

# Kejadian Efek Samping Kinin pada Pasien Malaria di RSUD Bontang, Kalimantan Timur

## (Incidence of Side Effect Quinine in Malaria Patients in Bontang Public Hospital, East Kalimantan)

NITA RISTIAWATI\*

Politeknik Kesehatan Kemenkes Jakarta II, Jln. Ragunan no.29 C, Pasar Minggu, Jakarta.

Diterima 4 Juni 2014, Disetujui 11 Februari 2015

**Abstrak:** Kinin intravena injeksi direkomendasi pada pasien malaria berat sampai pasien mampu menggunakan formulasi oral. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memonitor efek samping yang timbul selama pemberian kinin pada penderita malaria di RSUD Bontang dan mengevaluasi keterkaitan penggunaan obat lain yang dapat meningkatkan kejadian efek samping kinin. Penelitian ini dilaksanakan dengan rancangan studi deskriptif, mengumpulkan data secara prospektif. Monitoring efek samping dilakukan berdasarkan data kualitatif, melalui pengamatan klinis sebelum dan setelah pasien menerima kinin. Kejadian efek samping dievaluasi berdasarkan Algoritme Naranjo untuk menentukan *possible* (nilai 1-4), *probable* (nilai 5-8) dan *definite* (nilai 9). Dari hasil penelitian ditemukan sebanyak 32 pasien (88,89 %) mengalami efek samping kinin, sedangkan 2 pasien (5,55 %) tidak sama sekali mengalami efek samping yang berarti. Sebanyak 7 pasien (19,44 %) yang menggunakan simetidin, 6 pasien diantaranya (16,67 %) mengalami lebih dari 2 efek samping. Kemungkinan adanya pengaruh simetidin pada *clearance* kinin sehingga kadar kinin dalam darah meningkat, yang mungkin meningkatkan risiko kejadian efek samping kinin.

**Kata kunci:** Kinin, malaria berat, efek samping, respon klinik, algoritme Naranjo, simetidin.

**Abstract:** Quinine intravenous for severe malaria and complications, is recommended until the patient is able to use the oral formulation. The purpose of this study was to monitor the side effects that arise during the administration of quinine in malaria patients in Bontang Public Hospital and evaluate the use of other drugs that may increase the incidence of quinine side effects. This study was conducted by using descriptive study design. Monitoring of side effects is based on qualitative data, through clinical observation before and after the patients received the drug. The events of side effects were evaluated from the data collected by using Naranjo algorithm to determine possible (score 1-4), probable (score 5-8) and certainty (definite) (score 9). From the study, it is found that 32 patients (88.89 %) experienced quinine side effects, 2 patients (5.55 %) did not experience significant side effects. 7 patients (19.44 %) were using cimetidine, 6 patients (16.67 %) had more than 2 side effects. Possible influence of cimetidine on the clearance of quinine that cause the increase of quinine levels in the blood may increase the risk of the events of quinine side effects.

**Keywords:** Quinine, severe malaria, side effects, clinical response, Naranjo algorithm, cimetidine.

\* Penulis korespondensi, Hp. 081347617700/ 0811582102  
e-mail:nitaristiawati@gmail.com

## PENDAHULUAN

MALARIA merupakan salah satu penyakit yang menjadi ancaman masyarakat di daerah tropis dan sub tropis. Di seluruh dunia setiap tahunnya ditemukan 300 juta kasus malaria yang mengakibatkan 2 sampai 4 juta orang meninggal dunia<sup>(1,2,3)</sup>. Indonesia merupakan daerah endemis malaria. Hampir separuh penduduk Indonesia sebanyak lebih dari 90 juta orang tinggal di daerah endemik malaria.

Sebagian besar kasus malaria yang masuk rumah sakit dianggap sebagai kasus malaria berat. Kinin merupakan obat pilihan untuk kasus malaria yang resisten terhadap klorokuin. Kinin sebelumnya telah lama digunakan (selama lebih dari 350 tahun) untuk mengobati malaria. Namun, sejak ditemukan klorokuin yang lebih murah dengan risiko efek samping yang lebih rendah, penggunaan kinin untuk pengobatan malaria mulai ditinggalkan karena alasan efek sampingnya (mual, muntah, nyeri kepala, tremor, tinitus, penurunan pendengaran, disforia dan hipoglikemia). Pada jantung, kinin dapat menyebabkan gangguan irama jantung yang sangat berbahaya dan aritmia ventrikular<sup>(4)</sup>.

Kinin mulai digunakan kembali ketika mulai ditemukan banyak kasus yang resisten terhadap klorokuin. Pada malaria falsiparum berat dengan komplikasi, kinin injeksi intravena dapat diindikasikan sampai pasien dapat menggunakan obat oral untuk melengkapi pengobatan selama 7 hari. Mengingat penggunaan kinin yang cukup luas dan karena alasan efek samping yang sering terjadi, dalam penggunaan kinin disarankan untuk dilakukan pemantauan dalam penggunaannya<sup>(5,6)</sup>.

*American Society of Health-System Pharmacist (ASHP)*<sup>(7)</sup> mendefinisikan *Adverse Drug Reaction (ADR)* sebagai efek tidak diduga atau yang tidak diinginkan yang membutuhkan penghentian suatu obat, modifikasi dosis, memperpanjang perawatan, atau pemberian penanganan suportif. Definisi ini mencakup dosis berlebih obat dan interaksi obat. Efek samping didefinisikan oleh ASHP sebagai suatu reaksi yang telah diprediksi dan sedikit berpengaruh atau tak berpengaruh pada penatalaksanaan pasien. Beberapa pendekatan mengklasifikasikan ADR atas reaksi tipe A yang merupakan akibat dari aktivitas farmakologi primer ataupun sekunder dari obat dan biasanya tergantung pada dosis, sedangkan reaksi tipe B merupakan reaksi alergi, idiosinkratik, imunologi, karsinogenik, teratogenik dan biasanya tidak tergantung dosis maupun rute dan cara pemberian<sup>(8)</sup>.

Untuk membedakan suatu kondisi klinis terkait obat atau tidak, tidaklah mudah, karena semua efek

obat merupakan hasil yang kompleks dari interaksi obat, pasien dan penyakit<sup>(9)</sup>. Algoritme Naranjo adalah satu sarana untuk menentukan kemungkinan dari suatu obat menyebabkan suatu reaksi yang tak diinginkan. Probabilitas didasarkan pada suatu skor *definite, probable, possible* atau **doubtful**. Kelebihan algoritme Naranjo meliputi penggunaannya yang luas dan kemudahannya<sup>(10,11)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Populasi target penelitian ini adalah pasien malaria yang mendapatkan terapi kinin injeksi. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien malaria di bangsal rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Bontang, Kalimantan Timur, yang mendapatkan terapi kinin injeksi sejak 1 September 2007-31 Januari 2008. Pasien malaria yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah pasien dewasa berumur di atas 15 tahun yang didiagnosis malaria secara mikroskopis, mendapatkan sediaan kinin injeksi serta setuju ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan setelah diberikan penjelasan. Pasien yang tidak dikutsertakan dalam penelitian adalah pasien yang kontra indikasi terhadap kinin.

**METODE.** Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap RSUD terhitung selama periode 1 September 2007-31 Januari 2008. Penelitian ini dilaksanakan dengan rancangan studi deskriptif, mengumpulkan data secara prospektif pada penderita malaria yang masuk RSUD Bontang selama periode 1 September 2007-31 Januari 2008.

**Pemilihan Subyek Penelitian.** Kriteria subyek penelitian yang dipilih adalah yang memenuhi kriteria inklusi seperti yang telah disebutkan. Dari 40 subyek penelitian yang ada, 4 pasien tidak memenuhi kriteria, yaitu 2 pasien pemeriksaan parasitologis dinyatakan negatif dan 2 pasien menolak untuk ikut dalam penelitian.

**Penyusunan Data Base.** Pada tahap ini dilakukan penyusunan *data base* dari tiap pasien yang mendapat kinin injeksi ke dalam form yang telah tersedia, meliputi 1) identitas pasien, 2) penggolongan umur, 3) hamil/tidak hamil, 4) gejala klinis, 5) pemeriksaan parasitologi malaria (falsiparum/vivax/ovale/malariae), 6) terapi, 7) dosis, 8) lama pemberian kinin injeksi yang diberikan selama perawatan, 9) pemeriksaan sediaan darah tepi/hitung jumlah parasitemia.

**Pemantauan Efek Samping Kinin.** Pemantauan timbulnya efek samping selama terapi kinin injeksi berdasarkan data kualitatif /respon klinik, melalui pengamatan klinis sebelum dan setelah pasien menerima obat dan wawancara dengan pasien. Data

efek samping yang diperoleh dipastikan lagi dengan berdiskusi dengan dokter yang merawat dan perawat.

**Pemantauan Efek Obat Lain.** Pada tahap ini dilakukan pemantauan kemungkinan interaksi antara obat-obat yang diberikan dengan kinin melalui telusur pustaka dan pengamatan klinis.

**Pengolahan Data.** Tahap ini dilakukan dengan cara mengklasifikasikan dan membuat tabulasi sebagai berikut: 1) data pasien berdasarkan umur dan jenis kelamin, 2) evaluasi kejadian efek samping berdasarkan algoritme Naranjo untuk menentukan *possible* (nilai 1-4), *probable* (nilai 5-8) dan *definite* (nilai 9), 4) data dosis dan lama pemberian kinin, 5) data kriteria malaria berat .

**Analisis Data.** Data yang telah dikelompokkan atau ditabulasi meliputi: 1) data karakteristik umum pasien (usia, jenis kelamin, hamil/tidak) dianalisis mengenai jumlah, persentase dan rerata, 2) data hasil pengkajian efek samping dibuat presentasi dan rerata, 3) dilakukan analisis secara kuantitatif berupa deskriptif evaluatif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Sosiodemografi.** Penelitian dilakukan mulai 1 September 2007-31 Januari 2008. Penelitian dilakukan secara prospektif dengan jumlah sampel 36 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik pasien pada Tabel 1 berdasarkan jenis kelamin, didapatkan laki-laki (67%) lebih banyak daripada perempuan (33 %). Dari hasil wawancara diperoleh data bahwa sebagian besar pasien laki-laki mempunyai riwayat bekerja di daerah yang rawan malaria, seperti perkebunan dan hutan. Berdasarkan usia, sebagian besar pasien berusia 15-60 tahun atau dewasa muda (97,22 %) dan hanya 1 pasien yang berusia diatas 60

**Tabel 1. Karakteristik penderita malaria yang mendapat terapi kinin di Instalasi Rawat Inap RSUD Bontang.**

| Karakteristik pasien | Uraian                       | Jumlah pasien | Persentase (n=36) |
|----------------------|------------------------------|---------------|-------------------|
| Usia                 | Dewasa muda (15-60 tahun)    | 35            | 97,22             |
|                      | Dewasa tua (Diatas 60 tahun) | 1             | 2,78              |
| Riwayat alergi obat  | Ada                          | 0             | 0                 |
|                      | Tidak ada                    | 36            | 100               |
| Lain-lain            | Hamil                        | 2             | 5,56              |
|                      | Tidak Hamil                  | 34            | 94,44             |

tahun atau dewasa tua (2,78 %). Pasien ini akhirnya meninggal karena telah mengalami komplikasi kegagalan multiorgan. Dari riwayat alergi obat, semua pasien menyatakan tidak mempunyai riwayat alergi, walaupun ternyata ada 1 pasien yang setelah pemberian kinin injeksi mengalami intoleransi kinin antara lain gatal-gatal, tuli, tinitus dan nyeri perut. Dari seluruh penderita, hanya 2 penderita (5,56 %) yang dinyatakan dinyatakan positif hamil setelah mendapat terapi kinin 2 hari yang kemudian diganti klorokuin yang menurut dokter lebih aman untuk pasien hamil muda. Sedangkan 1 pasien sempat mendapat terapi klorokuin, tetapi tidak ada perbaikan secara klinis, akhirnya mendapat terapi kinin.

**Keluhan Pasien.** Pasien yang datang mempunyai beberapa keluhan dan gejala dalam pemeriksaan awal. Dari 36 pasien yang diteliti dijumpai keluhan sewaktu datang ke rumah sakit sebagian besar adalah panas (88,89%). Keluhan lain adalah menggigil (64%), mual muntah (72%), nyeri perut (36%), *jaundice* (8%), sakit kepala (33%), diare (8%), buang air kecil berwarna merah (3%), buang air besar dengan darah (3%), dan lemas (3%) seperti terlihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Keluhan pasien yang mendapat terapi kinin.**

| Keluhan pasien       | Persentase | Jumlah |
|----------------------|------------|--------|
| Panas                | 89%        | 32     |
| Menggigil            | 64%        | 23     |
| Mual Muntah          | 72%        | 26     |
| Nyeri perut/ulu hati | 36%        | 13     |
| <i>Jaundice</i>      | 8%         | 3      |
| Sakit kepala         | 33%        | 12     |
| Diare                | 8%         | 3      |
| BAK Merah            | 3%         | 1      |
| BAB darah            | 3%         | 1      |
| Lemas                | 3%         | 1      |

**Jenis Malaria.** Diagnosis malaria ditegakkan dengan memeriksa ada/ tidaknya Plasmodium pada sampel darah. Pada eritrosit penderita yang terinfeksi oleh Plasmodium, sitoplasma yang mengandung parasit mengalami proses presipitasi, yang menyebabkan perbedaan morfologi dalam berbagai fase dalam darah seperti terlihat pada Tabel 3 dan Gambar 1. Berdasarkan Tabel 4, dari 36 penderita malaria yang diteliti, hanya 1 pasien yang menderita malaria *vivax* (2,78%), sedangkan 35 pasien lain menderita malaria tropika (97,22%).

**Penyakit Penyerta.** Dari pasien yang didiagnosis malaria, ternyata 9 pasien (2%) ternyata juga menderita

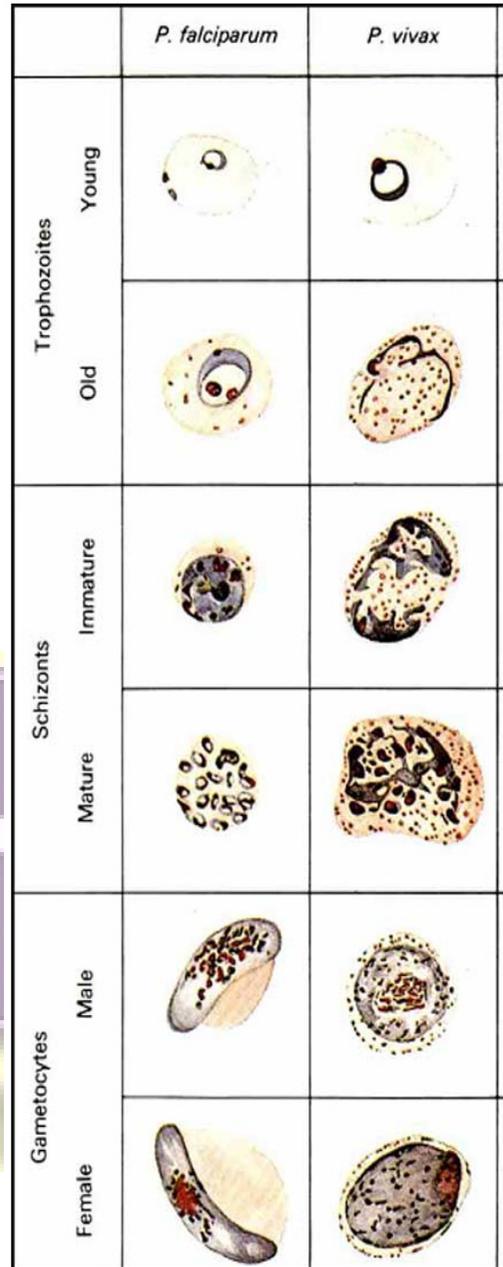
**Tabel 3. Perbedaan sifat *P. vivax* dan *P. falciparum* pada stadium eritrosit.**

| Fase                       | <i>P. vivax</i>   | <i>P. falciparum</i>  |
|----------------------------|---|---|
| Skizogoni                  | 48 jam  | 48 jam/kurang   |
| Bentuk dalam darah tepi    | Trop, skizon dan gametosit  | Hanya <i>ring</i> & gametosit trop yang tumbuh  |
| Tropozoit muda             | Ukuran 2,5 <sup>µ</sup>   | Ukuran 1,5 <sup>µ</sup>   |
| Bentuk cincin              | Sitoplasma di depan inti tebal  | Sitoplasma halus dan sama tebal sering dengan 2 inti, <i>accolé</i> infeksi multipel                    |
| Tropozoit tumbuh           | Iregular, dengan vakuola amoeboid aktif   | Bentuk kompak, pigmen menjadi satu masa pada stadium dini   |
| Skizon matang              | Ukuran 9-10 <sup>µ</sup><br>teratur, hampir memenuhi sel darah merah yang membesar                          | Ukuran 4,5-5 <sup>µ</sup><br>mengisi 2/3 sel darah merah yang tidak membesar                            |
| Merozoit                   | 12-24, mengelompok, <i>irregular</i> seperti anggur   | 18-24/lebih, tak mengelompok teratur seperti anggur   |
| Hemozoin                   | Coklat kekuningan, titik-titik halus  | Coklat tua atau agak hitam, satu atau dua titik besar   |
| Sel darah merah terinfeksi | Membesar, pucat, ada titik Schuffner  | Ukuran tak berubah, sel darah merah keriput, warna keunguan, titik Maurer                               |
| Gametosit                  | Bulat atau globuler, jauh lebih besar dari sel darah merah, sel <i>host</i> membesar dengan titik Schuffner | Bentuk <i>crescent</i> , lebih besar dari pada sel darah merah. Sel <i>host</i> hampir tak bisa dikenal |

**Tabel 4. Jenis malaria pada pasien yang mendapat terapi kinin di Instalasi Rawat Inap RSUD Bontang.**

| Jenis malaria      | Jumlah pasien | Persentase (N=36) |
|--------------------|---------------|-------------------|
| Malaria palcipurum | 35            | 97,22%            |
| Malaria vivax      | 1             | 2,78%             |

penyakit lain yang tidak berkaitan dengan malaria dan 27 pasien hanya menderita malaria (75%). Ada 2 pasien menderita TBC, tetapi belum diterapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) selama dalam perawatan, seorang pasien telah menderita sirosis akibat hepatitis B kronis dan 1 pasien menderita gondongan/parotitis/

**Gambar 1. Morfologi fase-fase eritrositik *P. falciparum* dan *P. vivax*.**

*mumps*, sehingga setelah beberapa hari diterapi, suhu tubuh masih tetap tinggi. Seorang pasien masuk karena *Cardiac Heart Failure* (CHF) yang diderita ternyata juga positif malaria. Karena pasien ini mendapat kinin injeksi, dilakukan pemantauan EKG. Pasien dinyatakan tidak mengalami efek samping kinin yang berhubungan dengan CHF yang diderita. Seorang pasien hamil menderita diare akut. Penyakit penyerta lain adalah *typhoid*, Infeksi Saluran Kencing (ISK) dan hipertensi (Tabel 5).

**Efek Samping Kinin.** Terjadinya efek samping obat didapat dari deskripsi reaksi pasien berupa keluhan-keluhan pasien setelah menerima kinin.,selain itu juga dipertimbangkan faktor-faktor lain yang

**Tabel 5. Penyakit penyerta pasien malaria yang mendapat terapi kinin di Instalasi Rawat Inap RSUD Bontang.**

| No. pasien | Penyakit penyerta       | Jumlah pasien | Persentase (N=36) |
|------------|-------------------------|---------------|-------------------|
| 1 dan 6    | TBC                     | 2             | 5,55              |
| 2          | Sirosis                 | 1             | 2,78              |
| 3          | <i>Mumps</i> /parotitis | 1             | 2,78              |
| 10         | CHF                     | 1             | 2,78              |
| 9          | GEA                     | 1             | 2,78              |
| 25         | <i>Typhoid</i>          | 1             | 2,78              |
| 25         | ISK                     | 1             | 2,78              |
| 26         | Hipertensi              | 1             | 2,78              |
| Jumlah     |                         | 9             | 25                |

dapat juga menjadi penyebab atau memperberat efek samping kinin. Penyakit malaria juga dapat menimbulkan beberapa gejala yang sama dengan efek samping kinin seperti mual, muntah, pusing, sakit perut, diare dan hipoglikemi<sup>(19)</sup>. Dari 36 penderita yang diteliti, 32 pasien (88,89%) mengalami efek samping kinin sedang 2 pasien (5,55%) tidak mengalami efek samping yang berarti dan 2 pasien dalam keadaan koma sehingga tidak dapat diwawancarai. Kedua pasien ini akhirnya meninggal. Efek samping yang dialami bisa lebih dari satu efek samping yang berarti seperti telinga berdenging (58%), tuli (55%), sakit kepala (14%), vertigo (17%), mual muntah (5%), penglihatan kabur (19%), nyeri perut (47%), gatal (3%), sesak (8%), buang air kecil merah (39%) dan diare (9%) (Tabel 6). Efek samping hipoglikemi tidak muncul, karena kemungkinan pasien-pasien yang diteliti menerima dekstrosa 40% bersamaan dengan pemberian kinin *drip*.

**Tabel 6. Kejadian efek samping kinin.**

| Efek samping       | Jumlah pasien | Angka kejadian (%) |
|--------------------|---------------|--------------------|
| Telinga berdenging | 21            | 58,33              |
| Tuli               | 20            | 55,55              |
| Sakit Kepala       | 5             | 13,89              |
| Vertigo            | 6             | 16,67              |
| Mual muntah        | 2             | 5,55               |
| Penglihatan kabur  | 7             | 19,44              |
| Nyeri perut        | 17            | 47,22              |
| Gatal              | 1             | 2,78               |
| Sesak              | 3             | 8,33               |
| BAK merah          | 14            | 38,89              |
| Diare              | 3             | 8,33               |

Efek samping obat sering tersamar sebagai suatu penyakit. Semua efek obat merupakan hasil yang kompleks dari interaksi obat, pasien dan penyakit<sup>9)</sup>. Penggunaan algoritme Naranjo dalam memperkirakan efek samping obat dipertimbangkan karena lebih diakui secara luas penggunaannya, hasilnya dapat teruji dan cepat<sup>(11)</sup>. Tabel 7 menunjukkan hasil algoritme Naranjo dalam memperkirakan probabilitas efek samping kinin pada penderita malaria di RSUD Bontang. Nilai 5-8 menunjukkan efek samping *probable*, sedangkan nilai 2-4 menunjukkan efek samping *possible*. Efek samping yang bersifat *probable* adalah telinga berdenging, ketulian dan diare. Rata-rata pasien merasakan efek tersebut setelah menggunakan kinin dan akan hilang setelah beberapa hari penggunaan atau setelah kinin dihentikan.

**Tabel 7. Derajat efek samping kinin pada pasien malaria yang mendapat terapi kinin di Instalasi Rawat Inap RSUD Bontang berdasarkan algoritme Naranjo.**

| No. | Efek               | <i>Probable</i> | <i>Possible</i> | %     |
|-----|--------------------|-----------------|-----------------|-------|
| 1   | Telinga berdenging |                 | √               | 58,33 |
| 2   | Tuli               |                 | √               | 52,78 |
| 3   | Sakit Kepala       | √               |                 | 13,89 |
| 4   | Vertigo            | √               |                 | 16,67 |
| 5   | Mual muntah        | √               |                 | 5,56  |
| 6   | Penglihatan kabur  | √               |                 | 19,47 |
| 7   | Nyeri perut        | √               |                 | 47,22 |
| 8   | Gatal              | √               |                 | 2,78  |
| 9   | Sesak              | √               |                 | 8,33  |
| 10  | BAK merah          | √               |                 | 38,89 |
| 11  | Diare              |                 | √               | 8,33  |

Satu orang pasien mengalami hampir sebagian besar efek samping kinin dan dinyatakan intoleransi kinin, sehingga kinin dihentikan setelah 2 hari penggunaan. Manifestasi efek samping kinin pada pasien ini meliputi tinitus, tuli, vertigo, mata kabur, nyeri perut, buang air kecil merah dan gatal. Sedangkan efek samping yang bersifat *possible* adalah sakit kepala, vertigo, mual muntah, penglihatan kabur, nyeri perut, gatal, sesak, buang air kecil merah dan diare.

Kinin, seperti obat-obat ototoksik lain dapat menyebabkan penyusutan pendengaran tonus tinggi selama penanganan malaria, tetapi pasien-pasien mungkin dapat lebih tenang karena efek itu adalah *reversible*/ dapat balik<sup>(12)</sup>. Alterasi-Alterasi vaskular, terutama vasokonstriksi pada *stria vascularis*, *suprastrial ligament* dan membran basilar atau suatu

efek farmakologis langsung pada sel rambut mungkin dapat menjadi alasan yang relevan. Mekanisme dari perusakan pendengaran mungkin Sama dengan salisilat. Secara analogi, kinin juga dapat menginduksi perubahan-perubahan *reversible* dan cepat pada elektoretinogram yang mana menghasilkan suatu efek langsung pada fungsi sel retina.

Pada malaria, konsentrasi plasma dari kinin dinaikkan sebanding dengan beratnya penyakit akibat kontraksi volume distribusi dan pengurangan pada klirens sistemik<sup>(11,12)</sup>. Adanya peningkatan ikatan protein plasma dari kinin pada malaria<sup>(15)</sup> terutama akibat meningkatnya ikatan protein fase akut yang berhubungan dengan beratnya penyakit dan ini dapat menjelaskan mengapa toksisitas kinin yang serius tidak lazim terjadi<sup>(13,14)</sup>.

Penelitian Bunnag *et al.*<sup>(16)</sup> tidak menemukan efek samping sebanyak yang dijumpai pada penelitian ini. Pada penelitian tersebut hanya ditemukan efek samping berupa mual, muntah, gangguan keseimbangan, kehilangan nafsu makan dan telinga berdenging. Hal ini mungkin karena sensitivitas antara orang Indonesia berbeda dengan orang Thailand yang menjadi sampel dari penelitian Bunnag dan efek samping inipun terjadi hanya bersifat sementara dan menghilang setelah obat dihentikan.

Menurut Parola *et al.*<sup>(17)</sup>, walaupun kinin masih efektif pada kebanyakan pasien, diperlukan penggunaan tiga kali sehari dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak menyenangkan (mual, muntah, nyeri kepala, tremor, tinitus, penurunan fungsi pendengaran, disforia dan hipoglikemia). Pemberian kinin selama 7 hari dan efek-efek samping yang timbul dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dengan penanganan kinin. Namun demikian, pengurangan lama pengobatan dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya *rekrudence*.

Dalam menangani kemungkinan risiko efek samping obat, diperlukan peran apoteker antara lain dengan memberikan konseling pasien yang berkaitan dengan efek samping sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien, melakukan identifikasi dan dokumentasi pada rekam medis pasien (terutama pasien yang berisiko-tinggi), pemantauan konsentrasi obat dalam serum untuk memastikan rentang terapeutik yang dapat diterima dan menyesuaikan dosis-dosis pada pasien terutama pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati<sup>(7)</sup>.

Dalam penelitian ini, peneliti telah melakukan konseling, pemantauan dan pencatatan yang berkaitan dengan efek samping kinin. Pemantauan dilakukan untuk melihat kemungkinan dari keparahan akibat efek samping dari kinin yang mungkin memerlukan penghentian obat jika obat alternatif tersedia (seorang

pasien mengalami intoleransi kinin, kinin dihentikan dan diganti dengan golongan *arthemeter* injeksi). Pada beberapa pasien, efek samping hilang setelah beberapa hari pemberian kinin. Pada penelitian ini, pemberian tambahan obat untuk menangani efek samping kinin tidak diperlukan karena efek samping yang timbul tidak terlalu parah dan umumnya hilang atau berkurang setelah beberapa hari pemberian kinin atau setelah kinin dihentikan.

**Interaksi Obat yang Mempengaruhi Efek Samping Kinin.** Kajian-kajian pada tikus telah memperlihatkan bahwa kinin secara primer dimetabolisasi oleh hati. Pada manusia kira-kira 20% dari dosis oral diekskresikan pada urin dalam bentuk tetap<sup>(18)</sup>. Karena kinin sebagian besar dimetabolisasi oleh biotransformasi oksidatif mikrosomal hepatic, interaksi yang penting secara klinis antara simetidin dan kinin bisa terjadi. Sompon *et al.*<sup>(19)</sup>, meneliti posibilitas interaksi ini dengan membandingkan efek dari simetidin dan ranitidin secara farmakokinetika dengan kinin dosis tunggal pada relawan-relawan normal. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa simetidin dapat menyebabkan terjadinya suatu reduksi signifikan pada klirens oral dari kinin. Ranitidin tidak mempunyai efek bermakna pada klirens atau umur-paruh dari kinin. Interaksi yang kelihatan antara kinin dan simetidin mungkin mempunyai implikasi-implikasi terapeutik berupa peningkatan kejadian efek samping. Pemantauan khusus perlu dilakukan pada pasien-pasien yang menggunakan obat-obat ini. Untuk menghindari efek yang merugikan yang disebabkan interaksi obat, pemakaian ranitidin mungkin dapat menjadi pilihan pada pasien-pasien yang memerlukan suatu antagonis reseptor H<sub>2</sub> bersama-sama dengan kinin.

Menurut Tatro<sup>(20,21)</sup> interaksi simetidin dan kinin memiliki kemaknaan klinis berperingkat 5, mula kerja interaksi *delayed* (efek tidak akan terjadi sampai beberapa hari), tingkat keparahan interaksinya minor (efek ringan atau tidak bermakna) dan laporan terjadinya *possible* (interaksi dapat terjadi tapi data terbatas), dimana peringkat 5 menunjukkan interaksi antara kedua obat ini kemaknaan klinisnya kurang. Efek simetidin berupa penurunan klirens oral kinin dan meningkatkan waktu paruh eliminasi kinin. Mekanisme interaksi yang terjadi adalah simetidin mengurangi metabolisme kinin dengan menginhibisi sistem enzim mikrosomal oksidasi hepatic. Perlu dilakukan pemantauan efek samping atau toksisitas kinin jika obat ini diberikan bersamaan<sup>(20,21)</sup>. Pada penelitian ini, sebanyak 7 pasien (19,44 %) menerima simetidin, 6 pasien diantaranya (16,67 %) mengalami lebih dari 2 efek samping. Simetidin mungkin dapat meningkatkan risiko kejadian efek samping kinin.

## SIMPULAN

Dari pengamatan kejadian efek samping kinin, sebanyak 32 pasien (88,89%) mengalami efek samping kinin sedang 2 pasien (5,55%) tidak sama sekali mengalami efek samping yang berarti. Efek samping yang dialami lebih dari satu efek samping yang berarti seperti telinga berdenging (58%), tuli (55%), sakit kepala (14%), vertigo (17%), mual muntah (5%), penglihatan kabur (19%), nyeri perut (47%), gatal (3%), sesak (8%), buang air kecil merah (39%) dan diare (9%). Pada penelitian ini, sebanyak 7 pasien (19,44 %) menerima simetidin dimana 6 pasien (16,67%) mengalami lebih dari 2 efek samping. Kemungkinan adanya pengaruh simetidin pada pengurangan klirens kinin sehingga kadar kinin dalam darah meningkat yang mungkin meningkatkan risiko kejadian efek samping kinin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sungkar S, Pribadi W. Malaria. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1994. 67-87.
2. Harijanto IRS. Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Jakarta: EGC; 2000. 119-275.
3. Tjitra E. Obat antimalaria. Dalam: Hariyanto PN. Malaria epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis & penanganan. Ed. 1. Jakarta: EGC; 2000. 194-223.
4. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2006.
5. Okitolonda W, Delacoelette C, Malengrean M, Henquin C. High incidence of hypoglycaemia in African patients treated with intravenous quinine for severe malaria. Br Med J. 1987. 19: 716-18.
6. WHO. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drug report for global monitoring. 1996-2004. Geneva: WHO; 2005.
7. American Society of Health-System Pharmacist. ASHP Guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health-Syst Pharm. 1995. 52: 417-9.
8. Bates DW. Clinical pharmacology basic principles in therapeutics. 4<sup>th</sup> Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000. 24-5.
9. Edwards IR. Drug benefits and risks international text book of clinical pharmacology. New York: John Wiley & Sons.Ltd; 2001.135-274.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981.30: 239-245.
11. Oberg KC. Adverse drug reactions. Am J Pharm Educ. 1999.63:199-204.
12. Roche RJ, Silamut K, Pukriitayakamee S, Looreesuwan S, Molunto P, Boonamrung S, White NJ. Quinine induces reversible high-tone hearing loss. Br J Clin Pharmacol. 1990.29:780-2.
13. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA, Warrell MJ, Bunnag D, Harinasuta T. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. Am J Med. 1982. 73:564-71.
14. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine loading dose in cerebral malaria. Am J Trop Med Hyg.1983.32:1-5.
15. Silamut K, White NJ, Warrell DA, Looareesuwan S. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. Am J Trop Hyg. 1985.34: 681-6.
16. Bunnag D, Karbwang J, Na Bangchang K, Thanabul A, Chittamas S, Harinasuta T. Quinine-tetracycline for multidrug resistant falciparum malaria in South East Asian. J Trop Med Public Health. 1996. 27:15-8.
17. Parola P, Ranguie S, Badiaga S, Niang M, Blin O, Charbit J, Delmont J, Brouquel P. Controlled trial of 3-day quinine clindamycin treatment versus 7-day quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. Antimicrob Agents Chemother. 2001(45): 923-35.
18. Bruce-Chwatt LJ. Essential malariology. Geneva: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 1981. 174-203.
19. Sompon W, Sunbhanichi M, Pongmarutail M, Patamasucon P. Effects of cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics of quinine. Br J Clin Pharmacol. 1986. (22): 346-50.
20. Tatro DS. Drug interaction facts. 5<sup>th</sup> Ed. St. Louis: Facts and Comparison; 2001.
21. Stockley IH. Stockley's drug interactions. Nottingham: University of Nottingham Medical School; 2002.765-6.