



MALARIA: TANTANGAN DAN HARAPAN UNTUK ELIMINASI

OLEH: PETRONELLA MARCIA RISAMASU
DISAMPAIKAN PADA:
SEMINAR IKATAN APOTEKER INDONESIA CABANG JAYAPURA
HOTEL RATNA SENTANI, 17 MARET 2018

Curriculum Vitae

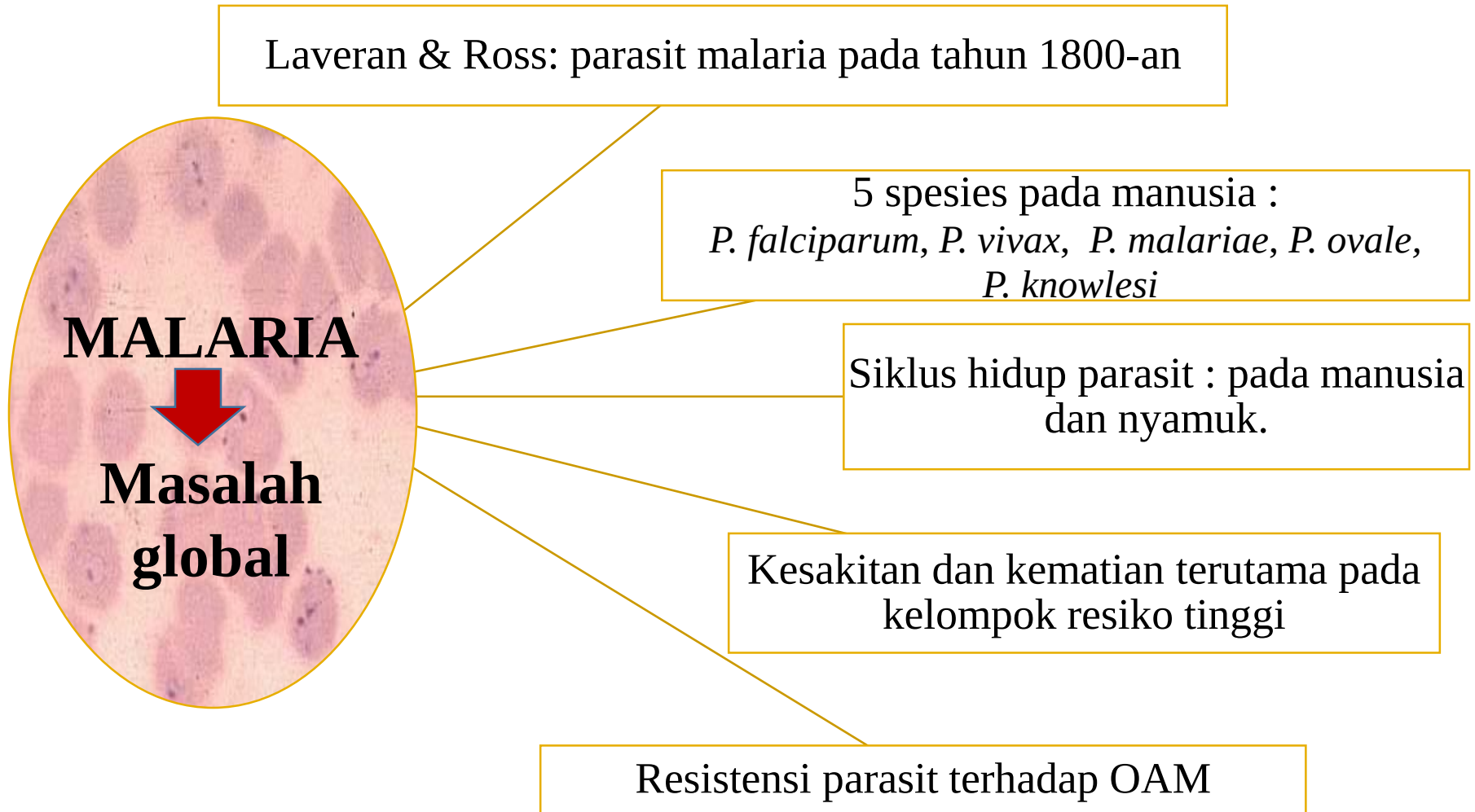
Nama : Dr. Petronella Marcia Risamasu, dr., M.Ked.Trop
Tempat, tgl lahir : Kaimana, 7 September 1971
Pekerjaan : RSUD Yowari Kabupaten Jayapura
NIP : 19710907 200012 2 00
Pangkat/Gol.: Pembina Tk. I/IVB
Telepon/Hp : 08124808324
Alamat email : petronellarisamasu@yahoo.com



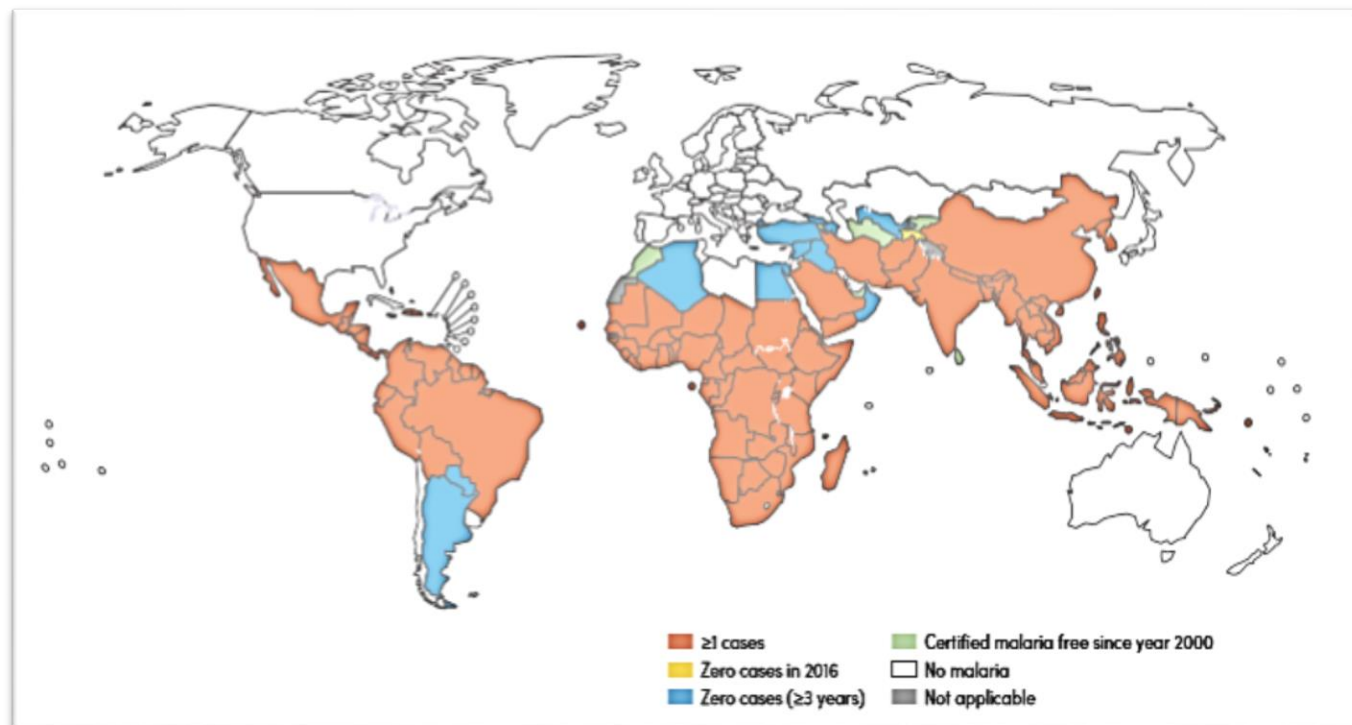
PENDIDIKAN

- Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya : 1996
- Magister Kedokteran Tropik, Universitas Airlangga Surabaya : 2012
- Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya : 2016

PENDAHULUAN



WORLD MALARIA REPORT 2017



GTS: Global targets for 2030 and milestones for 2020 and 2025 (1)

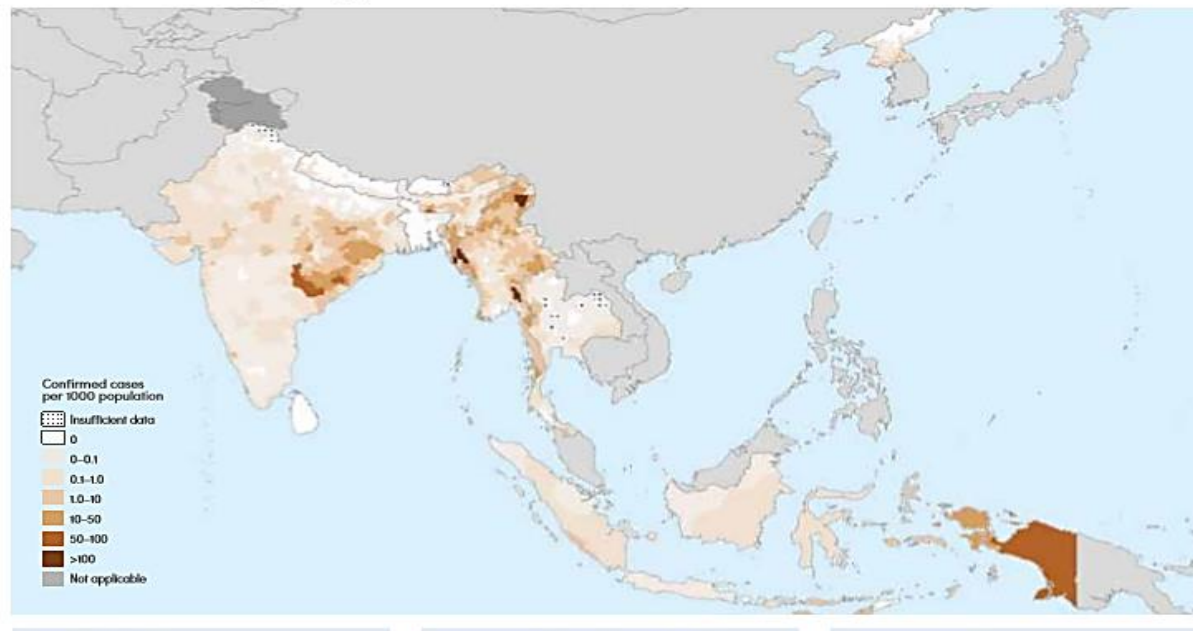
Vision – A world free of malaria

Pillars			
Pillar 1	Ensure universal access to malaria prevention, diagnosis and treatment		
Pillar 2	Accelerate efforts towards elimination and attainment of malaria free status		
Pillar 3	Transform malaria surveillance into a core intervention		
Goals	Milestones		Targets
	2020	2025	2030
1. Reduce malaria mortality rates globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
2. Reduce malaria case incidence globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
3. Eliminate malaria from countries in which malaria was transmitted in 2015	At least 10 countries	At least 20 countries	At least 35 countries
4. Prevent re-establishment of malaria in all countries that are malaria free	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented

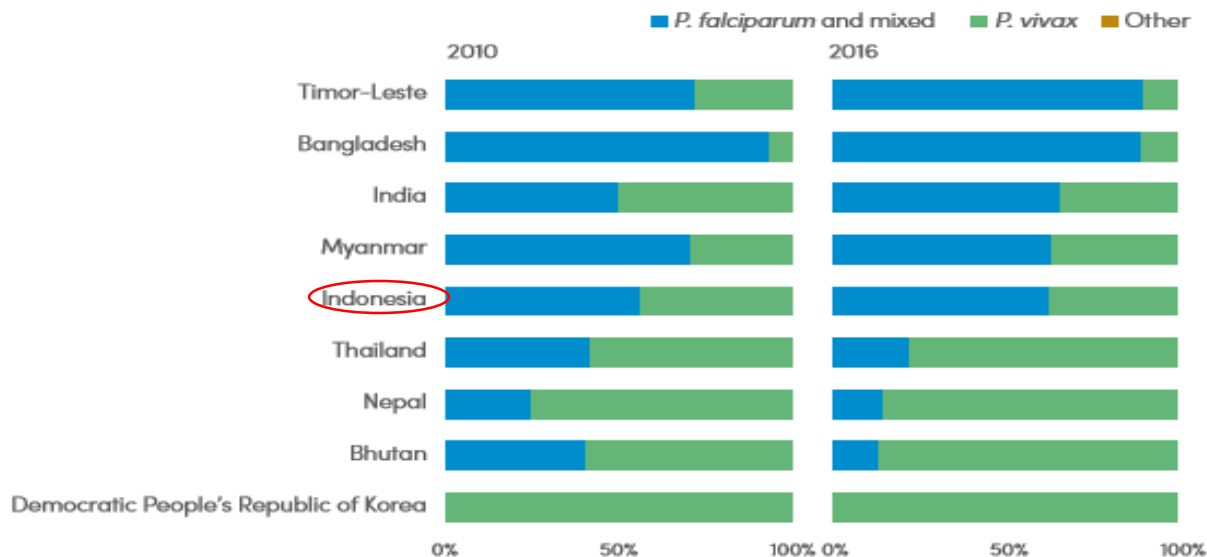
GTS, Global technical strategy for malaria 2016–2030

Regional Asia Tenggara

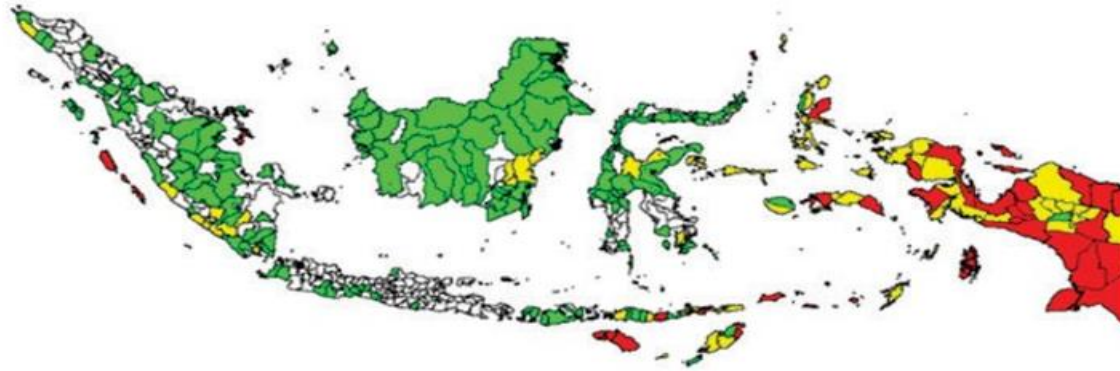
A. Confirmed malaria cases per 1000 population, 2016



E. Proportion of *Plasmodium* species, 2010 and 2016

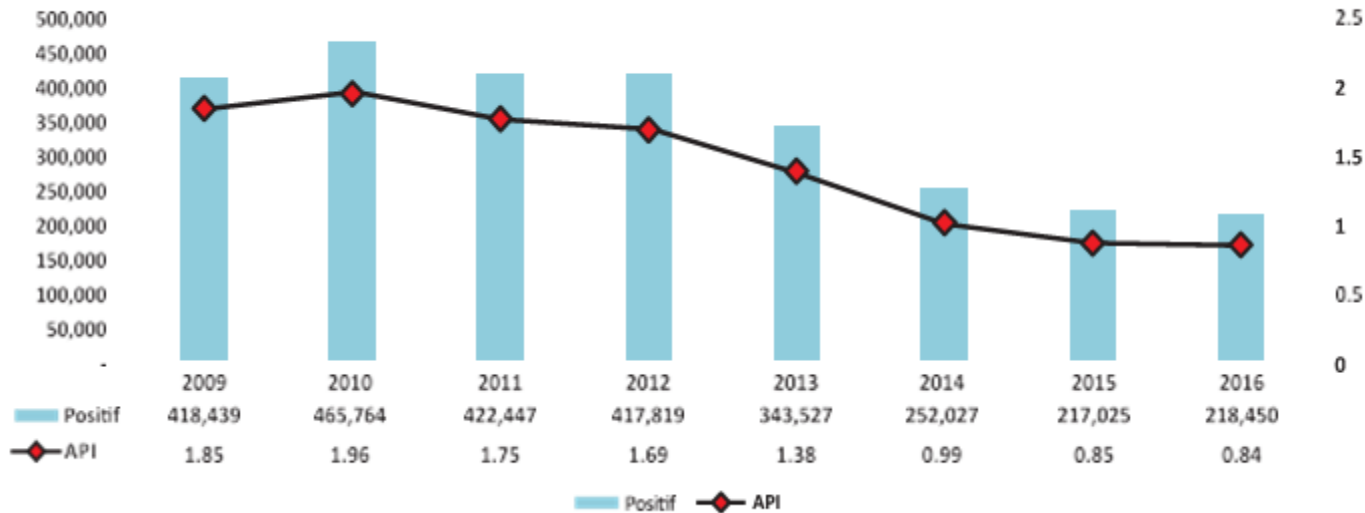


Data Malaria di Indonesia Tahun 2016



	Bebas Malaria
	Endemis Rendah (API < 1)
	Endemis Sedang (API 1-5)
	Endemis Tinggi (API > 5)

No	Kategori	Populasi		Kabupaten/Kota	
		Jumlah	%	Jumlah	%
1	Bebas Malaria	178.715.165	69%	247	48 %
2	Endemis Rendah	63.653.328	25%	166	32 %
3	Endemis Menengah	11.681.806	5%	60	12 %
4	Endemis Tinggi	4.874.589	2%	41	8 %
Total		258.924.888	100%	514	100.0 %



TABEL 6.22
JUMLAH KASUS, ANGKA KESAKITAN MALARIA PER 1.000 PENDUDUK, JUMLAH KAB/KOTA DENGAN API<1 DAN YANG MENCAPAI ELIMINASI MALARIA
MENURUT PROVINSI TAHUN 2016

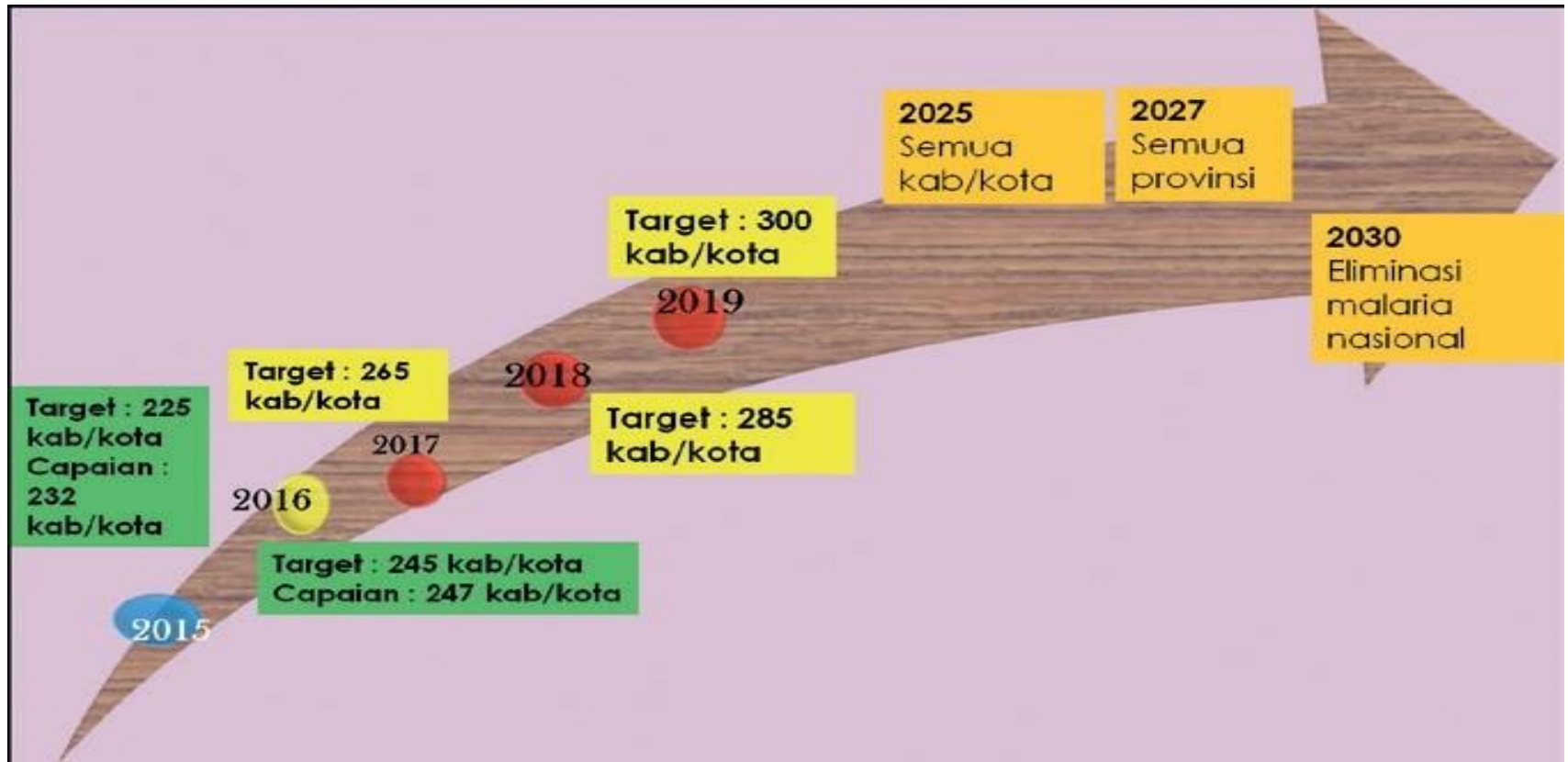
No	Provinsi	Populasi	Suspek	Sediaan Darah Diperiksa			% Konfirmasi	Positif	Annual Parasite Incidence (API) per 1.000 penduduk	Jumlah Kabupaten/Kota dengan API<1	Pengeobatan ACT	% ACT	Jumlah Kab/Kota yang Mencapai Eliminasi Malaria
				Pemeriksaan Mikroskopik	Rapid Diagnostic Test	Total							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
1	Aceh	5.096.248	48.160	37.694	10.031	47.725	99%	243	0,05	22	209	86%	18
2	Sumatera Utara	14.102.911	44.403	14.666	29.428	44.094	99%	3.503	0,25	30	3.221	92%	18
3	Sumatera Barat	5.259.528	4.489	4.016	396	4.412	98%	532	0,10	18	532	100%	16
4	Riau	6.500.971	14.701	6.887	7.814	14.701	100%	166	0,03	12	134	81%	7
5	Jambi	3.458.926	44.636	25.185	15.931	41.116	92%	490	0,14	11	432	88%	3
6	Sumatera Selatan	8.160.901	30.701	16.152	14.549	30.701	100%	2.233	0,27	14	1.899	85%	7
7	Bengkulu	1.904.793	29.519	19.269	9.777	29.046	98%	2.595	1,36	5	2.312	89%	3
8	Lampung	8.205.141	24.793	18.222	6.571	24.793	100%	3.298	0,40	12	3.251	99%	5
9	Kep. Bangka Belitung	1.401.827	32.049	29.966	2.096	32.062	100%	160	0,11	7	156	98%	5
10	Kepulauan Riau	2.028.169	8.607	4.418	4.189	8.607	100%	721	0,36	6	437	61%	3
11	DKI Jakarta	10.277.628	70	70		70	100%	70	0,01	6	141	201%	6
12	Jawa Barat	47.379.389	20.757	15.680	3.055	18.735	90%	323	0,01	27	239	74%	23
13	Jawa Tengah	34.019.095	53.552	48.109	5.443	53.552	100%	1.091	0,03	35	904	83%	28
14	DI Yogyakarta	3.720.912	95	95	0	95	100%	95	0,03	5	191	201%	4
15	Jawa Timur	39.075.152	11.421	11.421	0	11.421	100%	303	0,01	38	292	96%	37
16	Banten	12.203.148	28	28	0	28	100%	28	0,00	8	28	100%	6
17	Bali	4.200.069	7.978	7.978	0	7.978	100%	6	0,00	9	6	100%	9
18	Nusa Tenggara Barat	4.896.162	87.277	73.758	13.519	87.277	100%	1.168	0,24	10	1.043	89%	3
19	Nusa Tenggara Timur	5.203.514	237.638	208.140	25.445	233.585	98%	26.907	5,17	7	26.033	97%	0
20	Kalimantan Barat	4.861.738	48.736	18.171	29.531	47.702	98%	297	0,06	14	243	82%	2
21	Kalimantan Tengah	2.550.192	18.823	9.105	9.718	18.823	100%	474	0,19	14	456	96%	5
22	Kalimantan Selatan	4.055.479	14.465	8.270	6.195	14.465	100%	2.117	0,52	11	1.979	93%	4
23	Kalimantan Timur	3.501.232	13.152	5.639	7.513	13.152	100%	1.228	0,35	8	1.110	90%	3
24	Kalimantan Utara	666.333	2.538	2.065	473	2.538	100%	22	0,03	5	14	64%	1
25	Sulawesi Utara	2.436.921	23.498	12.028	11.470	23.498	100%	1.752	0,72	12	1.752	100%	3
26	Sulawesi Tengah	2.921.715	31.741	17.656	12.738	30.394	96%	1.410	0,48	9	809	57%	3
27	Sulawesi Selatan	8.606.375	18.986	13.821	4.405	18.226	96%	992	0,12	24	947	95%	14
28	Sulawesi Tenggara	2.770.910	14.375	6.359	8.016	14.375	100%	1.226	0,44	16	1.189	97%	8
29	Gorontalo	1.150.765	13.237	10.275	2.962	13.237	100%	176	0,15	6	173	98%	2
30	Sulawesi Barat	1.306.478	38.091	24.631	13.460	38.091	100%	119	0,09	6	119	100%	1
31	Maluku	1.715.540	51.225	32.599	15.950	48.549	95%	6.569	3,83	3	6.500	99%	0
32	Maluku Utara	1.185.912	29.115	18.718	8.479	27.197	93%	2.888	2,44	2	2.196	76%	0
33	Papua Barat	893.362	37.492	15.721	6.823	22.544	60%	9.110	10,20	0	3.325	36%	0
34	Papua	3.207.444	394.546	319.346	70.303	389.649	99%	128.066	39,93	0	110.507	86%	0
Indonesia		258.924.888	1.450.894	1.056.158	356.280	1.412.438	97%	200.378	0,77	412	172.779	86%	247

ELIMINASI MALARIA

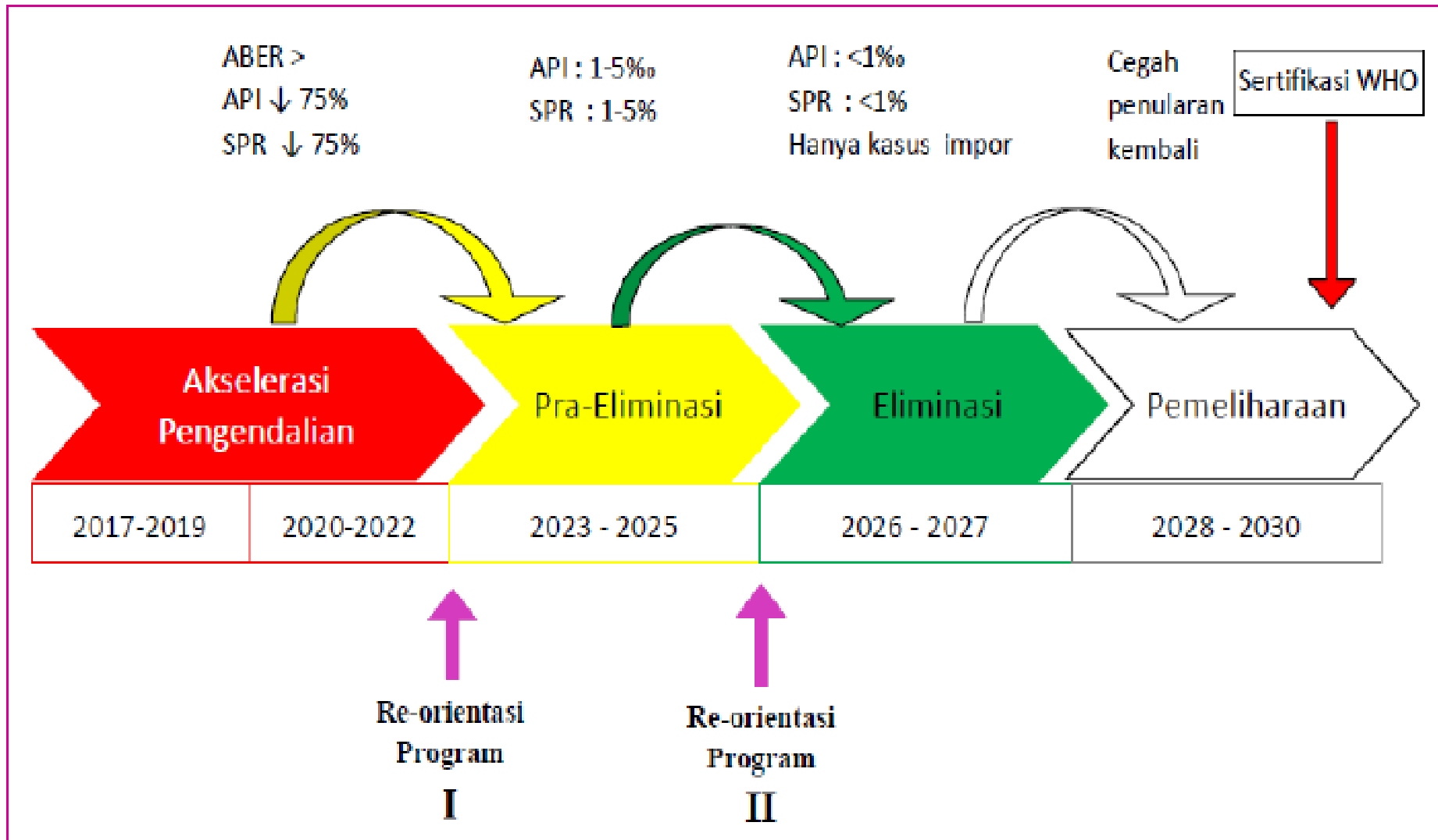
Suatu upaya untuk menghentikan penularan malaria setempat dalam satu wilayah geografis tertentu

bukan berarti tidak ada kasus malaria impor serta sudah tidak ada vektor malaria di wilayah tersebut

tetap dibutuhkan kegiatan kewaspadaan untuk mencegah penularan kembali.



SKEMA PENTAHAPAN MENUJU ELIMINASI MALARIA DI PROVINSI PAPUA TAHUN 2030



Tabel 3.1**Roadmap pentahapan eliminasi malaria Provinsi Papua**

Deskripsi	Akselerasi pengendalian		Pra – Eliminasi	Eliminasi	Pemeliharaan
	I	II	2023-2025	2026- 2027	2028-2030
	2017-2019	2020-2022			
Misi utama	Menurunkan angka kematian (mortalitas) dan angka kesakitan (morbiditas)		Menghentikan penularan setempat.	Menghentikan penularan setempat.	Mencegah timbulnya kasus penularan setempat.
Tujuan epidemiologi	Menurunkan beban malaria		Menurunkan jumlah fokus aktif Menurunkan jumlah kasus setempat.	Menurunkan jumlah fokus aktif menjadi nol. Menurunkan jumlah kasus setempat menjadi nol.	Mencegah timbulnya kasus setempat yang ditularkan dari kasus impor.
Daerah operasional	Populasi yang luas		Fokus	Fokus, kasus per individu (kasus lokal dan impor)	Kasus per individu (kasus impor).
Indikator transisi	Kesakitan : ↓50% Kematian : ↓50% API : ↓50% SPR: ↓50%	↓75% ↓75% ↓ 75% ↓ 75%	API : 1-5% SPR : 1-5%	API : <1% SPR : <1% Hanya kasus impor	Cegah penularan kembali Sertifikasi Bebas Malaria
Target Eliminasi	Kabupaten : Biak Numfor		Kabupaten : Supiori, Deiyai, Tolikara, Puncak, Lanny Jaya, Nduga, Dogiay	Kabupaten : Jayawijaya	Kabupaten :

Tabel 3.2 Target pencapaian API per-kabupaten/kota per tahun

No	KABUPATEN/ KOTA	Base line	WILAYAH	API KABUPATEN/KOTA PER TAHUN													
				2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
1	Keerom	431,4	Dataran rendah	345,1	280,4	215,7	172,6	129,4	107,9	86,3	43,1	21,6	4,3	1,1	0,5	0,3	0,1
2	Sarmi	395,3	Pesisir	316,2	256,9	197,7	158,1	118,6	98,8	79,1	39,5	19,8	4,0	1,0	0,5	0,3	0,1
3	Mimika	244,7	Pesisir	195,8	176,2	122,4	97,9	73,4	61,2	48,9	36,7	19,6	2,4	0,6	0,3	0,1	0,1
4	Kab Jayapura	196,0	Pesisir	156,8	127,4	98,0	78,4	58,8	49,0	39,2	29,4	19,6	2,0	0,5	0,3	0,1	0,1
5	Boven Digul	180,4	Pesisir	144,3	117,3	90,2	72,2	54,1	45,1	36,1	27,1	18,0	1,8	0,5	0,3	0,1	0,1
6	Nabire	64,4	Pesisir	51,5	41,9	32,2	25,8	19,3	16,1	12,9	9,7	6,4	3,2	0,6	0,3	0,1	0,1
7	Kt. Jayapura	55,1	Pesisir	44,1	35,8	27,6	22,0	16,5	13,8	11,0	8,3	5,5	2,8	0,6	0,3	0,1	0,1
8	Asmat	51,7	Pesisir	41,4	33,6	25,9	20,7	15,5	12,9	10,3	7,8	5,2	2,6	0,5	0,3	0,1	0,1
9	Waropen	50,7	Pesisir	40,6	26,4	25,4	20,3	15,2	12,7	10,1	7,6	5,1	2,5	0,5	0,3	0,1	0,1
10	Kep.Yapen	43,1	Pesisir, pulau	34,5	28,0	21,6	17,2	12,9	10,8	8,6	6,5	4,3	2,2	0,4	0,2	0,1	0,1
11	Mappi	39,8	Pesisir	31,8	25,9	19,9	15,9	11,9	10,0	8,0	6,0	4,0	2,0	0,4	0,2	0,1	0,1
12	Supiori	31,5	Pesisir, pulau	25,2	16,4	8,2	4,1	2,0	1,0	0,5	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
13	Yahokimo	29,4	Pegunungan	23,5	19,1	14,7	11,8	8,8	7,4	5,9	4,4	2,9	1,5	0,3	0,1	0,1	0,1
14	Mamb. Tengah	23,0	Pegunungan	18,4	15,0	11,5	9,2	6,9	5,8	4,6	3,5	2,3	1,2	0,2	0,1	0,1	0,1
15	Yalimo	20,0	Pegunungan	16,0	13,0	14,5	8,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0	1,0	0,2	0,1	0,1	0,1
16	Paniai	17,5	Pegunungan	14,0	11,4	8,8	7,0	5,3	4,4	3,5	2,6	1,8	0,9	0,2	0,1	0,1	0,1
17	Merauke	11,9	Pesisir	9,5	6,2	6,0	4,8	3,6	3,0	2,4	1,8	1,2	0,6	0,1	0,1	0,1	0,1
18	Jayawijaya	8,2	Pegunungan	6,6	4,3	6,1	6,5	2,5	2,1	1,6	1,2	0,8	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1
19	Biak Numfor	6,5	Pesisir, pulau	5,2	2,6	1,3	0,7	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
20	Deiyai	2,2	Pegunungan	1,8	1,6	1,1	0,9	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
21	Tolikara	1,0	Pegunungan	0,8	0,5	0,8	0,9	0,9	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
22	Puncak	0,8	Pegunungan	0,6	0,4	0,7	0,7	0,7	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
23	Lanny Jaya	0,1	Pegunungan	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
24	Nduga*	1,7	Pegunungan	1,4	0,9	0,9	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1
25	Dogiyay*	1,7	Pegunungan	1,7	1,1	0,9	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1
26	Peg. Bintang*	13,1	Pegunungan	10,5	6,8	6,6	5,2	3,9	3,3	2,6	2,0	1,3	0,7	0,1	0,1	0,1	0,1
27	Intan Jaya*	14,8	Pegunungan	11,8	7,7	7,4	5,9	4,4	3,7	3,0	2,2	1,5	0,7	0,1	0,2	0,1	0,1
28	Mamb. Raya*	40,8	Pegunungan	32,6	21,2	20,4	16,3	12,2	10,2	8,2	6,1	4,1	2,0	0,4	0,2	0,1	0,1
29	Puncak Jaya*	68,5	Pegunungan	54,8	35,6	34,3	27,4	20,6	17,1	13,7	10,3	6,9	3,4	0,7	0,3	0,2	0,1
Papua		57,3		45,8	41,3	36,7	22,9	17,2	14,3	11,5	8,6	4,6	1,8	0,2	0,1	0,1	0,1

Keterangan :

Tahap Akselerasi pengendalian

* : Menggunakan data tahun 2015 (6 kabupaten)



Kebijakan dan Strategi Pengendalian Malaria

Kebijakan Program :

1. Sesuai asas desentralisasi
2. Promosi menggunakan pendekatan lintas sektor dan upaya kesehatan berbasis masyarakat
3. Upaya pencegahan melalui pengendalian vektor terpadu menggunakan metode yang terbukti efektif.
4. Diagnosis Malaria harus dikonfirmasi secara mikroskopis atau dengan Uji diagnosis Cepat (Rapid Diagnostic Test (RDT)).
5. Pengobatan menggunakan terapi kombinasi berbasis artemisinin (Artemisinin based Combination Therapy / ACT).

Kebijakan dan Strategi Pengendalian Malaria

Strategi Pengendalian Malaria

Berdasarkan endemisitas malaria, strategi pengendalian malaria terdiri dari :

1. Akselerasi, Pengendalian dengan Cakupan Seluruh Wilayah (Universal Coverage) Dengan Endemisitas Tinggi (terutama Papua, Papua Barat, Maluku dan NTT).
2. Intensifikasi, Pengendalian didaerah FOKUS (endemisitas sedang).
3. Eliminasi, upaya eliminasi pada daerah dengan endemisitas rendah.
4. Pemeliharaan, upaya pengendalian pada daerah bebas malaria (yang sudah menerima sertifikat eliminasi)

Strategi Kebijakan Pengendalian Malaria berdasarkan *Endemisitas Malaria*

Strata	Strategi	Sasaran
API > 5 per 1000 penduduk	Akselerasi	Menurunnya angka kesakitan dan kematian akibat malaria
API 1- 5 per 1000 penduduk	Intensifikasi	Menghilangkan fokus aktif
API < 1 per 1000 penduduk	Eliminasi	Menghilangkan penularan setempat
BEBAS (Tidak ada Penularan Setempat Selama 3 Tahun Berturut-turut)	Pemeliharaan	Mencegah munculnya penularan malaria kembali

GENOM *P. FALCIPARUM*

- Genom berukuran 23 mega pasangan basa (Mb) → 14 kromosom, masing-masing berukuran sekitar 0.643 sampai 3.29 Mb
 - 6 kilo pasangan basa (kb) DNA linear mitokondria
 - 35 kb DNA sirkuler apikoplas

(Gardner *et al.*, 2002; Kyes *et al.*, 2007; Narayan *et al.*, 2012)

- ▶ Terdapat 5300 gen, mengkode berbagai macam protein.
Densitas 1 gen $\pm$ 4338 pasangan basa
- ▶ Gen yang terlibat pada variasi antigenik terkonsentrasi pada subtelomerik dari kromosom :
 - ▶ terutama untuk menghindari imun dan interaksi antar inang (*host*)-parasit,
 - ▶ sebagian kecil untuk mengkode enzim dan protein transporter

(Gardner *et al.*, 2002; Kyes *et al.*, 2007)

GENOM *P. FALCIPARUM*

- Adenin dan Timin (A-T) : basa yang dominan (80.6-90%).
- Ada 3 famili gen yaitu gen *var*, *rif*, dan *stevor*.
- Gen *var* : mengkode *PfEMP-1* (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1)

(Gardner *et al.*, 2002)

Masing-masing gen diekspresikan pada saat yang tepat dan sesuai fungsinya pada siklus hidup parasit yang kompleks.

Perbedaan stadium memerlukan protein yang berbeda untuk keperluan parasit seperti berikatan pada reseptor *host*, menghindari sistem imun *host*, invasi eritrosit dan lain-lain

(Narayan *et al.*, 2012)

GENOM *P. FALCIPARUM*

PfEMP1:

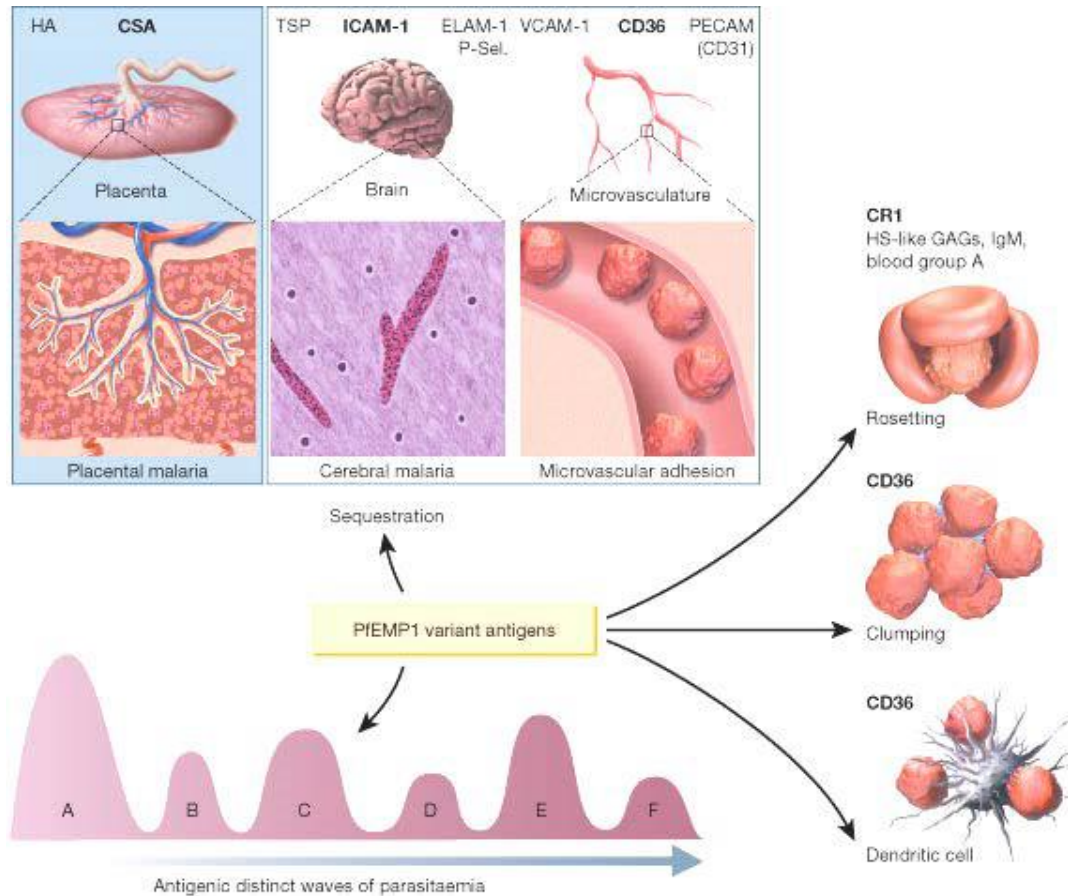
- ✓ Varian antigen parasit → pada permukaan eritrosit terinfeksi
- ✓ *Switching* ekspresi gen var → parasit memodifikasi properti antigenik dan fungsi → terhindar dari sistem imun → berdampak pada outcome klinis
- Target protektif *antidisease immunity*

Eritrosit terinfeksi berikatan dengan endotel *host* (*cytoadherence*) → sekuestrasi pada berbagai organ → hindari pembersihan di Limpa

Cytoadherence : ikatan ligan *P. falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1* (*PfEMP1*) dan reseptor permukaan endotel, seperti *intracellular adhesion molecule-1* (*ICAM-1*), *scavenger receptor CD36*, *thrombospondin* (*TSP*), *chondroitin sulfate-A* (*CS A*), *vascular cell adhesion molecule-1* (*VCAM-1*) dan *endothelial leukocyte adhesion molecule-1* (*ELAM-1*).

(Cooke *et al.*, 2000; Crabb and Cowman, 2002).

GENOM PLASMODIUM



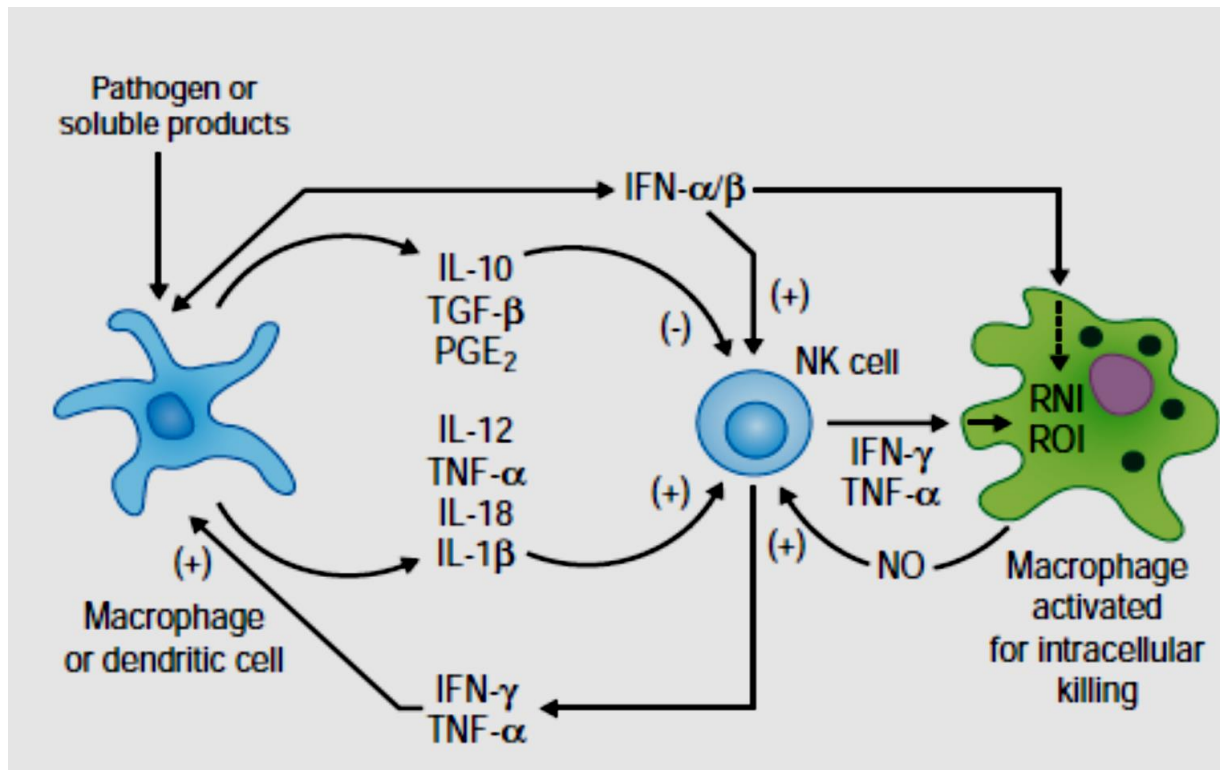
(Sumber : Miller *et al.*, 2002)

IMUN DAN MALARIA

- Masuknya Sporozoid : Antibodi
- *Complement-mediated lysis may occur at the sporozoite and merozoite stages*
- Intra hepatosit : CD 4+ dan CD8+, TNF α , IFN γ , IL-1
- Merozoid di dalam aliran darah : Antibodi
- Intra-eritrositik : *antibodi, reactive oxygen intermediate, reactive nitrogen intermediate, eosinofil chemotactic factor, TNF*
- Gamet jantan dan betina : antibodi

IMUN DAN MALARIA

Innate immunity



Rich., et al. 2008

Gambar: Interaksi Makrofag, sel NK dan sitokin pada respon imun innate pada protozoa intraseluler. Paparan makrofag atau sel dendritik pada patogen dan produk mikrobial dapat menghasilkan pelepasan sitokin dan mediator inflamasi yang dapat menstimulasi atau mensupresi aktivasi sel NK. Sel NK yang teraktivasi memproduksi sitokin yang kemudian dapat mengaktifasi makrofag untuk membunuh patogen. NO: Nitric oxide; RNI: Reactive nitrogen intermediate; ROI: Reactive oxygen intermediate

PATOGENESIS *P. FALCIPARUM*

Induksi kaskade sitokin proinflamasi dan penanganan respon regulasi : berperan penting pada patogenesis *P. falciparum* dan komplikasinya

GPI (*glycophosphatidyl inositol membrane*), antigen parasit yang dilepaskan selama ruptur dan reinvasi RBC



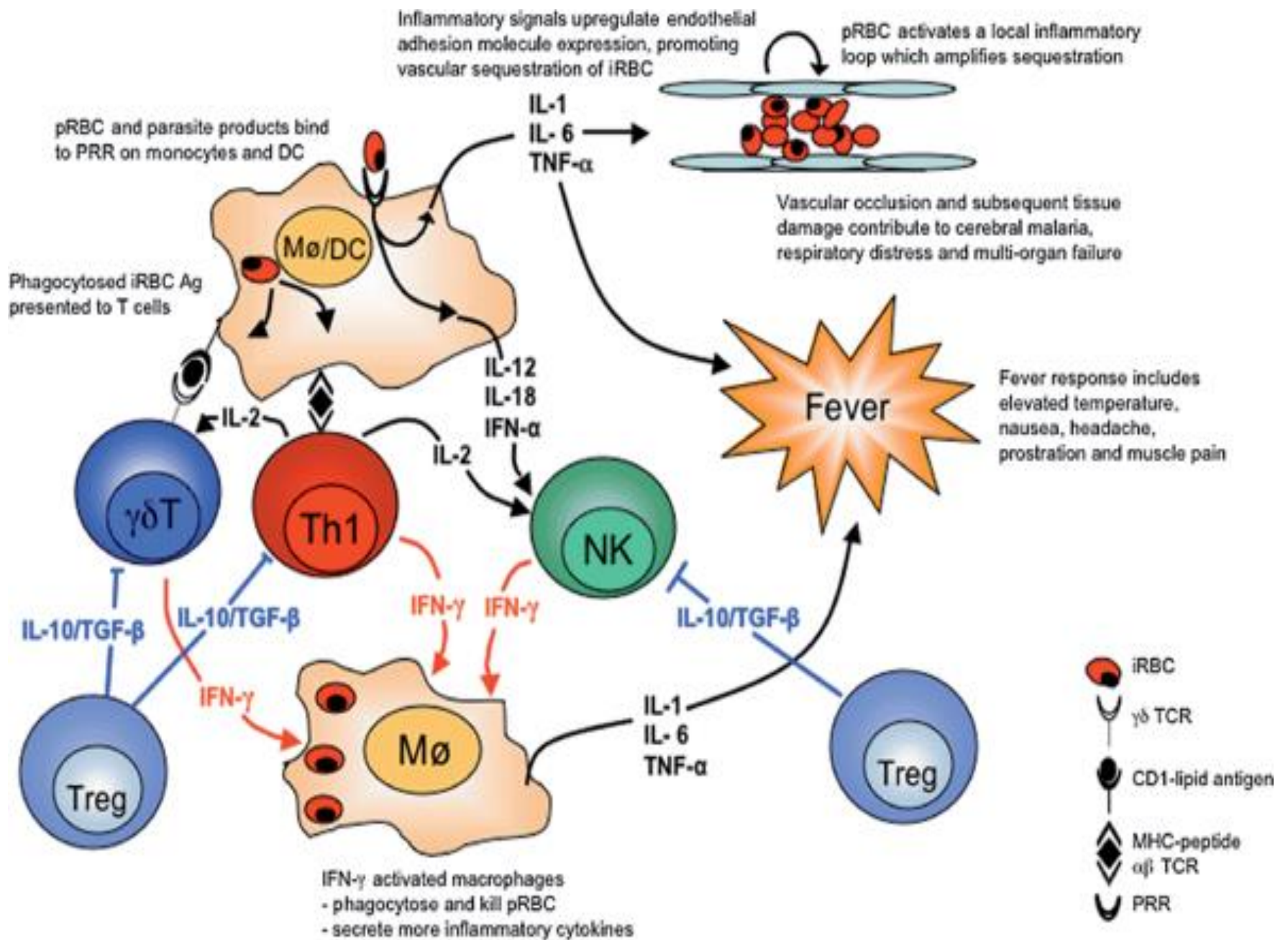
Aktivasi respons imun *innate* melalui interaksi pada sel inang



Produksi IL-1, TNF- α , IL-12, and IFN- γ



Demam, ekspresi molekul adesi endotel dan *cytoadherence*.
Induksi sintesis *nitric oxide* (NO) oleh sel endotel juga berkontribusi pada lesi inflamasi di otak



MANIFESTASI KLINIS MALARIA

Gejala klinis malaria dipengaruhi oleh galur plasmodium, imunitas tubuh dan jumlah parasit yang menginfeksi.

Paroksisma malaria atau Trias Malaria secara berurutan terdiri dari 3 periode yaitu periode dingin, panas dan berkeringat (Fairhurst et al., 2005; White, 2009).

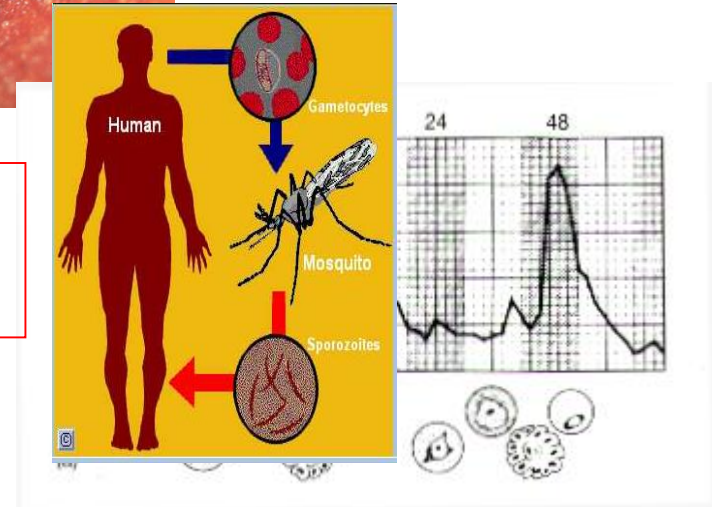
Malaria tanpa komplikasi didefinisikan sebagai malaria simptomatis tanpa tanda tanda kegawatan atau terdapatnya disfungsi organ vital baik secara klinis maupun laboratoris (WHO, 2010b).

Definisi Malaria Berat berdasarkan kriteria WHO 2006 adalah ditemukannya *P. falciparum* stadium aseksual ditambah salah satu dari 8 kriteria klinis, 1 kriteria radiologik dan 6 kriteria laboratorik (WHO, 2010b).

400 Gigitan
Nyamuk



200 Menginfeksi
Manusia



100 Malaria
Klinis



2 – 6 %
Malaria Berat



UPAYA PENGENDALIAN MALARIA



OBAT ANTI MALARIA

Sebagian besar anti malaria yang tersedia saat ini, → produk alam yang mengandung aktivitas anti malaria

Golongan anti malaria adalah

- 4- *aminoquinolines* (*Cloroquine* dan *Amodiaquine*)
- *aryl amino alcohols* (misalnya: *mefloquine*, *lumefantrine* dan *quinine*)
- Antifolat (*sulfadoxine*, *pyrimethamin* dan *proguanil*)
- antibiotika (*tetracycline*, *doxycycline* dan *clindamycin*)
- *seskuiterpen lakton* yaitu *artemisinin* dan *derivatnya* (*artemether*, *artesunate*, *artemotil* dan *dihydroartemisinin*)
- golongan 8-*aminoquinolines* (*primaquine*)

(Burrows *et al.*, 2014)

OBAT ANTI MALARIA (OAM)

Beberapa anti malaria memiliki cara kerja yang hampir sama

Golongan 4- *aminoquinolines* dan golongan *aryl amino alcohols* yang mengganggu pembentukan kristal hemozoin sehingga parasit menghadapi hem yang bersifat *toxic* bagi parasit.

Golongan antifolat mengganggu metabolisme folat parasit.

Golongan antibiotika mengganggu RNA parasit dan menghambat sintesa protein

Primakuin merupakan satu-satunya obat untuk mencegah kambuh (relaps) pada *P. vivax* dan *P. ovale* dan bersifat gametosidal

(Shahinas *et al.*, 2013; Burrows *et al.*, 2014).

PRINSIP PENGOBATAN

Pengobatan Radikal : bunuh semua stadium parasit yang ada (termasuk gametosit)

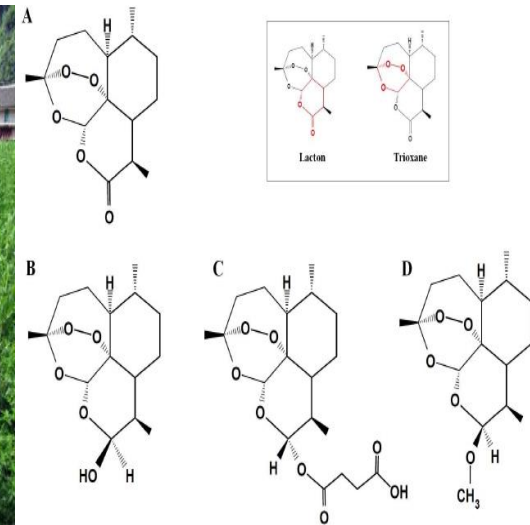
Tujuan : Kesembuhan klinik dan parasitologik, serta memutus rantai penularan

Menggunakan obat kombinasi :

- farmakokinetik dan farmakodinamik yang sesuai, sehingga mencegah resistensi
- Efektif dan cepat cara kerjanya
- Artemisinin membunuh bentuk asexual dgn cepat; pasangan obat membersihkan parasit yang tersisa
- Aman dan toleran untuk semua umur
- Resistensi/resistensi silang belum terjadi
- Harga murah dan terjangkau
- Diproduksi secara standar “*Good Manufacturing Practice* (GMP) “
- Kombinasi dosis tetap, saat ini ; DHP ® OAM

OBAT ANTI MALARIA

Sebagian besar anti malaria yang tersedia saat ini, → produk alam yang mengandung aktivitas anti malaria



(White NJ, 2008; Burrows *et al.*, 2014)

OBAT ANTI MALARIA

Golongan antibiotika (*tetracycline*, *doxycycline* dan *clindamycin*) mengganggu RNA parasit dan menghambat sintesa protein

Golongan 8-aminoquinolines (*primaquine*) merupakan satu-satunya obat untuk mencegah kambuh (relaps) pada *P. vivax* dan *P. ovale* dan bersifat gametosidal

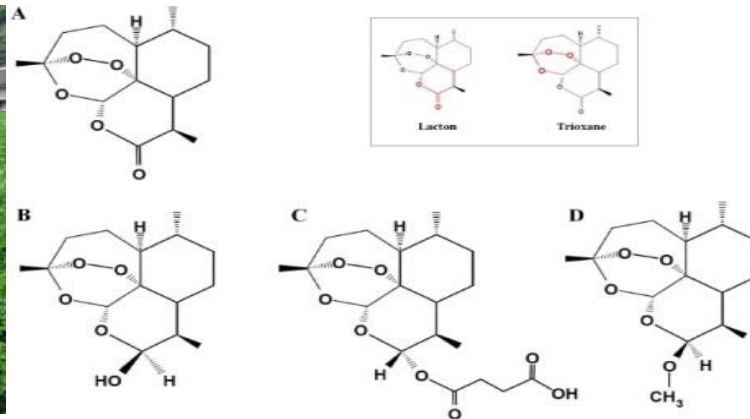


(WHO, 2010; Shahinas *et al.*, 2013; Burrows *et al.*, 2014).

Golongan ARTEMISININ

(Artemisinin, Artesunate, Artemether, Arteether, DHA)

- ✓ ekstrak daun *Artemisia annua* (*qinghaosu*) - *Sesquiterpene Lactone*
- ✓ Poten untuk semua spesies *plasmodium*, membunuh semua stadium parasit
- ✓ Onset kerja cepat, efek bunuh parasit cepat
- ✓ Larut dalam air dan diabsorbsi baik
- ✓ Cepat dikonversi ke bahan aktif (DHA)
- ✓ $t_{1/2}$ in malaria: 2 hours
- ✓ Bila dipakai monotherapy, perlu 7 hari



(Garner P, Graves PM, 2005; White NJ, 2008)

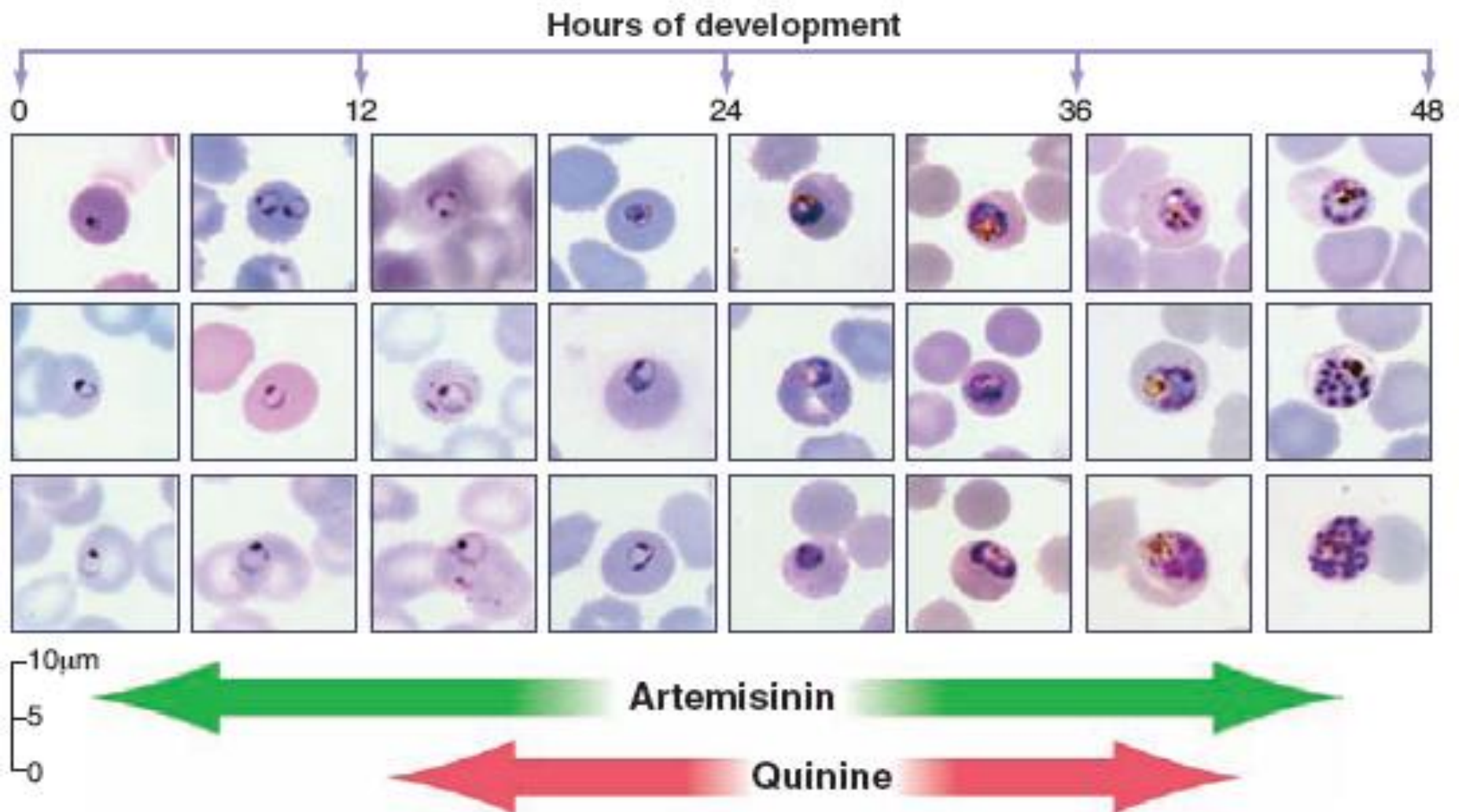


Fig. 1. The intraerythrocytic life cycle of *P. falciparum*. Parasitized red cells circulate for the first third of the 48-hour cycle and then sequester in capillaries and venules. Artemisinins inhibit development of a broader age range of the parasites than do quinine and other antimalarial drugs. The effect on the young rings prevents their development to the more pathological mature parasites that sequester.

Artemisinin-based Combination Therapy (ACT)

1. Artemeter – Lumefantrin (AL)
2. Artesunat – Meflokuin (AS-MQ)
3. Artesunat – Amodiakuin (AS- AQ)
4. Artesunat – Sulfadoksin-Pirimetamin (AS-SP)
5. **Dihidroartemisinin-Piperakuin (DHA-PPQ)**



(Shahinas *et al.*, 2013; Burrows *et al.*, 2014).



KEMENTERIAN
KESEHATAN
REPUBLIK
INDONESIA

614.532
Ind
m

BUKU SAKU PENATALAKSANAAN KASUS MALARIA

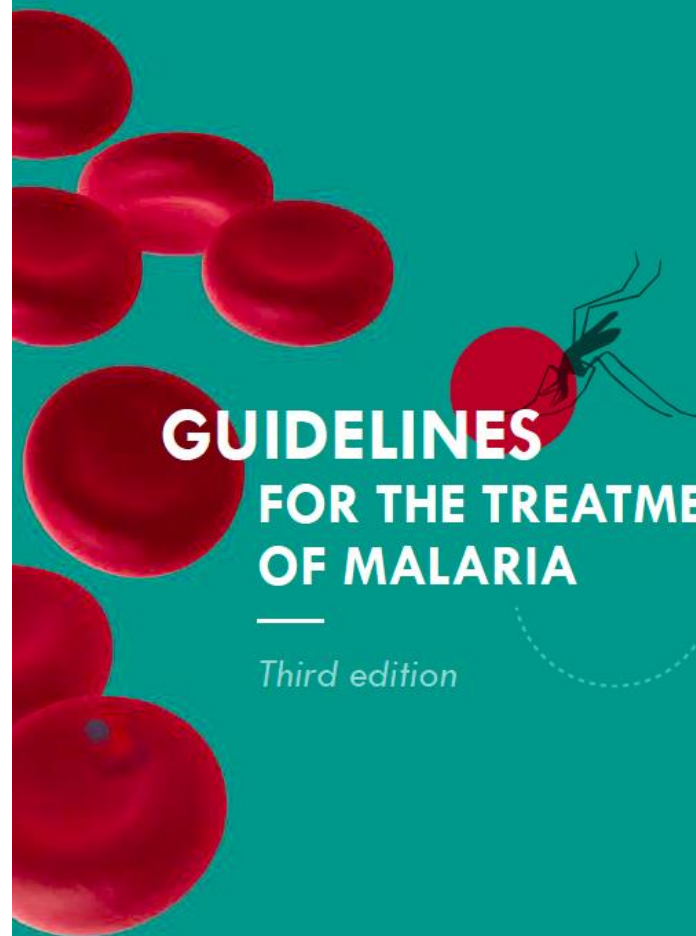


IKATAN DOKTER INDONESIA



World Health
Organization

DITJEN PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN PENYAKIT
KEMENTERIAN KESEHATAN RI
TAHUN 2017



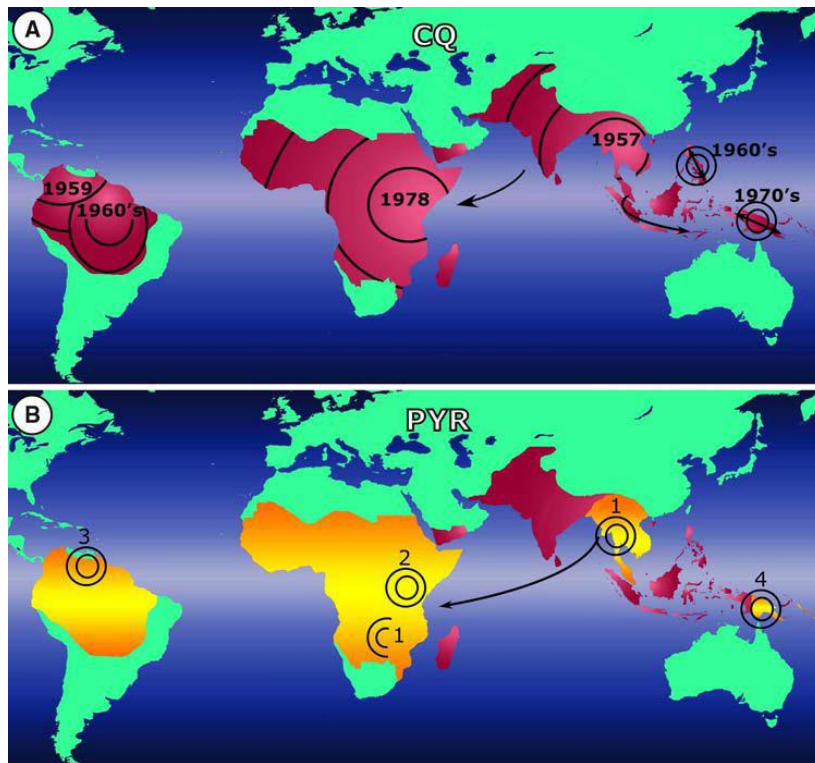
GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA

Third edition



World Health
Organization

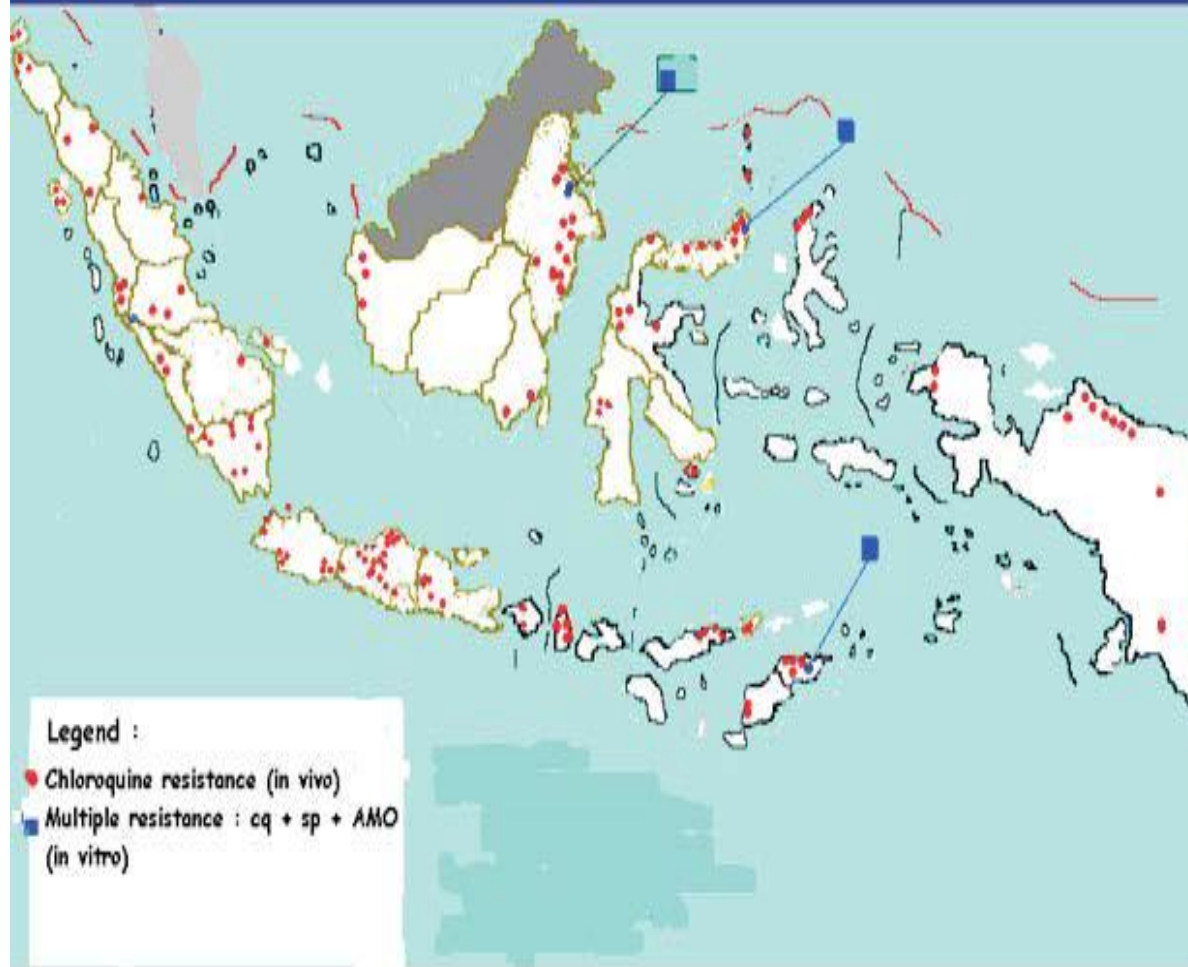
TANTANGAN RESISTENSI OAM



Penyebaran *P. falciparum* resisten Klorokuin (CQR) dan Pirimetamin (PYR).

- Mutasi pada *pfcr* yang menyebabkan CQR berasal dari 5 fokus yang independen, yaitu 1 alel CQR asli di Asia Tenggara dan Afrika, 2 alel asli dari Amerika Selatan, 1 dari Papua New Guinea dan 1 asli dari Melanesia. Area yang diwarnai merah mengindikasikan adanya *P. falciparum* CQR. Lingkaran hitam menunjukkan penyebaran dari parasit CQR dari asal-usulnya. (Wootton *et al.*, 2002 and Chen *et al.*, 2003 at. Hayton and Su, 2008).
- Penelusuran Tripel atau Quadrupele alel *mutant pfdhfr* yang sebabkan resistensi pada PYR. Semua alel parasit yang ditemukan di Asia Tenggara dan sebagian besar Afrika dari leluhur yang sama, 1 asli independen di Amerika Selatan, 1 di Kenya dan 1 di Melanesia. Daerah yang berwarna kuning merupakan CQR dan parasit resisten PYR yang tinggi, sedangkan daerah yang berwarna merah menunjukkan *P. falciparum* CQR dan resistensi PYR tidak ada atau belum diketahui (Cortese *et al.*, 2002, Nair *et al.*, 2003, Roper *et al.*, 2003, Roper *et al.*, 2004, McCollum *et al.*, 2006, Maiga *et al.*, 2007, Mita *et al.*, 2007 at. Hayton and Su, 2008)

Anti Malaria Drug Resistance In Indonesia, 1978 - 2003



(Kusriastuti R and Surya A, 2012)

Resistensi *P. falciparum* terhadap OAM Klorokuin di Indonesia pertama kali tahun 1973 dari Kalimantan Timur dan Papua tahun 1975.

Diikuti oleh laporan resistensi terhadap Sulfadoksin Pirimetamin (SP) pada berbagai tempat di Indonesia

➔ Perubahan kebijakan pengobatan, yaitu penggunaan klorokuin di Indonesia dihentikan dan ACT mulai digunakan sejak tahun 2004 (Kemenkes, 2012; Kusriastuti and Surya, 2012; Kemenkes 2014).

Profil genotipe *P. falciparum* isolat Papua (Armopa) menunjukkan polimorfisme pada pfcr K76T dan pfmdr N86Y (Syafuddin *et al.*, 2005).

TANTANGAN RESISTENSI OAM

Secara klinis resistensi artemisinin: penurunan tingkat pembersihan parasit (*parasite clearance rate*) →

- peningkatan waktu paruh pembersihan parasit atau
- mikroskopis: parasit persisten pada hari ke 3 pengobatan ACT

(Dondorp, 2009; WHO, 2010c; Noedl et al., 2010; Arie et al., 2014)

Proporsi pasien yang parasitemia pada H3: indikator dalam pengawasan rutin untuk mengidentifikasi kecurigaan resistensi artemisinin pada *P. falciparum*

(WHO, 2014; WHO 2015)

Apabila proporsi *treatment failure* pada H28 atau H42 *follow-up* (tergantung waktu paruh pasangan obat ACT) melebihi 10%, maka harus merubah kebijakan nasional pengobatan anti malaria

(WHO, 2014; WHO 2015)

Resistensi terhadap ACT

Definisi resistensi artemisinin menurut WHO

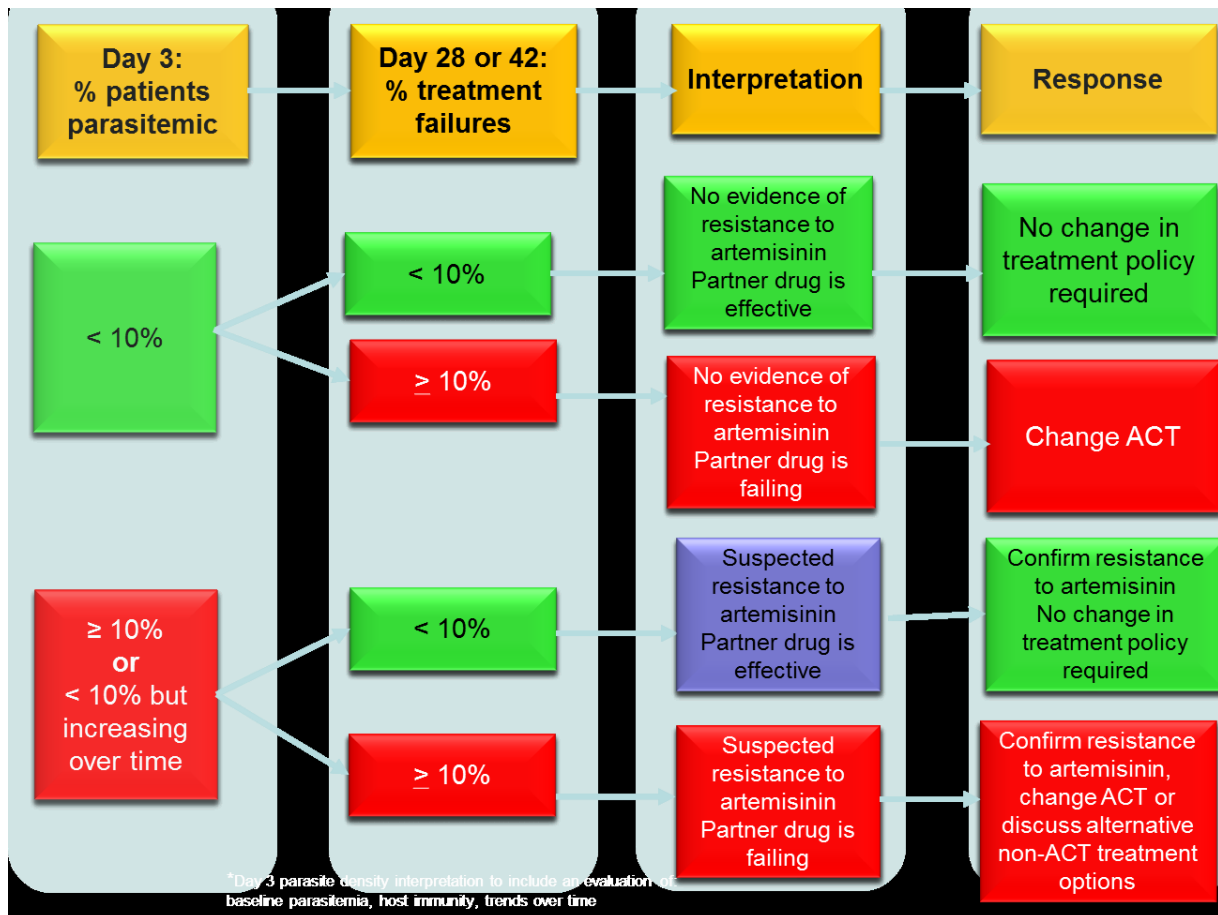
➤ *Suspected Resistance* :

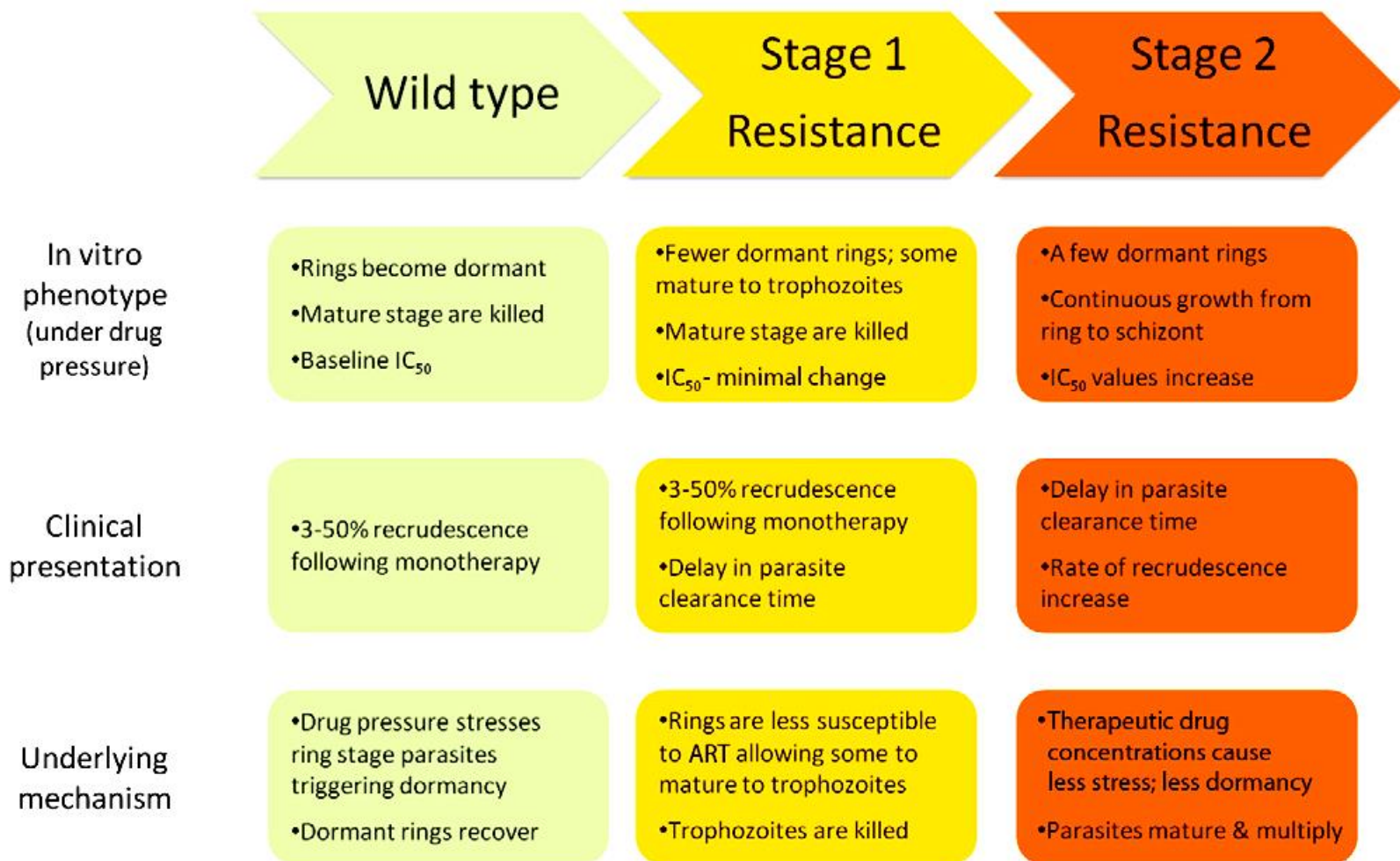
Prevalensi yang tinggi fenotip *delayed parasite clearance* atau prevalensi mutan K13

➤ *Confirmed Resistance*

kombinasi dari *delayed parasite clearance* dan mutasi K13 yang berasosiasi dengan resistensi pada satu pasien

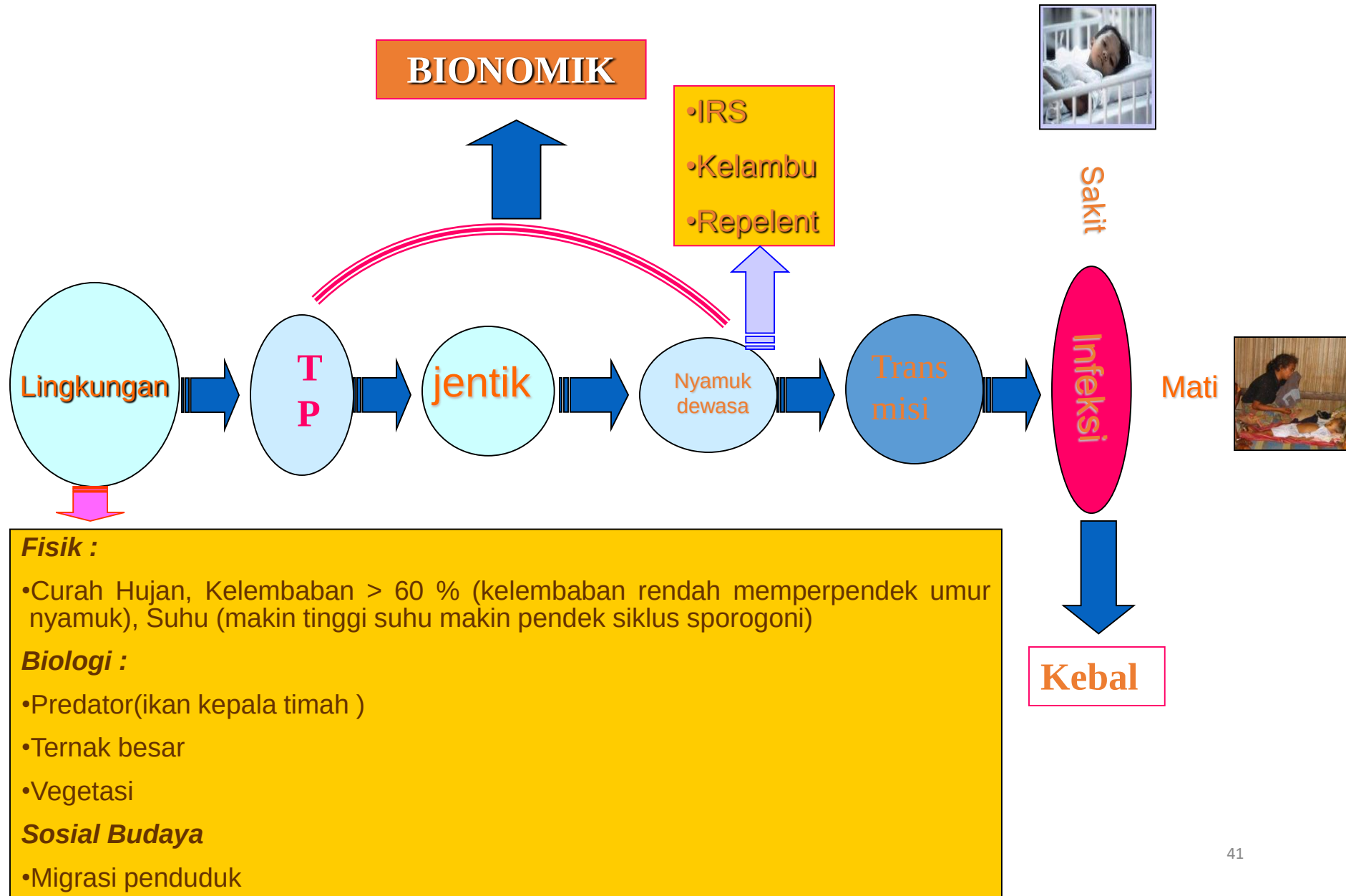
(WHO, 2015)

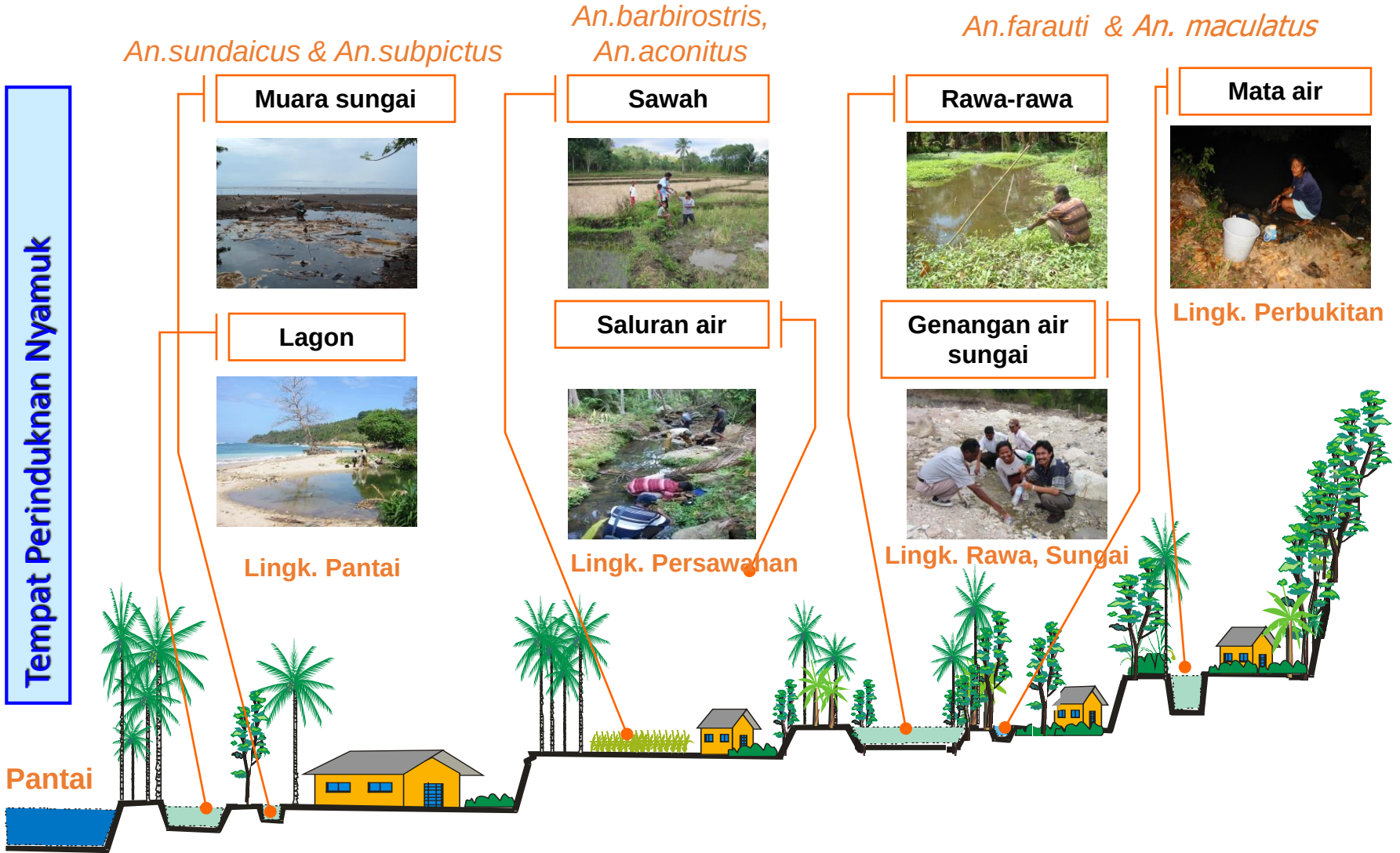




Gambar. Ilustrasi skematik tahap perkembangan resisten artemisinin
(Sumber : Cheng *et al.*, 2012)

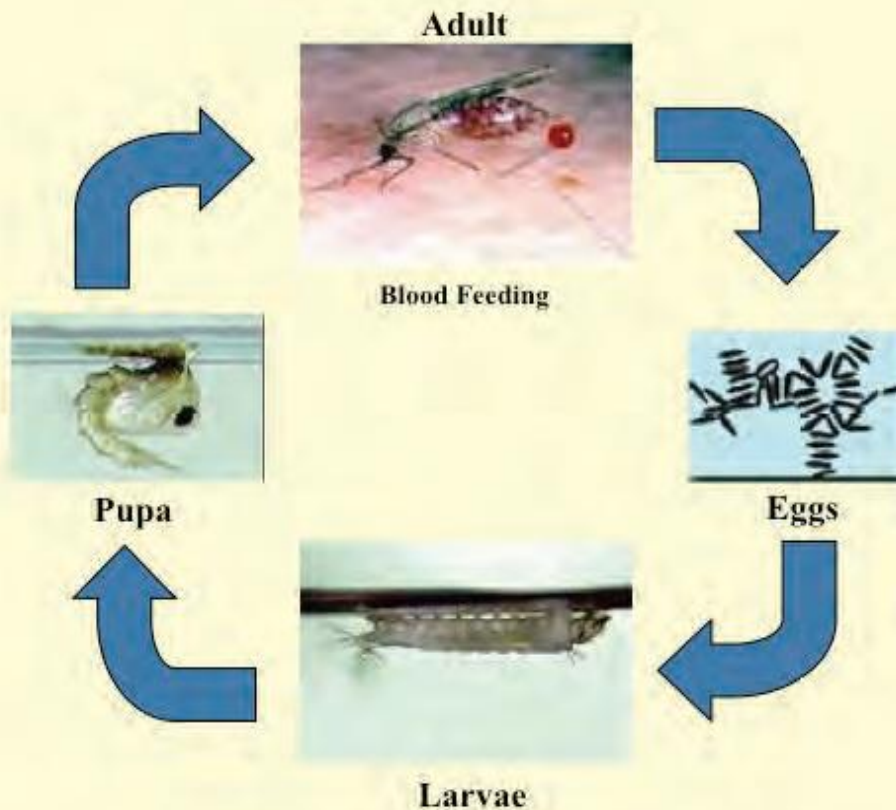
Skema malaria, Lingkungan & Penderita





ENVIRONMENT (Lingkungan)

Siklus Hidup Nyamuk *Anopheles*



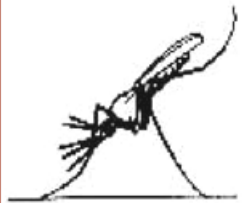
Waktu yang diperlukan masing2 stadium untuk berkembang, tergantung pada temperatur dan faktor nutrisi.

Bberapa *Anopheles* lebih suka menggigit binatang dan lebih jarang mentransmisi malaria ke manusia

Anopheles yang lain sudah mati sebelum parasit berkembang atau parasit tidak dapat berkembang didalam tubuh anopheles

Source of photos : J. Brunhes et Coll., Les anophèles de la région afro-tropicale, logiciel ORSTOM Ed., 1998



	Anophelines <i>Anopheles</i>	Culicines <i>Aedes</i> <i>Culex</i>	
Eggs	 with floats, laid singly on water	 no floats, laid singly on dry/ damp surface	 no floats, laid in rafts on water
Larva	 no air tube rest parallel to water surface, head rotated 180° when feeding	 one tuft on short stout air tube rest at angle to surface, head not rotated	 several tufts on slender air tube rest at angle to surface, head not rotated
Adult	 resting position	 resting position	 resting position

Pengendalian vektor

1. Mengurangi kontak manusia dan nyamuk:

- Kelambu bersinsektisida
- Mengurangi keluar rumah, mengenakan baju lengan panjang dan celana panjang
- Menggunakan obat nyamuk oles (*repellent*)
- Tanaman pengusir nyamuk

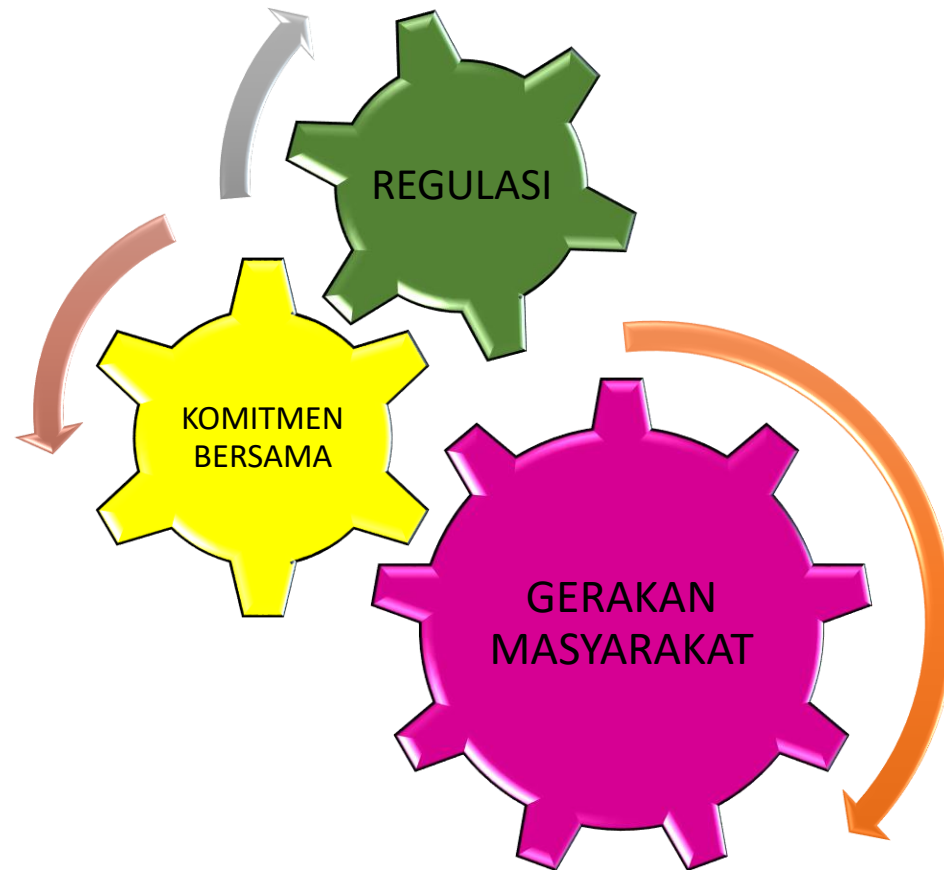
2. Mengontrol nyamuk dewasa

- Kelambu berinsektisida
- *Indoor residual spraying (IRS)*
- Space spraying

3. Mengontrol larva

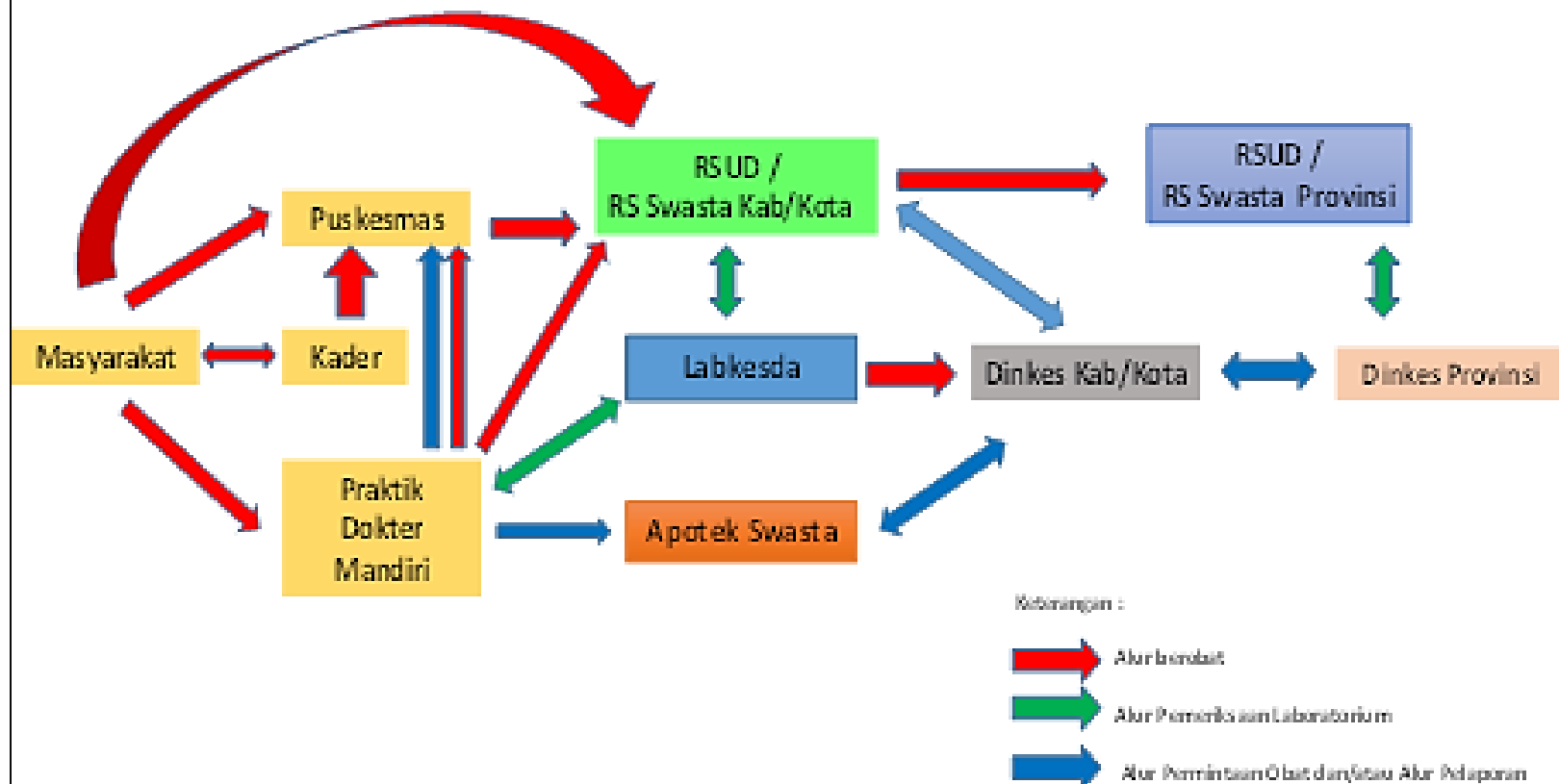
- Larvaciding
- Mengurangi tempat perindukan
- Ikan pemakan jentik

PAPUA --→ ELIMINASI MALARIA ???



Bagan jejaring kemitraan pemerintah-swasta dalam tatalaksana kasus malaria

JEJARING KEMITRAAN DALAM TATALAKSANA KASUS MALARIA



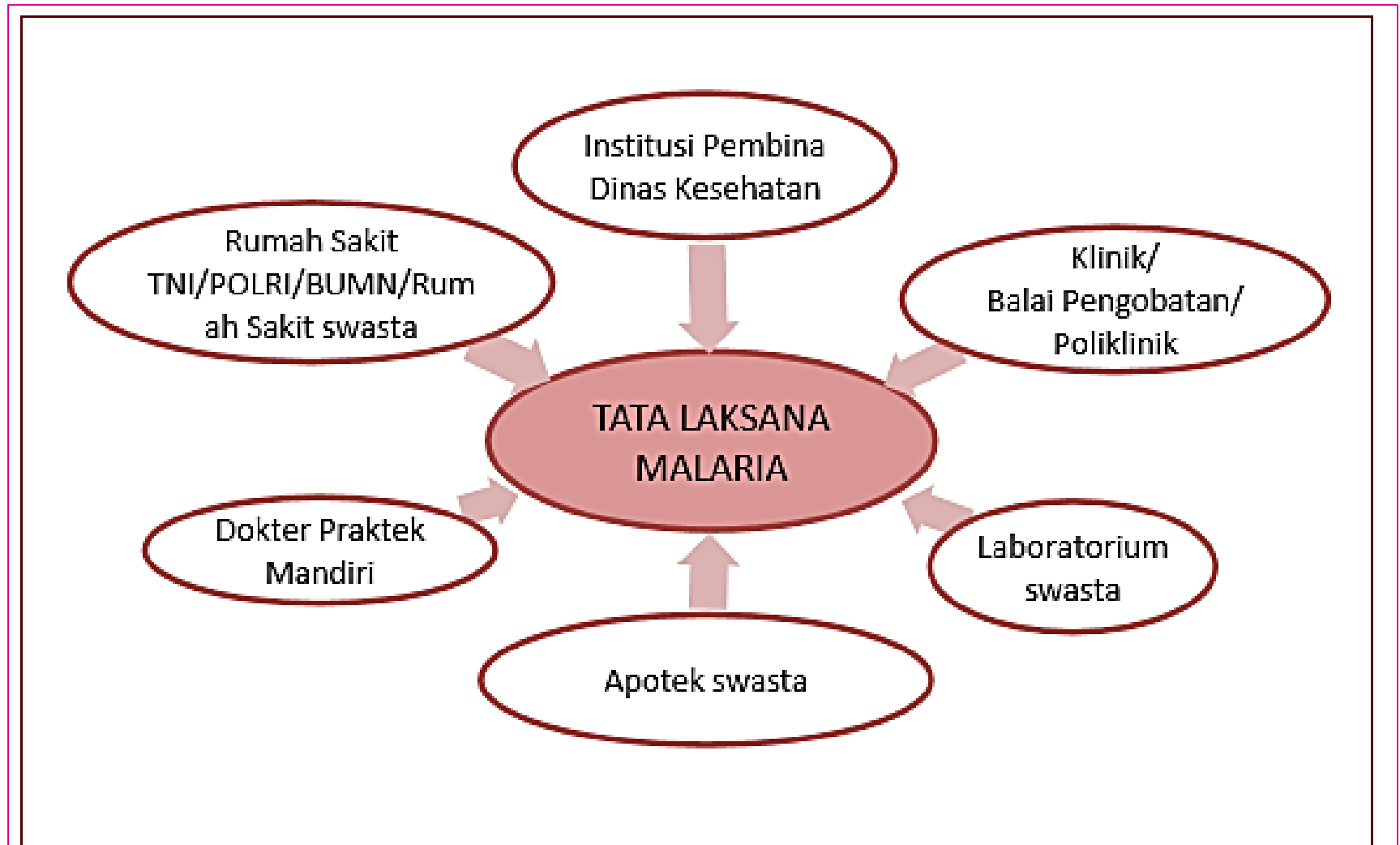
JEJARING LINTAS SEKTOR DALAM MENDUKUNG PROGRAM ELIMINASI MALARIA



JEJARING MITRA DALAM MENDUKUNG PROGRAM ELIMINASI MALARIA



JEJARING MITRA DALAM MENDUKUNG PROGRAM ELIMINASI MALARIA



“ABC” DALAM PENCEGAHAN MALARIA



A

Awas dan perhatikan : faktor risiko, cara penularan, cara pencegahan, masa inkubasi, gejala dan tanda.



B

Biasakan untuk hindari gigitan nyamuk selama di daerah endemis dengan menggunakan kelambu saat tidur, tidak keluar malam, jika terpaksa keluar maka gunakan baju panjang dan terang, pakai lotion anti nyamuk.



C

Cek darah segera ke tenaga kesehatan jika ada gejala demam selama di sana sampai 1 bulan setelah kembali dari daerah endemis dan sampaikan riwayat perjalanan anda.

TANAMAN PENGUSIR NYAMUK

MARIGOLD/
BUNGA TAHI AYAM



ZODIA



5. Daun basil



CITRONELLA



PENNYROYAL



GERANIUMS



TANAMAN PENGUSIR NYAMUK

SERAI WANGI



BUNGA ROSEMARY



DAUN SELASIH



BAWANG PUTIH



BUNGA LAVENDER



LEMON BALM



Referensi

1. Arieu F, et al., Berry A, Barale JC, Fairhurst RM, Benoit-Vica F, Mercereau-Puijalon O & Me'nard D, 2014. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria, *Nature*, vol. 505, no.7481, pp. 50–5.
2. Atavanis-Tsakonas K, Tongren JE & Rile EM, 2003. The war between the malaria parasite and the immune system : immunity, immunoregulation and immunopathology, *Clin Exp Immunol*, vol.133, pp.145–52. Cooke B, Coppel R & Wahlgren M, 2000. Falciparum Malaria: Sticking up, Standing out and Outstanding, *Parasitology Today*, vol.16, no. 10, pp.416-20.
3. Burrows JN, Burlot E, Campo B, Cherbuin S, Jeanneret S, Leroy D, Spangenberg T, Waterson D, Wellsa T & Willis P, 2014. Antimalarial drug discovery - the path towards eradication, *Parasitology*, vol. 141, no. 1, pp.128
4. Cheng Q, Kyle DE & Gatton ML, 2012. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*: A process linked to dormancy?, *International Journal for Parasitology*, vol. 2, pp.249-55
5. Crabb BS and Cowman AF, 2002. Minireview: *Plasmodium Falciparum* Virulence Determinants Unveile, *Genome Biology*, vol. 3, no. 11. .

Referensi

6. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, Lwin KM, Arie F, Hanpithakpong W, Lee SJ, Ringwald P, Silamut K, Herdman T, An SS, Yeung S, Socheat D & White NJ, 2009. Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria, *N Engl J Med*, vol. 361, no. 5, pp.455–467
7. Fairhurst Rick.M and Wellems Thomas E, 2005. Plasmodium Species (Malaria), in Mandell, Bennet & Dolin, *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed., Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia
8. Gardner MJ,et al, 2002. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *Nature*, vol. 419, pp. 498-511.
9. Hayton K and Su X. 2008. Drug resistance and genetic mapping in *Plasmodium falciparum*, *Current Genetics*, vol. 54, pp.223–39.
10. Kemenkes RI, 2014. Pedoman Manajemen Malaria, Ditjen PP & PL, Jakarta
11. Kyes SA, Kraemer SM & Smith JD, 2007. Antigenic Variation in *Plasmodium falciparum* : Gene Organization and Regulation of the var Multigene Family, *Eukaryotic cell*, vol. 6, no. 9, pp. 1511-20.

Referensi

12. Marsh KE and Snow RW, 1997. Host parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas. *Phil. Trans. T. Soc. Lond*, vol. 352, pp.1385–94.
13. Miller LH, Baruch DI, Marsh K & Doumbo OK, 2002. The pathogenic basis of malaria. *Nature*, vol. 415, pp.673-9
14. Narayan, A., Kumar, M., Singh, M., Babar, P., Chaudhari, R., & Patankar, S. (2012). Regulation of gene expression in Plasmodium falciparum. *Current Science*, 102(5).
15. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D & Fukuda MM, 2008. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia, *N Engl J Med*, vol. 359, no. 24, pp. 2619-20
16. Rich, R. R., Fleisher, T. A., Shearer, W. T., Schroeder, H. W., Frew, A. J., & Weyand, C. M. (2008). *Clinical Immunology Principles and Practice*. (T. A. Fleisher, Ed.) (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier Ltd.

Referensi

17. Rogier C and Tall A, 1999. *Plasmodium falciparum* clinical malaria: lessons from longitudinal studies in Senegal. *Parassitologia*, vol. 41, pp. 255–9
Shahinas D, Folefoc A & Pillai DR, 2013. Targeting *Plasmodium falciparum* Hsp90: Towards Reversing Antimalarial Resistance, *Pathogens*, vol.2, pp. 33-54
18. White, N. J. (2008). Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success. *Science*, 320(330).
19. White NJ, 2008b. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria, *Malaria Journal*, vol. 7 (Suppl.1), pp.1-6
20. White, N. J. (2014). Malaria: a molecular marker of artemisinin resistance. *Lancet*, 383(9927), 1439–40.
21. WHO. (2014). *WorldMalaria Report 2014*. (WHO, Ed.). Geneva.
22. WHO. (2014). *Status report on artemisinin resistance September 2014*.
23. WHO. (2015). *Guidelines for the treatment of malaria*

**ELIMINASI
MALARIA**



TERIMA KASIH