

ARTIKEL

EFIKASI DAN KEAMANAN DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN (DHP) PADA PENDERITA MALARIA FALSIPARUM TANPA KOMPLIKASI DI KALIMANTAN DAN SULAWESI

Hadjar Siswantoro,* Armedy Rony Hasugian,*
Rossa Avrina,* Yenni Risnati,* Emiliana Tjitra*

THE EFFICACY AND SAFETY OF DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN (DHP) IN FALCIPARUM MALARIA PATIENTS WITHOUT COMPLICATIONS IN KALIMANTAN AND SULAWESI

Abstract

Since 2008, Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHP) has been used as the first-line drug for treatment of falciparum malaria in Papua, which gradually will also be used in other endemic areas. The objective of the study was to determine the safety and efficacy of DHP. Patients with uncomplicated malaria due to Plasmodium falciparum were enrolled and treated with supervised DHP (arterakin ®, no. batch 010 909) daily dose for three days. Patients were followed for 42 days. Patients during follow up did physical examination and checked for microscopic parasites, measurement of hemoglobin levels (day 0, 14, 28 and 42), making the blood spot PCR (day 0 and day relapse), pregnancy test for women of childbearing age (Day 0 and 28). 119 patients were enrolled in the study. Therapeutic efficacy of DHP by day 42 in ITT and PP population were 98.3% (95% CI: 94.1-99.5%) and 100% (95% CI: 96.9-100%). The means of parasite clearance and fever clearance were 1.0 day and 1.6 days, and clinical symptoms was reduced by over 50% by day-7 follow up. All patients with gametocytes on day 0, generally were cleared on day 28 . There were an increasing number of patients with recovery hemoglobin at day 14, 28 and 42: 61%, 78% and 84%. Adverse events were mild, ie cough (31%) and abdominal pain (10%). Dihydroartemisinin-piperaquine was safe and effective for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria.

Key words: malaria, dihydroartemisinin-piperaquine, *Plasmodium falciparum*, Indonesia.

Abstrak

Sejak 2008, program telah menggunakan dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) sebagai pilihan pertama pengobatan malaria falsiparum di Papua, yang secara bertahap juga akan digunakan di wilayah endemis lainnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai keamanan dan efikasi obat DHP. Pasien malaria falsiparum tanpa komplikasi diikutkan dalam studi dan diobati DHP (arterakin ®, no. batch 010 909) dengan pengawasan minum obat dosis satu kali sehari selama tiga hari. Selanjutnya pasien dipantau selama 42 hari. Pasien selama kunjungan ulang dilakukan pemeriksaan fisik dan cek parasit mikroskopis, diukur kadar hemoglobin (hari 0, 14, 28 dan 42), dibuat spot darah PCR (hari 0 dan hari kambuh), tes kehamilan pada wanita usia subur. Sebanyak 119 pasien direkrut pada penelitian ini. Efikasi terapeutik obat DHP pada hari ke 42 per populasi ITT dan PP adalah 98.3% (95% CI: 94.1-99.5%) dan 100% (95% CI: 96.8-100%). Rerata bebas parasit dan bebas demam adalah 1.0 hari dan 1.6 hari, dan gejala klinis berkurang hingga di atas 50% pada hari ke-7 kunjungan ulang. Pasien dengan karier gametosit pada saat rekrutmen,

umumnya pada hari ke-28 sudah bebas gametosit. Terdapat peningkatan jumlah pasien dengan perbaikan hemoglobin pada hari ke 14, 28 dan 42: 61%, 78% dan 84%. Kejadian sampingan adalah ringan, yaitu batuk (31%) dan sakit perut (10%). Dihidroartemisinin-piperakuin adalah aman dan efektif pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi.

Kata kunci: malaria, dihidroartemisinin-piperakuin, *Plasmodium falciparum*, Indonesia.

Submit: 5 Juli 2011, Review 1: 6 Juli 2011, Review 2: 6 Juli 2011, Eligible article: 9 September 2011

Pendahuluan

Malaria falsiparum masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia.¹ Pengobatan yang cepat terhadap penderita malaria falsiparum setelah ada konfirmasi mikroskopis maupun *Rapid Diagnostic Test* (RDT) merupakan faktor penting dalam upaya mengurangi kesakitan malaria berat dan komplikasinya. Badan kesehatan dunia (WHO), pada tahun 2001 telah merekomendasikan penggunaan obat kombinasi derivat artemisinin di wilayah endemis malaria dengan *Multi-Drug Resistant* (MDR), disamping itu obat ini juga aman dan efektif serta bekerja cepat dalam eliminasi semua bentuk parasit malaria di dalam tubuh².

Pada tahun 2004, program pengendalian malaria di Indonesia telah merekomendasikan pengobatan kombinasi derivatif artemisinin (artesunat-amodiakuin) terhadap malaria falsiparum tanpa komplikasi. Selanjutnya sejak tahun 2008 kombinasi Dihidroartemisinin-Piperakuin (DHP) digunakan di provinsi Papua dan secara bertahap diharapkan dapat digunakan di seluruh Indonesia.³ Dari beberapa hasil penelitian dilaporkan bahwa angka kesembuhan setelah minum obat Artesunat-Amodiakuin (AAQ) pada hari ke-42 adalah 80% dengan gejala sampingan mual dan muntah serta tingkat kepatuhan penderita kurang berkaitan dengan jumlah tablet yang harus diminum⁴.

Dihidroartemisinin-Piperakuin merupakan kombinasi yang terdiri atas 40 mg dihidroartemisinin dan 320 mg piperakuin pospat dalam bentuk *fixed dose* (dosis tunggal) dan diminum satu kali sehari selama tiga hari. Obat ini

merupakan metabolit aktif dari artemisinin yang bekerja cepat mengeliminasi parasit dalam tubuh, sedangkan piperakuin memiliki waktu paruh yang panjang selama 23 hari (19-28 hari).⁵ Hasil uji klinik DHP di Papua tahun 2005-2007, pengobatan malaria tanpa komplikasi, menunjukan hasil efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan obat *artemether-lumefantrine*⁶ maupun *artesunate-amodiaquine* (AAQ)⁴ dengan angka kesembuhan DHP lebih dari 95% dan efek samping ringan.^{4,7}

Dalam rangka mendukung program eliminasi malaria tahun 2030, sejak tahun 2003 *Global Fund* komponen malaria memberikan bantuan hibah keuangan untuk pengendalian malaria di Indonesia dan saat ini merupakan Round 8, salah satu kegiatannya adalah penelitian monitoring resistensi obat DHP terhadap penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di Kalimantan Tengah, Kalimantan Barat, Sulawesi Utara dan Sulawesi Tengah. Data merupakan bagian dari hasil studi In-vivo penelitian: *Monitoring Drug Resistant in Subjects with P.falciparum and P.vivax Malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia* yang disetujui oleh Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI.

Pada artikel ini akan disajikan sebagian data hasil kegiatan penelitian monitoring resistensi obat dengan perhatian khusus efikasi dan keamanan obat DHP pada subyek malaria falsiparum tanpa komplikasi.

* Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan

Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli 2010 hingga bulan Januari 2011 di 8 puskesmas sebagai sentinel, yaitu: Puskesmas Tumbang Samba dan Kasongan di kabupaten Katingan, Kalimantan Tengah; Puskesmas Anjongan dan Toho di Kabupaten Pontianak, Kalimantan Barat; Puskesmas Touluaan dan Tambelang di Kabupaten Minahasa Tenggara; dan Puskesmas Banpres dan Palolo di Kabupaten Sigi, Sulawesi Tengah. Pemilihan lokasi sentinel berdasarkan atas data *Annual Parasite Incidence* (API) malaria dari subdit malaria Jakarta dan dikonfirmasi dengan penilaian lokasi oleh tim peneliti pusat.

Desain penelitian merupakan penelitian potong lintang, dengan jenis penelitian evaluasi prospektif terhadap angka kesembuhan pada hari ke-42 subyek malaria falsiparum berdasarkan protokol WHO tahun 2003.⁸

Subyek penelitian adalah penderita malaria *P. falciparum* tanpa komplikasi yang berobat ke Puskesmas dengan klinis malaria. Peneliti memastikan pasien memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi adalah hasil pemeriksaan mikroskopis oleh Puskesmas positif falsiparum dengan jumlah aseksual parasit 1.000 – 100.000/ μ l, berusia \geq 6 bulan, suhu aksila \geq 37,5°C atau memiliki riwayat demam 48 jam terakhir, bisa minum obat. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan malaria berat/komplikasi, infeksi Plasmodium lainnya dan menderita penyakit berat, gizi buruk, anemia berat ($Hb < 8$ g/dl), panas disebabkan oleh penyakit lain selain malaria, riwayat alergi obat ACT, wanita hamil atau menyusui, riwayat minum obat DHP 4 minggu sebelumnya. Subyek diberi penjelasan oleh peneliti mengenai penelitian monitoring obat DHP didepan saksi. Jika subyek bersedia dan sukarela mengikuti penelitian maka menandatangani lembar persetujuan penelitian.

Subyek penelitian diwawancara dan diperiksa oleh peneliti untuk melengkapi data rekam medis (*Case Record Form*) pada saat datang (H0). Subyek dianamnesis gejala klinis, dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sediaan darah mikroskopis mulai H0, H1, H2, H3, H7, H14, H21, H28, H35 dan H42 oleh dokter didampingi perawat. Pemeriksaan kadar hemoglobin dilakukan pada H0, H14, H28 dan H42. Pemeriksaan PCR dilakukan pada H0 dan H kambuh atau gagal pengobatan. Pemeriksaan

kehamilan dilakukan pada wanita usia $>$ 12 tahun pada H0 dan H28.

Data ditulis pada formulir rekam medis in-vivo (CRF). Subyek diizinkan pulang setelah hasil pembacaan mikroskopis dijelaskan. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan oleh tenaga laboratorium Puskesmas dan dikonfirmasi ulang oleh tenaga mikroskopis Badan Litbangkes Jakarta. Pemeriksaan hemoglobin dilakukan oleh tenaga laboratorium Puskesmas dengan menggunakan metode Sahli. Pengambilan sampel PCR dilakukan oleh tenaga laboratorium Puskesmas yang sudah dilatih dan pemeriksannya dilakukan di Laboratorium Balitbangkes dengan metode PCR untuk *P.falciparum*.

Pada penelitian ini obat yang diberikan adalah DHP (arterakin®, no. batch 010909). Satu tablet berisi 40 mg *dihydroartemisinin* dan 320 mg *piperaquine*. Dosis *dihydroartemisinin* 2 - 4 mg per kg berat badan perhari dan dosis *piperaquine* 16 - 32 mg per kg berat badan per hari untuk 3 hari. Obat diberikan pada H0, H1 dan H2 yang diawasi selama 1 jam oleh tim peneliti. Jika subyek mengalami muntah selama pengawasan tersebut, maka obat DHP diulang satu kali dengan dosis yang sama dan apabila subyek muntah lagi, maka tidak direkrut dalam penelitian.

Subyek yang kambuh pada hari kunjungan ulang di Puskesmas diberikan pengobatan ulang dengan AAQ (arsuaman) dosis 10 mg amodiakuin per kg berat badan dan dosis 4 mg artesunat per kg berat badan dengan atau tanpa doksisisiklin ($>$ 8 tahun) dua kali per hari selama 7 hari, dan dosis tunggal 0.75 mg/kg berat badan.

Peneliti pusat melakukan kegiatan verifikasi (editing dan klining) dan memeriksa kelengkapan data ke lokasi sentinel setiap bulan selama rekrutmen subyek. Selanjutnya data CRF yang telah lengkap dan bersih dibawa ke Badan Litbangkes untuk entri menggunakan program epi data versi 3.1. Analisis meliputi efikasi dan keamanan DHP. Klasifikasi efikasi dinilai berdasarkan protokol WHO 2003. Efikasi DHP dievaluasi secara *Intention To Treat* (ITT) dan *Per-Protocol* (PP). Evaluasi PP dinilai pada seluruh subyek yang dapat menyelesaikan studi dan sesuai dengan protokol, sedangkan evaluasi ITT dinilai pada seluruh subyek yang telah minum obat DHP walaupun tidak sesuai dengan protokol pengobatan.

Analisis respon klinis dan parasitologis lainnya dilakukan dengan melihat waktu bebas demam, waktu bebas parasit, bebas karier gametosit dan perbaikan kadar hemoglobin selama kunjungan ulang. Keamanan DHP meliputi kejadian sampingan yang timbul atau memberatnya gejala klinis selama kunjungan ulang pada H1 hingga H42 setelah pengobatan DHP (H0).

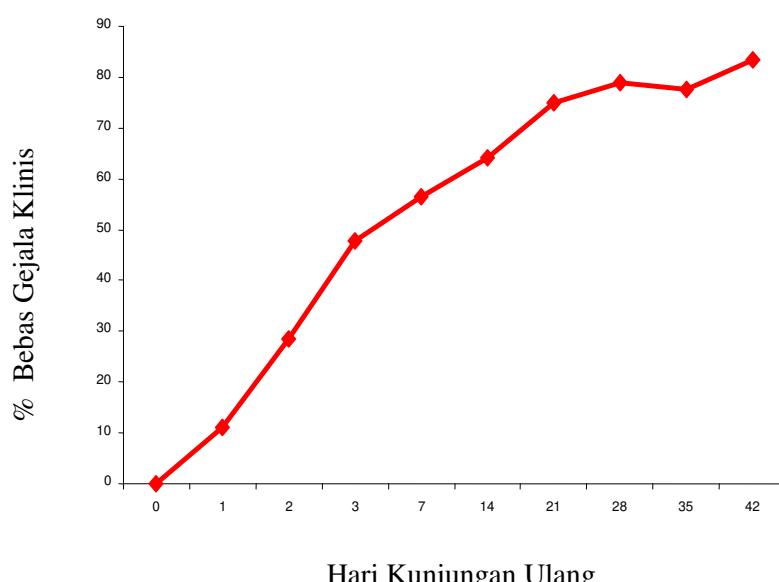
Hasil

Karakteristik Subyek

Jumlah subyek penelitian 119 orang, yang terdiri dari 77% berasal dari Kabupaten Minahasa Tenggara, 16% dari Sigi, 5% dari Katingan dan 2% dari Pontianak (gambar 1).

Jumlah laki-laki sedikit lebih banyak dari perempuan, dan sebagian besar subyek penelitian

adalah penduduk asli. Pada umumnya subyek penderita malaria falsiparum adalah anak-anak (<15 tahun) yaitu 71 (59,7%), sedangkan balita (< 5 tahun) adalah 16 (13,4%). Walaupun semua subyek penelitian dengan riwayat demam dalam 48 jam terakhir, tetapi hanya 65 (54,6%) datang dengan demam ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), dengan rentang suhu aksila antara 35,2 dan $40,2^{\circ}\text{C}$. (Tabel 1). Umumnya 76 (63,5%) subyek penelitian datang dengan anemia (Hb<11 g/dl). Subyek penelitian malaria falsiparum mempunyai rerata kepadatan parasit aseksual sebanyak 5.908/ul dan rerata kepadatan gametosit *P.falciparum* 11/ul. Dari 119 subyek malaria falsiparum 34 (28,6%) adalah *gametocyte carriage* (Tabel 1). Pada umumnya subyek datang gejala klinis yang spesifik malaria menggil 49,6% dan berkeringat 75,6%. (Tabel 2).



Gambar 1. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.falciparum* dengan Bebas Gejala Klinis Pada Hari Kunjungan Ulang

Tabel 1. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.falciparum* Menurut Karakteristiknya Pada Saat Rekrutmen

Karakteristik	Proporsi (N=119)
Jenis kelamin Laki : Perempuan (%)	53,8 : 46,2
Penduduk Asli: Pendatang (%)	95:05:00
Umur: rerata (rentang) tahun	19,5 (10 bl-67th)
< 5 tahun (%)	13,4
5-14 tahun (%)	46,2
> 14 tahun (%)	40,3
Berat badan: rerata (rentang) kg	35,6 (8,9-80)
Suhu Aksila: rerata (rentang) °C	37,5 (35,2-40,2)
Demam ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) (%)	54,6
Hipertensi (≥ 15 th) (%)	10,2
Hemoglobin: rerata (rentang) g/dl	10,4 (7,6-17,6)
Anemia <11g/dl (%)	63,5
Jumlah parasit asekuial :	
Rerata geometrik (rentang) per uL	5.908 (30-123.007)
Jumlah gametosit:	
Rerata geometrik (rentang) per uL	11 (3-172)
<i>Gametocyte carriage</i> (%)	28,6

Tabel 2. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.Falciparum* Menurut Gejala dan Tanda Klinis Pada Saat Rekrutmen

Gejala dan tanda klinis	Proporsi (N=119) %
Gejala klinis	
Tidak sehat	92,4
Lemah	80,5
Sakit kepala	82,7
Pusing	52,3
Gangguan tidur	58,0
Menggigil	49,6
Berkeringat	75,6
Batuk	35,3
Tidak nafsu makan	71,4
Berdebar-debar	23,9
Mual	56,4
Muntah	35,3
Sakit perut	30,4
Diare	8,5
Gejala klinis lainnya	12,6
Nyeri otot dan sendi	80,0
Tanda klinis	
Pucat	26,1
Flu (batuk, pilek)	11,0
Hepatomegali	5,0
Splenomegali	29,5

Bebas Gejala Klinis, Demam dan Parasit

Gejala klinis subyek penderita malaria falsiparum secara bertahap sembuh selama kunjungan ulang (gambar1). Sampai dengan H3 proporsi subyek penelitian bebas gejala klinis <50% tetapi pada H7 meningkat menjadi >50% dan pada H21 menjadi $\geq 75\%$ (gambar1). Subyek

malaria falsiparum datang dengan febris pada H0 (45%) dan umumnya telah bebas demam pada H1 dengan rerata 1 hari (Gambar 2). Rerata waktu bebas parasit aseksual adalah 1,6 hari dan hampir semua (>95%) subyek bebas parasitemia aseksual *P.falciparum* (Gambar 2). Hanya satu kasus *P.falciparum* yang masih terdeteksi parasitemia

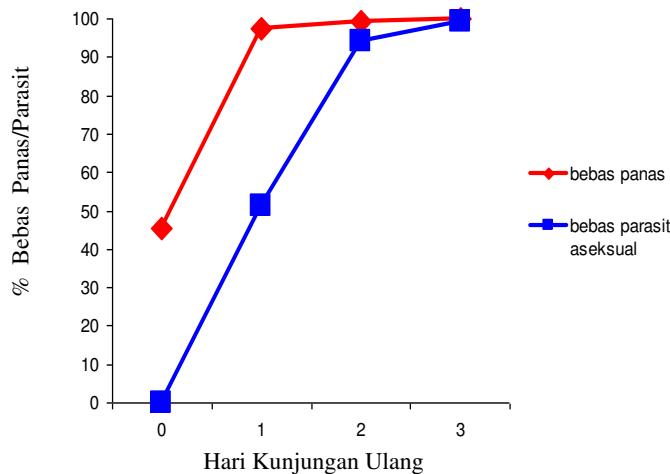
aseksual dengan kepadatan rendah ($10/\mu\text{l}$) pada H3.

Pembawa Gametosit

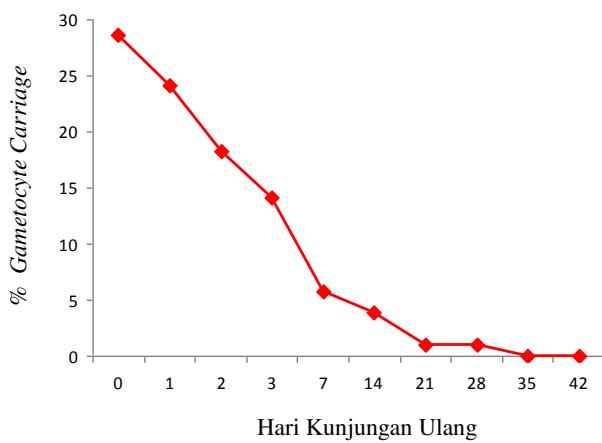
Dari 28,6% subyek malaria falsiparum dengan gametositemi pada H0, gametosit masih terdeteksi sampai dengan H28 setelah pengobatan dengan DHP tanpa primakuin (Gambar 3).

Perbaikan Hemoglobin

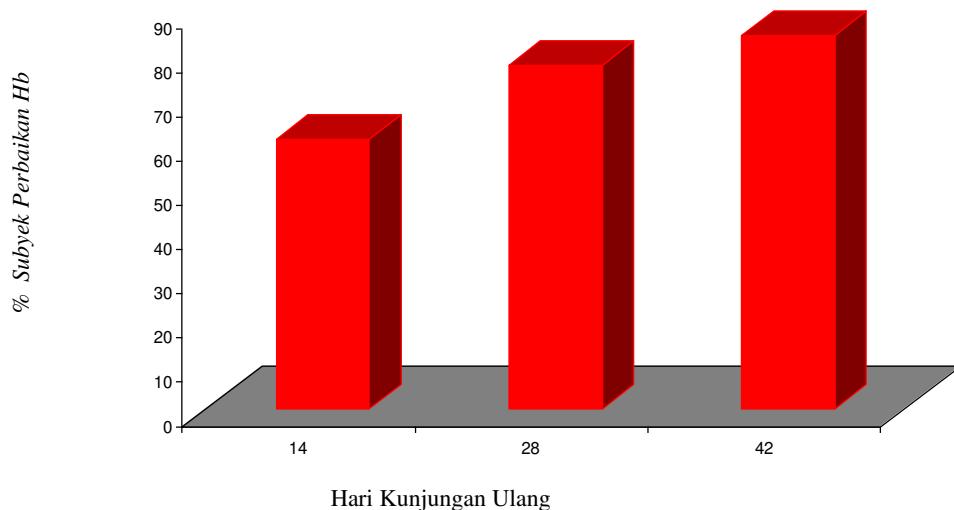
Pada umumnya setelah pengobatan DHP, sebanyak 61% subyek kadar Hb nya membaik pada H14 (Hb14 lebih besar dari Hb0). Peningkatan proporsi perbaikan Hb dari H14 ke H28 meningkat sekitar 15%. Sedangkan peningkatan proporsi perbaikan Hb dari H14 ke H42 adalah 23% (Gambar 4).



Gambar 2. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.falciparum* dengan Bebas Demam dan Bebas Parasit Aseksual pada Hari Kunjungan Ulang



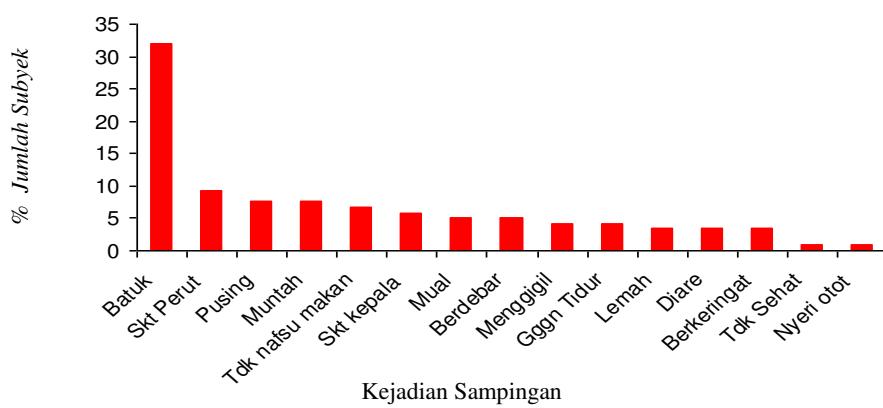
Gambar 3. Proporsi Gametocyte Carriage Pada Subyek Terinfeksi *P.falciparum* Pada Hari Kunjungan Ulang



Gambar 4. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.falciparum* dengan *Hemoglobin Recovery* dari pada Hari Kunjungan Ulang

Tabel 3. Luaran Pengobatan DHP pada Subyek Terinfeksi *P.falciparum*

Parameter	Hari 28 (n=118)	Hari 42 (n=119)
Lost of Follow Up (95% CI)	1/118 (0,9(0,1-4,6))	2/119 (1,7(0,5-5,9))
ACPR (95% CI)		
ITT	117/118 (99,2(95,4-99,9))	117/119 (98,3%(94,1-99,5))
PP	118/118 (100%(96,8-100))	117/117 (100%(96,8-100))



Gambar 5. Proporsi Subyek Terinfeksi *P.falciparum* Yang Mengalami Kejadian Sampingen Setelah Pengobatan DHP

Efikasi Terapeutik

Sebanyak 119 subyek malaria falsiparum, tidak ada yang mengundurkan diri, tidak ada kasus *protocol violation*. Dua kasus tidak dapat diikuti (*lost to follow up*) pada H2 dan H35 karena bepergian dalam waktu lama. Sebanyak 117 subyek malaria falsiparum yang menyelesaikan penelitian, tidak ada yang gagal pengobatan dini (*Early Treatment Failure/ETF*) maupun gagal pengobatan kasep (*Late Treatment Failure/LTF*). Efikasi obat DHP (*adequate Clinical and Parasitological Response/ACPR*) pada hari ke-28 analisis *Per Protocol* (PP) subyek malaria falsiparum adalah 118/118 (100%)(96,8-100), sedangkan analisis per *Intention To Treat* (ITT) adalah 117/118 (99,2%)(95,4-99,9). Efikasi DHP pada hari ke-42, analisis PP subyek malaria falsiparum adalah 117/117 (100%)(96,8-100), sedangkan pada analisis per ITT adalah 117/119 (98,3%)(94,1-99,5)) (Tabel 3).

Keamanan

Kejadian sampingan pada penelitian ini adalah gejala atau tanda klinis yang sebelumnya tidak ada pada saat datang, namun timbul atau bertambah berat pada saat kunjungan ulang. Proporsi kejadian sampingan dianalisis dari semua subyek ITT. Kejadian sampingan yang dilaporkan umumnya menyerupai gejala klinis malaria (Gambar 5), terutama batuk dan sakit perut sebesar 33% dan 10%.

Pembahasan

Rekrutmen subyek penelitian terbanyak adalah kelompok anak-anak (usia < 15 tahun). Hal ini menunjukkan bahwa lokasi sentinel merupakan wilayah dengan transmisi penularan malaria lokal (*indigenous*) dan bukan berasal dari kasus import. Anak-anak merupakan kelompok yang rentan terhadap infeksi malaria, hal ini berkaitan dengan respon imun yang belum terbentuk sempurna sehingga manifestasi klinis yang terjadi dapat lebih berat dibandingkan dengan dewasa. Untuk itu perlu pendekatan lebih intensif dalam program pengendalian malaria pada kelompok ini, seperti penggunaan kelambu berinsektisida dan melakukan pemeriksaan dini jika terdapat gejala dan tanda malaria.

Walaupun semua subyek datang dengan riwayat demam dalam 48 jam terakhir, namun hanya 54,5% dengan suhu $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Hal ini bisa disebabkan karena subyek sebelumnya sudah minum obat penurunan panas.

Sejumlah 63,5% subyek penelitian datang dengan keadaan anemia ($\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$). Selain anemia bisa disebabkan oleh penyakit malaria, anemia juga bisa diakibatkan oleh berbagai faktor, seperti gizi, kurang zat besi dan penyakit parasit lainnya⁹.

Sebanyak 60% subyek mengalami penurunan gejala klinis setelah pengobatan DHP hari ke-7, hal ini karena gejala klinis subyek merupakan kumpulan gejala-gejala klinis malaria yang tidak spesifik/khas.¹⁰ Pada penelitian ini gejala klinis: sakit kepala, lemah, nyeri otot dan berkeringat adalah 5 gejala klinis terbesar (>80%) yang dikeluhkan oleh subyek, sedangkan mual (56%), muntah (35%) dan diare (9%). Hal ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa mual, muntah dan diare merupakan keluhan utama penderita malaria falsiparum.³

Pada penelitian ini rerata waktu bebas demam dan bebas parasit adalah 1,0 hari dan 1,6 hari dan hal ini sejalan dengan beberapa penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa obat DHP memiliki respon pengobatan yang cepat terhadap demam dan eliminasi aseksual parasit *P. falciparum* dalam darah.^{11,12,13}

Jumlah 28,6% subyek penelitian adalah pembawa gametosit dan setelah diobati DHP gametosit menurun dan hilang pada hari ke-28. Dari penelitian sebelumnya, dilaporkan bahwa obat derivat artemisinin dapat menurunkan gametosit dalam darah, tetapi tidak mempunyai efek terhadap bentuk seksual yang matang atau tua (*mature gametocyte*), sehingga tidak bisa menghilangkan seluruh gametosit dalam darah. Pada penelitian ini rerata kepadatan gametosit pada saat datang sedikit (11 gametosit/ μl), sehingga hilangnya gametosit bisa juga diakibatkan karena jumlah rerata gametosit yang rendah pada saat datang. Pengobatan radikal dengan primakuin 0,75 mg basa/kg bb dosis tunggal masih diperlukan pada pengobatan penderita malaria falsiparum.

Pada penelitian ini terdapat peningkatan kadar hemoglobin di hari ke14, 28 dan 42 dibandingkan dengan kunjungan ulang pada hari sebelumnya, hal ini sesuai dengan hasil penelitian lainnya bahwa setelah pengobatan DHP terjadi perbaikan kadar hemoglobin^{4, 6}. Efikasi DHP pada ITT dan PP analisis adalah 98,3% dan 100%, hal ini membuktikan bahwa DHP efektif terhadap malaria falsiparum dan sejalan dengan laporan penelitian sebelumnya.^{4, 6, 13}

Kejadian sampingan ringan, yaitu batuk dan sakit perut yang dapat ditoleransi oleh subyek, subyek yang mengalami batuk sebesar 31%, berbeda dari penelitian sebelumnya 15%,¹⁴ sedangkan keluhan sakit perut merupakan kejadian sampingan yang umum dijumpai.^{15, 16}

Kesimpulan

Pengobatan Dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) adalah efektif dengan angka kesembuhan diatas 95% pada penderita malaria falsiparum. Obat ini bekerja cepat membunuh parasit dalam tubuh, dengan waktu bebas demam dan bebas aseksual parasit rata-rata 1,6 hari dan 1 hari serta terjadi peningkatan perbaikan kadar hemoglobin penderita. Kejadian sampingannya ringan, yaitu batuk dan sakit perut.

Ucapan Terima Kasih

Kami haturkan ucapan terima kasih pada pemberi hibah *Global Fund Round 8* dan Ditjen P2PL, khususnya Sub Direktorat Malaria, Ditjen P2PL yang telah memberi kepercayaan kepada kami sebagai pelaksana penelitian monitoring resistensi obat DHP. Kami juga mengucapkan terima kasih yang tulus atas bantuan dan kerjasama kepada para koordinator, para supervisor dan seluruh tim peneliti Puskesmas dari jajaran Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat, Kalimantan Tengah, Sulawesi Utara dan Sulawesi Tengah dan Dinas Kesehatan Kabupaten Pontianak, Kabupaten Katingan, Kabupaten Minahasa Tenggara dan Kabupaten Sigi serta semua pihak yang telah berpartisipasi mensukseskan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Zein U. Penanganan Terkini Malaria falciparum. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam 2005.
2. Balitbangkes DEPKES R. Buku saku Pengobatan Malaria Menggunakan Derivatif Artemisinin 2006.
3. Departemen Kesehatan R. Pedoman Penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia 2008.
4. Hasugian AR, Purba HL, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 15;44(8):1067-74.
5. Hung TY DT, Ilett K, Karunajeewa H, Hewitt S, Denis MB, Lim C, Socheat D. Population pharmacokinetics of piperaquine in adults and children with uncomplicated falciparum or vivax malaria. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(3):253-62.
6. Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihad F, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007 Mar 3;369(9563):757-65.
7. Denis MB DT, Hewitt S, Incardona S, Nimol K, Fandeur T, Poravuth Y, Lim C, and Socheat D. Efficacy and Safety of Dihydroartemisinin-Piperaquine (Artekin) in Cambodian Children and Adults with Uncomplicated Falciparum Malaria. *CID.* 2002;35:1469-76.
8. WHO, ed. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva 2003.
9. Ghosh K, Ghosh K. Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. *Parasitology research.* 2007 Nov;101(6):1463-9.
10. Grobusch MP, Kremsner PG. Uncomplicated malaria. Current topics in microbiology and immunology. 2005;295:83-104.
11. Denis MB, Davis TM, Hewitt S, Incardona S, Nimol K, Fandeur T, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine (Artekin) in Cambodian children and adults with uncomplicated falciparum malaria. *Clin Infect Dis.* 2002 Dec 15;35(12):1469-76.

12. Trung TN, Tan B, Van Phuc D, Song JP. A randomized, controlled trial of artemisinin-piperaquine vs dihydroartemisinin-piperaquine phosphate in treatment of falciparum malaria. Chinese journal of integrative medicine. 2009 Jun;15(3):189-92.
13. Wang SQ, Christophe E, Lin SG, Meng F, Hu XM, Wang GZ, et al. [Efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Hainan, China]. Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases. 2008 Feb 28;26(1):50-2.
14. Bojang K, Akor F, Bittaye O, Conway D, Bottomley C, Milligan P, et al. A randomised trial to compare the safety, tolerability and efficacy of three drug combinations for intermittent preventive treatment in children. PloS one. 2008;5(6):e11225.
15. Adam I, Salah MT, Eltahir HG, Elhassan AH, Elmardi KA, Malik EM. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artemether-lumefantrine, in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in central Sudan. Annals of tropical medicine and parasitology. 2010 Jun;104(4):319-26.
16. Ashley EA, Krudsood S, Phaiphun L, Srivilairit S, McGready R, Leowattana W, et al. Randomized, controlled dose-optimization studies of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. The Journal of infectious diseases. 2004 Nov 15;190(10):1773-82