Doxycycline sebagai Kemoprofilaksis Malaria untuk Wisatawan

Yan Sista Wangi,[1] I Wayan Sumardika[2]
[1]Dokter Muda, [2] Dokter, Staf Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Malaria merupakan penyakit menular yang dapat menginfeksi wisatawan. Salah satu cara pencegahannya adalah dengan menggunakan kemoprofilaksis. Tinjauan ini membahas mengenai *doxycycline* sebagai kemoprofilaksis malaria untuk wisatawan dengan meninjau beberapa artikel yang didapat dari media internet (*Google* dan *The New England Journal of Medicine*). *Doxycycline* memiliki efektivitas cukup baik sebagai kemoprofilaksis malaria, khususnya di area yang resisten multiobat. *Doxycycline* juga lebih baik dibandingkan *mefloquine*. Obat ini memiliki efek samping rendah, tetapi tidak dianjurkan untuk ibu hamil dan anak usia di bawah 8 tahun karena risiko komplikasi perubahan warna gigi. Jika dibandingkan dengan *atovaquone/proguanil*, harga *doxycycline* lebih terjangkau.

Kata kunci: *Doxycycline*, kemoprofilaksis malaria, malaria pada wisatawan

ABSTRACT

Malaria is a contagious disease that can infect travelers to endemic countries. The infection should be prevented with chemoprophylaxis. This article reviews doxycycline as chemoprophylaxis for traveler's malaria through articles retrieved from internet (Google and The New England Journal of Medicine). Doxycycline is effective as chemoprophylaxis, especially in multidrug resistant area. It is more effective than mefloquine. Doxycycline has very low side effect, but not recommended for pregnant women and child under 8 years old because of complications of teeth discoloration and deposition in bone. Compared to atovaquone/proguanil, doxycycline is cheaper. **Yan Sista Wangi, I Wayan Sumardika. Doxycycline as Malaria Chemoprophylaxsis for Travellers.**

Keywords: Doxycycline, malaria chemoprophylaxis, traveler malaria

PENDAHULUAN

Dewasa ini, dunia pariwisata makin berkembang. Orang-orang dapat melakukan perjalanan internasional dengan mudah ke berbagai negara. Wisatawan yang melakukan perjalanan, khususnya ke negara berkembang, berisiko terkena berbagai macam penyakit. Salah satu penyakit menular utama penyebab demam pada wisatawan adalah malaria.[1,2]

Malaria disebabkan oleh protozoa yang menyerang eritrosit dan ditularkan dari satu individu ke individu lainnya melalui gigitan nyamuk *Anopheles b*etina.[3,4,5] Empat spesies utama penyebab malaria pada manusia, yaitu: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale,* dan *P. malariae.* Malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* dapat fatal apabila demam tidak segera diatasi.[3,6,7]

Penularan malaria terjadi pada lebih dari 100 negara (Gambar 1), meliputi negara beriklim tropis, dengan penularan terjadi pada saat musim panas.[3] Data *malaria reference laboratory* (MRL) menyebutkan bahwa selama 20 tahun terakhir, sebanyak 70% kasus malaria di Inggris disebabkan oleh *P. falciparum*.[2] Survei kesehatan rumah tangga tahun 2001 menunjukkan dari 15 juta kasus malaria per tahun, terdapat 38.000 kematian. Sejumlah 35% penduduk Indonesia tinggal di daerah berisiko malaria. Angka kesakitan malaria di Jawa dan Bali telah diukur dengan *annual parasite incidence* (API), pada tahun 2005 sebesar 0,95%, pada tahun 2006 sebesar 0,19%, dan pada tahun 2007 0,16%.[8]

Resistensi *P. falciparum* terhadap *chloroquine* dan antimalaria lainnya mempengaruhi pemilihan obat kemoprofilaksis malaria, bahkan resistensi multiobat juga telah dilaporkan.[4,7] Resistensi *P. falciparum* terhadap *chloroquine* pertama kali dilaporkan pada tahun 1960-an, khususnya di daerah Afrika sub-sahara dan Asia Tenggara.[2] *Chloroquine* masih efektif di Mexico, area Amerika Tengah, Kepulauan Karibia, Asia Timur, dan beberapa negara Timur Tengah.[3] Di Indonesia, resistensi *P. falciparum* terhadap *chloroquine* ditemukan pertama kali di Kalimantan Timur pada tahun 1973. Kemudian, pada tahun 1990 dilaporkan bahwa resistensi *P. falciparum* terhadap *chloroquine* telah terjadi di seluruh provinsi di Indonesia.[8]

Berdasarkan pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia, yaitu departemen kesehatan (2008), kemoprofilaksis diberikan untuk mengurangi risiko infeksi malaria, sehingga gejala klinisnya tidak berat. Kemo-

Alamat korespondensi *email: sistawangi@gmail.com*

profilaksis terutama ditujukan untuk spesies *P. falciparum* karena virulensinya yang tinggi. Tingginya tingkat resistensi *P. falciparum* terhadap *chloroquine* menyebabkan obat ini tidak lagi digunakan sebagai kemoprofilaksis.[8]

Malaria pada wisatawan biasanya berupa demam dan gejala-menyerupai-influenza, meliputi nyeri kepala dan pinggang. Muntah, diare, spasme perut, dan batuk dapat terjadi dan menyerupai gejala infeksi biasa.[3] Malaria yang tidak didiagnosis dan diterapi dengan tepat dapat menyebabkan komplikasi malaria serebral atau kematian.[3]

Wisatawan yang akan melakukan perjalanan ke daerah endemik harus mendapat edukasi yang baik. Pencegahan dapat dilakukan dengan perilaku, intervensi tanpa obat, atau dengan kemoprofilaksis.[3,4,14,15] *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) dan *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan *mefloquine*, *doxycycline* (ada sediaan generik) dan kombinasi *atovaquone* dan proguanil sebagai profilaksis obat antimalaria di daerah endemik dengan resisten *chloroquine*.[2-4,9] Beberapa negara masih menggunakan *chloroquine* sebagai profilaksis malaria pada tentara walaupun di area resisten *chloroquine*. Oleh karena itu, diperlukan obat sebagai alternatif *chloroquine*.[9]

Obat profilaksis malaria di daerah resisten *chloroquine* tergantung faktor yang berkaitan dengan wisatawan, meliputi lama perjalanan, usia, riwayat medis, intoleransi obat atau kondisi hamil. Di antara obat yang direkomendasikan, ada yang sudah mulai resisten, salah satunya *mefloquine,* meskipun masih terbatas pada beberapa wilayah di Asia Tenggara. *Atovaquone/proguanil* sangat baik digunakan sebagai profilaksis, namun untuk wisatawan yang lama di perjalanan, biaya harus dipertimbangkan.[3,14]

Doxycycline merupakan antibiotik yang bisa digunakan untuk profilaksis malaria yang efektif dan untuk sediaan generik biayanya lebih murah.[9] Obat ini merupakan profilaksis antimalaria pilihan kedua di area resisten terhadap *chloroquine*, memberikan perlindungan yang baik terhadap *P. falciparum,*[4,14,15] dikonsumsi satu kali sehari dan di Indonesia sediaan obat ini tidak sulit dicari. Tulisan ini bertujuan meninjau peranan *doxycycline* sebagai kemoprofilaksis malaria pada wisatawan:

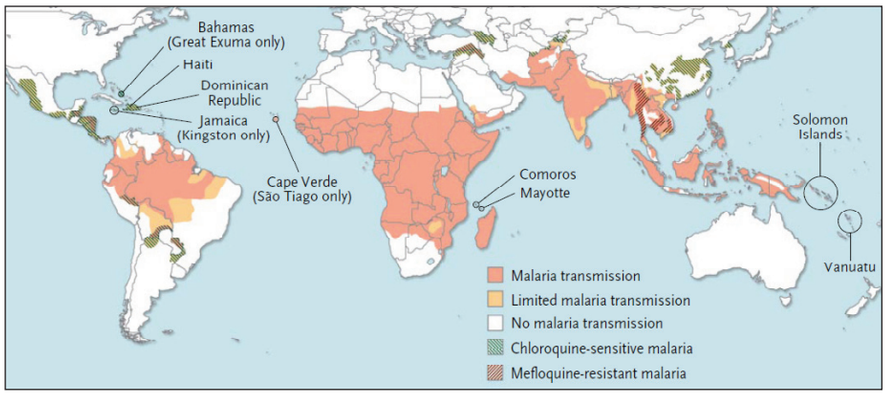
1. Bagaimana mekanisme kerja sebagai kemoprofilaksis malaria?
2. Apa keuntungan dan kerugian penggunaan *doxycycline* sebagai kemoprofilaksis malaria pada wisatawan?

METODOLOGI

Artikel yang digunakan dalam tinjauan ini terbitan tahun 2001 hingga 2012, didapatkan dari internet melalui *Google* dan *website The New England Journal of Medicine*. Pencarian dilakukan dengan memasukkan *keywords*: *malaria chemoprophylaxis, doxycycline, traveler malaria, doxycycline side effect*. Artikel yang terpilih terdiri dari penelitian observasi, laporan klinis, dan tinjauan artikel.

Doxycycline sebagai Obat Profilaksis Malaria pada Wisatawan

Wisatawan yang menderita malaria umumnya berasal dari daerah nonendemik yang tidak memiliki kekebalan terhadap malaria dan lebih berisiko menderita malaria berat.



Gambar. Area endemis malaria berdasarkan data WHO (*world health organization*) dan CDC *(centers for disease control)*[3]

Selain sebagai kemoprofilaksis, *doxycycline* juga telah digunakan sebagai kombinasi terapi malaria.[7] *Doxycycline* adalah obat semi-sintetis, lipofilik, merupakan turunan *tetracycline* yang poten.[9] *Doxycycline* diberikan sebagai obat pilihan kedua setelah *chloroquine* di daerah yang resisten *chloroquine*, juga apabila pasien tidak dapat menoleransi efek samping *chloroquine* atau ada kontraindikasi terhadap *chloroquine*.[4,7] Obat ini diminum satu kali sehari[3,4,9] memberikan perlindungan yang sangat baik terhadap *P. falciparum,* walaupun di daerah resisten multiobat.[4-6]

Kebanyakan obat golongan *tetracycline* penyerapannya tidak lengkap. *Doxycycline* sendiri hanya diserap 95%. Makin tinggi dosis, persentase obat yang tidak diserap juga makin tinggi.[6] *Doxycyline* adalah salah satu obat golongan *tetracycline* yang relatif aman. Obat ini tidak terakumulasi pada pasien gagal ginjal, sehingga aman digunakan. Jalur pengeluaran obat melalui feses.[5]

Studi observasi pada tahun 2010 di India menyatakan bahwa *doxycycline* memiliki efikasi 100% mengurangi kejadian malaria.[9] Sedangkan studi di Inggris menyatakan efikasi *doxycycline* 92-100%.[2] *Doxycycline* berguna sebagai profilaksis di area *P. falciparum* resisten *chloroquine* atau resisten multiobat. Manfaat lain *doxycycline* yaitu dapat mencegah leptospirosis, plak, *scrub typhus,* dan penyakit lain.[9] Observasi retrospektif di Inggris menggunakan data dari tahun 2001-2007 menunjukkan bahwa *doxycycline* memiliki tolerabilitas lebih baik dibandingkan *mefloquine*.[2]

Data sekunder di Indonesia menunjukkan bahwa *doxycycline* digunakan sebagai profilaksis malaria pada personel PBB, tentara Australia dan New Zealand di perbatasan Indonesia-Timor Leste. Selama 6 bulan penugasan, tidak ada tentara yang dilaporkan terjangkit malaria.[10] Hal ini menunjukkan *doxycycline* cukup efektif dan baik digunakan sebagai kemoprofilaksis malaria.

Administrasi dan Mekanisme Kerja *Doxycycline* sebagai Obat Profilaksis Malaria pada Wisatawan

Doxycycline tersedia dalam bentuk sediaan oral dengan dosis 20, 50, 75, dan 100 mg dan parenteral berupa serbuk 100 dan

Tabel 1. Pertimbangan memilih obat sebagai profilaksis malaria[13,14]

Obat	Alasan untuk Digunakan	Alasan untuk Tidak Digunakan
Atovaquone/proguanil	• Baik untuk wisatawan dengan keberangkatan mendadak karena diminum 1-2 hari sebelum keberangkatan • Beberapa orang lebih memilih minum obat per hari • Baik untuk perjalanan jangka pendek, karena minum obat setelah perjalanan hanya 7 hari • Toleransi baik, efek samping jarang • Terdapat sediaan untuk pediatri	• Tidak dapat digunakan untuk wanita hamil dan menyusui serta anak berat badan <5 kg • Tidak dapat digunakan untuk penderita dengan gangguan fungsi ginjal • Harga lebih mahal dibandingkan pilihan obat lain • Beberapa orang (termasuk anak-anak) tidak mau meminum obat per hari
Chloroquine	• Beberapa orang lebih memilih konsumsi obat per minggu • Baik untuk perjalanan jangka panjang karena diminum per minggu • Beberapa orang yang telah meminum *hydroxychloroquine* jangka panjang tidak perlu meminum obat tambahan • Dapat diminum ibu hamil	• Tidak dapat digunakan pada area resisten terhadap *chloroquine* dan *mefloquine* • Menimbulkan psoriasis • Beberapa orang tidak mau meminum obat per minggu • Untuk perjalanan jangka panjang, beberapa orang tidak mau meminum obat 4 minggu setelah perjalanan • Tidak dianjurkan untuk wisatawan dengan keberangkatan mendadak karena diminum 1-2 minggu sebelum keberangkatan
Doxycycline	• Beberapa orang lebih memilih minum obat per hari • Baik untuk wisatawan dengan keberangkatan mendadak karena diminum 1-2 hari sebelum keberangkatan • Antimalaria yang tidak mahal • Jika sudah konsumsi *doxycycline* jangka panjang untuk terapi *acne* tidak perlu menggunakan obat lain • *Doxycycline* juga dapat mencegah beberapa penyakit infeksi	• Tidak dapat digunakan untuk wanita hamil dan anak dibawah 8 tahun • Beberapa orang (termasuk anak-anak) tidak mau meminum obat per hari • Dihindari karena fotosensitivitas • Beberapa orang khawatir karena potensi keluhan gastrointestinal
Mefloquine	• Beberapa orang lebih memilih minum obat per minggu • Baik untuk perjalanan jangka panjang karena diminum per minggu • Dapat digunakan pada semua trimester kehamilan	• Tidak dapat digunakan pada area resisten terhadap *mefloquine* • Tidak dapat digunakan pada pasien dengan kondisi psikiatri • Tidak direkomendasikan pada kelainan konduksi jantung • Bukan pilihan tepat untuk wisatawan dengan keberangkatan mendadak karena diminum ≥2 minggu sebelum keberangkatan • Tidak dipilih untuk perjalanan jangka pendek karena diminum 4 minggu setelah perjalanan

200 mg yang dilarutkan untuk injeksi.[6,12] Farmakokinetik obat ini memiliki waktu paruh panjang, keamanan yang baik, potensi resistensi rendah, serta harga terjangkau.[10]

Doxycycline bekerja sebagai *schizontisidal* dalam darah.[2,6] Obat ini dapat melakukan penetrasi ke jaringan dengan baik, aktivitas obat ini melawan jaringan *schizon* primer.[5] Sebagai kemoprofilaksis diberikan sebelum paparan, selama perjalanan, dan sesudah terpapar.[5] Kemoprofilaksis yang efektif akan membunuh parasit dalam eritrosit sebelum jumlahnya bertambah dan dapat menyebabkan gejala klinis.[6]

Sebelum paparan, *doxycycline* diberikan 1-2 hari sebelum masuk daerah endemik malaria. Selanjutnya selama perjalanan, wisatawan diharapkan mengonsumsi *doxycycline* satu kali sehari.[4,9,14] Setelah kembali dari perjalanan, wisatawan harus melanjutkan konsumsi obat selama 4 minggu.[2,5,6] Dosis obat dewasa yaitu 100 mg per hari dan pada anak di atas usia 8 tahun diberikan 2-2,5 mg/kgBB/hari.[5,6] Berdasarkan rekomendasi *Centers of Diseases Control and Prevention*, di negara yang resisten terhadap *chloroquine,* termasuk Indonesia, obat yang digunakan sebagai kemoprofilaksis adalah *atovaquone/proguanil, doxycycline,* dan *mefloquine*.[13] Di beberapa daerah di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, telah dilaporkan resisten terhadap *mefloquine*,[3] sehingga obat yang dianjurkan sebagai kemoprofilaksis adalah *atovaquone/proguanil* dan *doxycycline*.[3, 14]

Keuntungan dan Kerugian *Doxycycline*

Rekomendasi pemilihan obat untuk mencegah malaria dibedakan sesuai dengan negara tujuan wisata. Tidak ada obat antimalaria yang 100% memberikan perlindungan, sehingga harus tetap dikombinasikan dengan proteksi diri seperti penggunaan anti-nyamuk dan pakaian yang melindungi tubuh.[13,14]

Dari beberapa studi diketahui bahwa *doxycycline* memiliki efektivitas cukup baik sebagai kemoprofilaksis malaria. Dosis *doxycycline* 100 mg yang dikonsumsi setiap hari dapat memudahkan wisatawan karena digunakan rutin. Beberapa orang lebih memilih untuk mengonsumsi obat setiap hari. Selain itu, obat ini baik untuk wisatawan yang melakukan kunjungan mendadak karena bisa diminum 1-2 hari sebelum mencapai area transmisi malaria.[13]

Doxycycline juga tersedia dalam bentuk generik, sehingga menawarkan biaya yang lebih rendah.[3,13] Obat ini juga efektif untuk daerah yang resisten multiobat.[4,9] Penggunaan obat ini sangat disarankan untuk daerah Asia Tenggara, karena beberapa wilayahnya sudah mulai resisten terhadap *mefloquine*.[3,14] Berdasarkan panduan tatalaksana malaria WHO, *doxycycline* juga digunakan sebagai kombinasi terapi malaria[7] dan dapat digunakan di seluruh area endemik.[14] Analisis *Cochrane Database* menyimpulkan *doxycyline* memiliki tolerabilitas yang sama dengan *atovaquone/proguanil* dan lebih baik jika dibanding *mefloquine*.[15]

Doxycycline sebaiknya tidak diberikan pada anak usia dibawah 8 tahun dan ibu hamil. Obat golongan *tetracycline* ini dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi fetus dan cairan amnion[5] serta deposisi pada kalsifikasi aktif gigi dan tulang.[11] Obat ini juga dikontraindikasikan pada individu yang hipersensitif terhadap *tetracycline*.[5] *Doxycycline* memiliki efek samping sangat rendah, namun masih bisa menimbulkan komplikasi.[5,11] Semua obat golongan *tetracycline* dapat mengakibatkan

iritasi gastrointestinal pada pemberian oral, sehingga *doxycycline* tidak disarankan pada orang dengan gangguan gastrointestinal.[5,14]

Berdasarkan observasi kasus di Turki pada tahun 2005, *doxycycline* mengakibatkan pewarnaan permanen pada gigi. Perubahan warna terjadi karena pembentukan *tetracycline-calcium orthophosphate complexes* yang tersimpan dalam enamel dan makin gelap jika terpapar cahaya. Pada observasi tersebut, 4 kasus berusia di atas 8 tahun pada tahun 2003 yang menggunakan *doxycycline* mengalami perubahan warna gigi, namun dapat dihilangkan dengan pembersihan abrasif dan sikat gigi secara teratur.[11,14]

Simpulan

Doxycycline digunakan pada kemoprofilaksis malaria sebagai *schizontisidal* dalam darah, yaitu mencegah infeksi *Plasmodium* pada eritrosit.[2,6] Pemberian obat sebagai kemoprofilaksis harus dimulai sebelum wisatawan melakukan perjalanan agar sudah terdapat dalam darah.[14] Obat diminum setiap hari untuk mempertahankan kandungan obat dalam darah dan tetap dilanjutkan hingga 4 minggu setelah kembali dari perjalanan.[2-4,10,13] Dosis sesudah paparan berfungsi mencegah infeksi *Plasmodium* yang masih berada pada fase tidak aktif dalam hati.[3] *Doxycycline* sebagai kemoprofilaksis efikasinya 92-100%.[2,4] Harga obat ini lebih rendah jika dibandingkan jenis kemoprofilaksis malaria lain serta digunakan untuk alternatif kemoprofilaksis malaria pada area resisten multiobat.[3,13,14] Namun, penggunaan *doxycycline* tidak disarankan pada ibu hamil dan anak di bawah usia 8 tahun karena dapat merusak pertumbuhan tulang janin dan perubahan warna gigi. Obat ini juga tidak dianjurkan pada penderita gangguan gastrointestinal.[5,11,13,14]

DAFTAR PUSTAKA

1. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. The New England Journal of Medicine 2002;347(7):505-15.
2. Zuckerman JN, Batty AJ, Jones ME. Effectiveness of malaria chemoprophylaxis against *Plasmodium falciparum* infection in UK travelers: Retrospective observational data. Elsevier Ltd. 2009;7:329-36.
3. Freedman DO. Malaria prevention in short-term travelers. The New England Journal of Medicine 2008;359(6):603-11.
4. Connor BA. Expert recommendation for antimalarial prophylaxis. The New York Center for Travel and Tropical Medicine 2001;8:57-64.
5. Shapiro AS, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections malaria. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. United State of America: Mc Graw Hill; 2006. p.1021-45.
6. Rosenthal PJ. Antiprotozoal drugs. Basic and clinical pharmacology. 11th ed. United State of America: Mc Graw Hill Lange; 2007. p. 899-921.
7. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria-second edition. 2010.
8. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. Jakarta: 2008.
9. Arora VK, Berad AS. Observational study of chemoprophylaxis with chloroquine and doxycycline on incidence of malaria in north-east sector of India. Web Med Central 2012;2-9.
10. Laksono RD. Profilaksis malaria di perbatasan Indonesia-Timor Leste. Jakarta: Cermin Dunia Kedokteran; 2011;38(7):503-7.
11. Ayasliogu A, Erkek E, Oba AA, Cebecioglus E. Doxycycline-induced staining of permanent adult dentition. Australian Dental Journal 2005;50(4):273-5.
12. Chamber HF, Deck DH. Tetracyclines, macrolides, clyndamycin, chloramphenicol, streptogramins, & oxazolidmones. Basic and clinical pharmacology. 11th ed. United State of America: Mc Graw Hill Lange; 2007. p. 795-806.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Choosing a drug to prevent malaria [Internet]. 2012 [cited 2014 November 26]. Available from: http://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html.
14. Arguin PM, Tan KR. Infectious diseases related to travel. CDC yellow book [Internet]. 2013. [cited 2014 November 27]. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria#3939.
15. Jacquerioz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travelers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, issue 4. doi: 10.1002/14651858.cd006491.