalaria tidak diberikan sebagai terapi tunggal tetapi diberikan bersama agen skizontosidal eritrosit.<sup>2,3,8</sup> Tiga indikasi primakuin pada malaria vivaks, yaitu:

a) Profilaksis primer (*causal prophylaxis*)<sup>3,8,10</sup>

Primakuin digunakan untuk mencegah parasitemia primer. Dosis rekomendasi untuk profilaksis adalah 30 mg/hari dan dimulai satu hari sebelum terpapar dan dilanjutkan sampai 7 hari setelah paparan terakhir atau setelah meninggalkan daerah malaria. Untuk anak dan dewasa <60 kg digunakan dosis 0.5 mg/kgbb/hari maksimum 30 mg.<sup>15</sup> Berbagai studi klinik telah mengungkapkan efikasi primakuin untuk indikasi ini, antara lain studi acak dengan kontrol plasebo di Asia dan Amerika Selatan menunjukkan bahwa efikasi primakuin mencapai 85%. Studi lain dengan desain acak, buta ganda dan kontrol plasebo menunjukkan bahwa efek proteksi primakuin terhadap malaria vivaks mencapai 93 %.<sup>3</sup> Meskipun demikian, secara klinik primakuin sebagai profilaksis tidak diterima sebagai pemakaian rutin.<sup>8</sup>

b) Profilaksis terminal<sup>3,8,10</sup>

Primakuin berperan dalam profilaksis terminal digunakan sebagai terapi presumtif untuk mencegah kekambuhan oleh *P. vivax* dan *P. ovale* dengan membunuh hipnozoit. Primakuin diberikan menjelang akhir paparan atau setelah pemberian profilaksis doksisisiklin, meflokuin selama dua minggu.<sup>15</sup> Hal ini berdasarkan hipotesis bahwa malaria vivaks dapat terjadi karena adanya

stadium hipnozoit dan primakuin diberikan untuk mengeliminasi stadium tersebut sehingga mencegah terjadinya parasitemia berulang.<sup>3</sup> Dosis yang direkomendasikan untuk tujuan ini adalah 0.5 mg/kgbb/hari (maksimum 30 mg/hari) selama 14 hari.<sup>3,16</sup>

c) Pengobatan radikal<sup>3,8,10</sup>

Primakuin digunakan sebagai terapai radikal (*radical cure*) dengan dosis 0.5 mg/kgbb/hari (maksimum 30 mg/hari) selama 14 hari. Dan diberikan bersama agen skizontosidal lain. Pemberian primakuin dengan durasi yang lebih pendek dan dosis lebih rendah menunjukkan bahwa primakuin inefektif dalam mencegah berulangnya malaria vivaks.<sup>3</sup>

Untuk menghindari kegagalan terapi, pemberian pada pasien dengan berat badan >70 kg, durasi terapi 30 mg/hari dapat diperpanjang untuk mencapai dosis total 6 mg/kgbb, terutama jika infeksi didapatkan dari daerah yang diketahui toleran terhadap dosis standar primakuin.<sup>15</sup>

Selain itu, primakuin juga dapat digunakan untuk mencegah penyebaran dari malaria falsiparum dengan mengeradikasi gametosit yang infeksiif bagi vektor. Sehingga dapat berfungsi sebagai agen profilaksis pada level

komunitas dengan memutus rantai transmisi malaria falsiparum.<sup>3,8</sup>

### **7. Variasi Genetik dan Pengaruhnya Terhadap Metabolisme Obat**

Dalam bidang farmakogenetik, variasi genetik dalam suatu enzim metabolisme obat dapat dijadikan sebagai pedoman bagi para dokter untuk menentukan terapi yang terbaik bagi pasien. Variasi ini dapat menimbulkan efek signifikan terhadap kecepatan konversi obat menjadi metabolitnya. Pemahaman mengenai hubungan antara variasi genetik (enzim metabolisme obat) pasien dan efikasi atau toksisitas obat dapat mengoptimalkan terapi.<sup>17</sup>

Metabolisme obat secara umum bertanggung jawab dalam mengubah obat menjadi senyawa yang lebih larut air dan lebih mudah diekskresikan. Selain itu juga terlibat dalam konversi *prodrug* menjadi senyawa aktif atau metabolit toksik. Ada perkembangan pesat dari daftar variasi genetik yang berpengaruh pada fungsi enzim metabolisme obat dan mengakibatkan perubahan respons terhadap obat. Enzim utama yang berperan dalam fase I metabolisme obat adalah sitokrom P450. Famili enzim P450 yang terlibat dalam sebagian besar metabolisme obat pada manusia yaitu CYP3A, CYP2D, dan CYP2C.<sup>17</sup>

#### **CYP2D6**

Enzim CYP2D6 memiliki variasi fenotip terbanyak dibanding enzim P450 lainnya, dan beberapa penelitian menunjukkan variasi dalam metabolisme

obat berhubungan dengan polimorfisme gen tersebut. Berdasarkan genotip CYP2D6 individu dikelompokkan menjadi *poor metabolizer* (PM) yang mengalami kehilangan fungsi alel (*two null alleles*), *intermediate metabolizer* (IM) adalah heterozigot (*one null dan one deficient allele*) dan *extensive metabolizer* (EM) setidaknya satu alel mengkode enzim dengan aktivitas normal. Masing-masing subjek dikelompokkan berdasarkan skor numerik (AS-Model A Score) menggunakan kedua alel dari genotip subjek. Model ini dikembangkan oleh Gaedigk dkk, yang digunakan untuk memperkirakan fenotip CYP2D6. Pada model ini, masing-masing alel dari individu diberikan skor sebagai berikut: 0= null allele; 0.5= deficient allele; 1= normal allele. Akumulasi skor dari kedua alel digunakan untuk menentukan aktivitas enzim CYP2D6. 0 untuk PM, 0.5 untuk IM, 1-2 untuk EM.<sup>18</sup>

### **8. Pengaruh Enzim CYP2D6 Terhadap Aktivitas Primakuin**

Primakuin adalah satu-satunya obat yang diterima oleh FDA untuk mengeradikasi hipnozoit dari *P. vivax*. Walaupun demikian, kekambuhan malaria vivaks karena kegagalan primakuin tetap dapat terjadi. Sitokrom P-450 isoenzim 2D6 (CYP2D6) merupakan enzim utama yang terlibat dalam metabolisme primakuin menjadi metabolit redoksaktif untuk melawan hipnozoit dalam hati.<sup>18</sup> Kegagalan terapi primakuin yang sesungguhnya sulit

didefinisikan karena adanya beberapa faktor perancu. Namun dapat diartikan sebagai suatu keadaan dimana terjadi kekambuhan parasitemia setelah pemberian regimen sebelumnya efektif untuk daerah tersebut.<sup>3</sup>

Beberapa hal yang menyulitkan dalam mengidentifikasi terjadinya kegagalan penggunaan primakuin sebagai antihipnozoit adalah sebagai berikut:

1. Primakuin tidak diberikan sebagai terapi tunggal, tetapi dikombinasikan dengan antimalaria lain (agen skizontosidal), dan rendahnya efikasi antara dua obat sulit diidentifikasi secara terpisah.<sup>3</sup>
2. Lamanya terapi. Primakuin diketahui memiliki efek dosis total pada hipnozoit dan skizon hepatik dari parasit, pemberian terapi yang lebih pendek akan menjadi tidak efektif. Meskipun primakuin sudah digunakan lebih dari 50 tahun, penggunaannya masih beragam, terdapat regimen berbeda yang digunakan, sebagian memberikan primakuin selama satu minggu dan yang lainnya bisa sampai delapan minggu, keduanya digunakan dengan tujuan yang sama yaitu untuk mencegah kekambuhan. Ada tiga faktor yang dapat menjelaskan rendahnya keseragaman dalam penggunaan primakuin: pertama, penolakan program layanan kesehatan untuk menerima bahwa terapi primakuin diberikan selama dua minggu; kedua, adanya masalah toksisitas; dan ketiga, penggunaan dosis total daripada mengikuti jadwal pemberian dosis.<sup>11</sup>
3. Perbedaan dosis harian yang digunakan. Dosis yang paling banyak digunakan adalah 15 mg/hari selama 14 hari. Meskipun demikian, pada banyak studi menunjukkan kesuksesan regimen ini kurang dari 100%. Peningkatan dosis meningkatkan efikasi, dan dosis 30 mg/hari selama 14 hari menghasilkan efikasi yang tertinggi.<sup>3</sup>
4. Dosis yang tidak sesuai dengan berat badan dan rendahnya *compliance* atau kepatuhan. Beberapa kasus kegagalan terapi primakuin dilaporkan terjadi karena dosis yang inadekuat berdasarkan berat badan. Kegagalan terjadi pada penggunaan primakuin 15 mg/hari selama 14 hari atau kurang dari 0.5 mg/kgbb/hari selama 14 hari. Kurangnya kepatuhan pasien juga merupakan masalah serius. Setelah gejala menghilang, pasien tidak menyelesaikan terapi yang diberikan (selama 14 hari). Keadaan ini antara lain disebabkan karena adanya efek samping gastrointestinal. Takeuchi dkk, mengungkapkan hasil studi di Thai daerah Myanmar, bahwa observasi secara langsung atau *directly observed therapy* (DOT), kepatuhan pasien lebih baik sehingga tingkat kekambuhan juga lebih rendah dibandingkan

kelompok yang tidak diawasi secara langsung (*self administered therapy*).<sup>3</sup>

5. Sulitnya menentukan berulangnya parasitemia terjadi akibat kegagalan primakuin atau terjadinya infeksi baru. Tujuan terapi primakuin adalah untuk menghilangkan hipnozoit yang dapat menyebabkan kekambuhan. Namun, pada pasien yang berada di daerah endemik malaria, maka mempunyai kemungkinan untuk mendapatkan infeksi baru dari *P. vivax*. Hal ini tidak dikatakan sebagai kegagalan terapi primakuin. Saat ini belum ada metodologi yang dapat menilai efikasi terapeutik dari primakuin untuk menghilangkan stadium intrahepatik parasit. Meskipun beberapa peneliti, menilai aspek ini dengan mengembangkan studi *in vitro*. Sebagian lain mengevaluasi dengan melakukan analisis gen untuk membedakan antara kasus kambuh dan infeksi ulangan.<sup>3</sup>

Untuk menyingkirkan kemungkinan terjadi infeksi berulang dan *recrudescense*, atau terjadinya kekambuhan parasitemia diduga hanya berasal dari hipnozoit yang teraktivasi maka dapat diakukan dengan pemilihan subjek yang berasal dari wisatawan yang terinfeksi secara alami dan kembali ke daerah nonendemik (telah diberikan terapi untuk skizontosid atau stadium aseksual eritrosit yang efektif).

Eksperimen di daerah nonendemik juga dapat mengatasi masalah tersebut, walaupun dapat menimbulkan beban logistik, fiskal, dan etika.<sup>2</sup> Eksperimen tersebut dapat digunakan untuk evaluasi mengenai kegagalan terapi primakuin pada malaria vivaks.

Saat ini telah ada suatu uji klinik (Clinical Trials.gov number, NCT01157897), yang mengidentifikasi hubungan aktivitas CYP2D6 dan kegagalan terapi primakuin. Tiga puluh tiga subjek dipaparkan pada sporozoit *P. vivax* yang berasal dari Thailand melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi. Parasitemia berkembang pada seluruh subjek di hari ke-13 setelah paparan, dan parasitemia dapat dieliminasi dengan cepat menggunakan kombinasi klorokuin dan primakuin dengan dosis 30 mg/hari selama 14 hari. Dua subjek mengalami kekambuhan malaria beberapa kali (subjek diikuti sampai 20 bulan setelah paparan).<sup>18</sup>

Dilakukan genotyping pada 25 subjek termasuk dua subjek yang mengalami kekambuhan. Dua puluh satu subjek digolongkan ke dalam fenotip *extensive metabolizer*, 3 subjek fenotip *intermediate metabolizer*, dan satu subjek termasuk ke dalam fenotip *poor metabolizer*. (tabel 2). Subjek dengan EM tidak ada yang mengalami kekambuhan, dua kali kambuh terjadi pada satu subjek dari kelompok IM, dan tiga kali kambuh pada satu subjek dari kelompok PM, (tabel 3).<sup>18</sup>

Semua subjek berada di daerah nonendemik dan tidak berpergian ke daerah endemik, hal ini untuk

memastikan bahwa tidak terjadi reinfeksi. Analisis genetik parasit dari donor parasit, nyamuk, dan kedua infeksi primer dan kasus kambuh tidak menunjukkan perbedaan genotip parasit.<sup>18</sup>

Meskipun kegagalan primakuin telah banyak diteliti, akan tetapi kegagalan akibat kemungkinan resistensi *P. vivax* terhadap primakuin masih belum diketahui, dan belum ada bukti yang kuat untuk mendukung kebenaran resistensi *P. vivax* terhadap primakuin. Pada studi ini, primakuin secara efektif dapat mengeliminasi hipnozoit pada semua subjek kecuali dua subjek. Hal ini dapat menunjukkan bahwa jika terjadi resistensi *P. vivax* terhadap primakuin maka dicurigai bahwa sebagian besar subjek akan mengalami kekambuhan. Studi lain juga mengkonfirmasi bahwa tidak ada bukti adanya resistensi *P. vivax* terhadap klorokuin di Thailand. Oleh karena itu, studi ini mengemukakan bahwa kekambuhan pada dua subjek terjadi akibat kegagalan primakuin dan bukan karena resistensi.<sup>18</sup>

Tabel 2: Genotip dan fenotip CYP2D6 serta kasus kambuh

Subjek	Allel1 CYP2D6	Allel2 CYP2D6	Fenotip	AS-Model A Score	Jumlah Kekambuhan
	2D6*4	2D6*1	EM	1	0
	2D6*10	2D6*4	IM	0.5	0
SUB B	2D6*4	2D6*41	IM	0.5	2
	2D6*1	2D6*1	EM	2	0
	2D6*10	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*4	2D6*1	EM	1	0
	2D6*4	2D6*1	EM	1	0

	2D6*1	2D6*1	EM	2	0
	2D6*4	2D6*1	EM	1	0
	2D6*4	2D6*1	EM	1	0
	2D6*5	2D6*1	EM	1	0
	2D6*41	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*41	2D6*4	IM	0.5	0
	2D6*1	2D6*1	EM	2	0
	2D6*41	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*41	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*41	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*4	2D6*1	EM	1.5	0
	2D6*17	2D6*1	EM	1	0
	2D6*41	2D6*1	EM	2	0
	2D6*10	2D6*1	EM	1.5	0
SUB A	2D6*5	2D6*6ABC	PM	0	3
	2D6*1	2D6*1	EM	2	0
	2D6*1	2D6*1	EM	2	0
	2D6*10	2D6*1	EM	1.5	0

Tabel 3: Kekambuhan terjadi pada kelompok PM (3x) dan IM (2x)

Episode kekambuhan malaria selama 20 bulan setelah paparan parasit menurut aktivitas fenotip CYP2D6			
Metabolizer phenotype	AS-Model A Score	Kambuh ≥1 jumlah pasien/total pasien	Total kekambuhan
Poor	0	1/1(100)	3
Intermediate	0.5	1/3(33)	2
Extensive	1	0/7	0
Extensive	1.5	0/8	0
Extensive	2	0/6	0

### 7.1. Pengaruh Polimorfisme Enzim CYP2D6 Terhadap Primakuin

Adanya polimorfisme pada CYP2D6 menimbulkan penurunan metabolisme primakuin sehingga kadar metabolit aktif tidak memadai untuk membunuh hipnozoit dan akhirnya terjadilah kekambuhan. Sitokrom P450 adalah enzim yang bertanggungjawab

dalam memetabolisme obat. Variasi alel yang mengkode isoenzim CYP450 tertentu menimbulkan polimorfisme. Variasi alel tersebut dapat mempengaruhi fenotip atau fungsi dari isoenzim. Aktivitas metabolik dari CYP450 secara klinik penting dan berhubungan dengan kegagalan terapi dan efek samping dari berbagai obat. Meskipun persentase CYP2D6 dalam hati kecil (2-4%), akan tetapi sekitar 25% obat yang digunakan di klinik di metabolisme oleh CYP2D6 dan polimorfisme CYP450 juga paling umum terjadi pada CYP2D6.<sup>15,18</sup> Studi *in vitro* menunjukkan bahwa primakuin merupakan substrat dari CYP2D6, dan enzim ini berperan penting dalam metabolisme primakuin menjadi metabolit aktif yang berhubungan dengan efikasi dan toksisitas dari primakuin.<sup>13</sup>

Primakuin sebagian besar dimetabolisme melalui dua jalur, metabolit utama, karboksiprimakuin, merupakan senyawa yang inaktif, dihasilkan terutama melalui proses yang diperantarai oleh monoamine oxidase A (MAO-A). Metabolit fenolik, suatu metabolit aktif dan mempunyai aktivitas antihipnozoid dihasilkan melalui mekanisme yang diperantarai oleh CYP2D6.<sup>13,14</sup> Metabolit ini dapat dinilai secara *in vitro*, tapi tidak pada plasma manusia karena mempunyai waktu paruh yang pendek dan berada dalam siklus redoks.<sup>18</sup>

Evaluasi farmakokinetik dari metabolisme primakuin, menunjukkan bahwa klirens *parent drug* dari subjek

yang mengalami kekambuhan adalah paling rendah dibandingkan dengan subjek yang tidak mengalami kekambuhan. Konsentrasi karboksiprimakuin pada semua subjek tidak berbeda bermakna. Hal ini menguatkan data *in vitro* bahwa karboksiprimakuin tidak berperan penting terhadap efikasi primakuin.<sup>18</sup>

Pasien dengan fenotip PM, kegagalan primakuin tidak tergantung pada jumlah dosis yang diberikan, hal ini dikarenakan kegagalan dalam memetabolisme primakuin menjadi metabolit aktif. Sedangkan pada pasien dengan fenotip IM, dosis primakuin dapat mempengaruhi efikasi. Dosis primakuin yang lebih tinggi dapat meningkatkan konsentrasi primakuin termasuk metabolit aktifnya.<sup>18</sup>

## 7.2 Implikasi Klinis Polimorfisme CYP2D6 Terhadap Penggunaan Primakuin

Pentingnya peran CYP2D6 terhadap metabolisme primakuin, maka penggunaan primakuin pada malaria vivaks sebagai terapi radikal sangatlah kompleks. Hal ini dapat menentukan keberhasilan atau kegagalan dalam mengeradikasi stadium hipnozoid pada hati. Eradikasi hipnozoid sangat tergantung pada genotip dari CYP2D6 pasien yang menentukan apakah seseorang tergolong sebagai *poor*, *intermediate* ataupun *extensive metabolizer*. Selain itu perlu memperhatikan dosis, interaksi obat-obat, dan interaksi obat-CYP2D6.

Sebagai contoh, pemberian berasama kuinidin, inhibitor poten CYP2D6, dapat menurunkan metabolit aktif dari primakuin, termasuk bagi pasien dengan EM. Antidepresan dari golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) seperti fluoxetin dan paroxetin, keduanya juga merupakan inhibitor dari CYP2D6. Oleh karena itu penting untuk mengenali pemberian bersama obat yang dapat menghambat CYP2D6 yang berpotensi menurunkan metabolisme primakuin dan mengakibatkan kegagalan terapi pada pasien dengan malaria vivaks. Terutama pada pasien IM yang mengalami penurunan aktivitas enzim.<sup>18</sup>

Pola fenotip dan polimorfisme alel bervariasi antara individu-individu dari kelompok suku yang berbeda. Fenotip PM banyak dijumpai pada Kaukasia Eropa Utara, lebih kurang 8-10% dari populasi. Meskipun frekuensi ini relatif tinggi, alel yang fungsional mencapai 71% dari polimorfisme yang ada dalam populasi. Sebaliknya, Asia Timur dan Asia Tenggara serta Kepulauan Pasifik frekuensi PM rendah (0-1.2%), tetapi yang mengalami penurunan fungsi alel lebih dari 40%. Pada tingkat populasi, efeknya signifikan bahwa secara keseluruhan metabolisme CYP2D6 lebih lambat terjadi pada fenotip EM dari suku asian dibandingkan dengan kaukasia dengan fenotip “fungsi normal” yang sama. Polimorfisme alel dan fenotip CYP2D6 sebagai salah satu faktor yang berpengaruh dalam pemilihan kebutuhan dosis primakuin. Terutama dosis yang lebih tinggi dibutuhkan untuk mencapai kesuksesan

terapi pada individu di Asia Tenggara dan Kepulauan Pasifik.<sup>18</sup>

## Simpulan

Primakuin adalah satu-satunya obat antimalaria yang mempunyai aktivitas terhadap hipnozoit, obat ini dapat digunakan untuk profilaksis primer, profilaksis terminal, dan terapi radikal, namun secara klinik primakuin sebagai profilaksis tidak diterima untuk digunakan rutin, karena efek samping obat. Aktif terhadap hipnozoit *Plasmodium vivax* ataupun *P. ovale*, primakuin dimetabolisme dulu menjadi bentuk aktif, dan hal ini diperantarai oleh enzim sitokrom terutama CYP2D6. Enzim CYP2D6 merupakan salah satu enzim sitokrom dengan tingkat polimorfisme yang tinggi dan berperan dalam memetabolisme sekitar 25% obat yang digunakan dalam klinik. Oleh karena itu enzim ini sangat berperan dalam menentukan keberhasilan terapi primakuin.

Berdasarkan studi klinik dengan melakukan *genotyping* pada subjek yang mengalami kekambuhan malaria vivaks, didapatkan bahwa kasus kambuh terjadi pada individu dengan aktivitas CYP2D6 yang rendah yang tergolong dalam kategori *poor* dan *intermediate metabolizer*, sedangkan pada *extensive metabolizer* kekambuhan tersebut tidak terjadi. Kegagalan terapi primakuin merupakan salah satu tantangan dalam mengeradikasi parasit penyebab malaria vivaks. Oleh karena itu, studi lanjutan mengenai metabolit aktif dari primakuin perlu dilakukan *in vitro* maupun *in vivo*.

## **Daftar Pustaka**

1. Hulden L, Hulden L. Activation of the hypnozoite: a part of *Plasmodium vivax* life cycle and survival. *Malar J* 2011; 10:90
2. Sutanto I, Tjahjono B, Basri H, Taylor WR, Putri FA, Meilia RA, et al. Randomized, open label trial of primaquine against vivax malaria relapse in Indonesia. *AAC* 2013;57:1128-35
3. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. *Malar J* 2011;10:351
4. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine (Review). *The Cochrane Library* 2013;10
5. Naing C, Whittaker MA, Wai VN, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: A systematic review and meta-analysis. *Plos Negl Trop Dis* 2014;8(8):e3071
6. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;77(6):79-87
7. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *plasmodium vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001;64:97-106
8. Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, Eastman RT, Fidock D. Chemotherapy of malaria. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2011. p.1383-418
9. Ingram RJH, Darusallam CC, Soebianto S, Noviyanti R, Baird JK. The clinical and public health problem of relapse despite primaquine therapy: case review of repeated relapses of *Plasmodium vivax* acquired in Papua New Guinea. *Malar J* 2014;13:488
10. Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J* 2014;13:418
11. Baird JK. Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N Engl J Med* 2005;352:1565-77
12. Davanco MG, Aguiar ACC, Santos LA, Padilha EC, Campos ML, Andrade CR, et al. Evaluation of antimalarial activity and toxicity of new primaquine prodrug. *Plos one* 2014;9(8):e105217
13. Fasinu PS, Tekwani BL, Nanayakkara D, Avula B, Herath HMTB, Wang YH, et al. Enantioselective metabolism of primaquine by human CYP2D6. *Malar J* 2014; 13:507
14. Myint HY, Berman J, Walker L, Pybus B, Melendez V, Baird JK, et al. Review: Improving the therapeutic index of 8-aminoquinolines by the use of drug combination: Review of the literature and proposal for future investigations. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2011;85(6):1010-14
15. Pybus BS, Marcsisin SR, Jin X, Deye G, Sousa JC, Li Q, et al. The metabolism of primaquine to its active metabolite is dependent on CYP 2D6. *Malar J* 2013;12:212

16. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magil AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:402-15
17. Pinto N, Dolan ME. Clinically relevant genetic variations in drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 2011;12(5):487-497
18. Bennet JW, Pybus BS, Yadava A, Tosh D, Causa JC. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2013; 369:14