

PENELITIAN | RESEARCH

## Monitoring efikasi pengobatan kombinasi Artesunate-Amodiaquine (AAQ) pada penderita malaria *Plasmodium falciparum* tanpa komplikasi di Sulawesi Tenggara

*Efficacy monitoring of Artesunate-Amodiaquine combination (AAQ) therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Southeast Sulawesi*

Junus Widjaja\*, Hayani Anastasia, Phetisya Pamela Frederika Sumolang, Leonardo Taruk Lobo  
Balai Litbang P2B2 Donggala, Jl. Labuan Panimba, Donggala, Sulawesi Tengah, Indonesia

**Abstract.** Malaria is one of the leading causes of mortality in risk populations such as infants, children, and pregnant women. Moreover, antimalarial drugs resistance, particularly *Plasmodium falciparum* malaria, has become a major problem in malaria control. South-East Sulawesi is a malaria endemic area where about 28,205 and 32,040 cases of malaria were reported in 2010 and 2011, respectively. Artesunate-amodiaquine combination therapy (AAQ) has been used since 2004 as first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria in South-East Sulawesi. Therefore, monitoring its therapeutic efficacy is essential to stopping the spread of ACT resistance. To monitor the therapeutic efficacy of AAQ in South-East Sulawesi, a single-arm prospective study was conducted. Subjects, who received AAQ, were followed-up for 28 days. The results showed that the proportion of clinical and parasitological cure on day-28 without recrudescence was 100%. Moreover, no parasites were found on day-3 of follow-up.

**Keywords:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, Artesunate Amodiaquine (AAQ), South-East Sulawesi

**Abstrak.** Malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia dan merupakan salah satu penyebab kematian terutama pada kelompok risiko tinggi seperti bayi, balita dan ibu hamil. Salah satu kendala dalam pemberantasan malaria adalah kegagalan pengobatan, karena resistensi parasit terhadap obat anti malaria. Provinsi Sulawesi Tenggara merupakan daerah endemis malaria di Indonesia, selama tahun 2010 ditemukan 28.205 kasus malaria dan tahun 2011 ditemukan 32.040 kasus malaria dan sejak tahun 2004 telah menggunakan AAQ. Penelitian merupakan studi prospektif single-arm, parasitologis dan klinis, subyek diamati selama 28 hari untuk yang diobati dengan AAQ. Sampel paling banyak adalah laki-laki sebesar 89%, sedangkan perempuan sebesar 11%. Pada umumnya subyek penelitian berusia produktif sebesar 78% dan anak-anak 22%. Pengamatan selama 28 hari respon parasitologis sesudah pengobatan hari bebas parasit pada hari ke-2 (H2). Respon gametosida berupa hari bebas parasit ditemukan pada ke-3 (H3). Dianalisis dengan menggunakan lembar analisis pada Excel spreadsheet. Artesunate Amodiaquine (AAQ) yang diberikan selama 3 hari pada penderita malaria *Plasmodium falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara menunjukkan respon baik yaitu respon parasitologis dan klinis yang memadai sebesar 100%.

**Kata kunci:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, Artesunate Amodiaquine (AAQ), Sulawesi Tenggara

Naskah masuk: 13 Oktober 2014 | Revisi: 29 Desember 2014 | Layak terbit: 30 Desember 2014

\* Korespondensi: junus.widjaja@yahoo.com | Telp/Faks: +62 (0) 81342767785

## LATAR BELAKANG

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi sasaran prioritas komitmen global dalam *Millenium Development Goals* (MDGs) untuk di tanggulangi.<sup>1</sup> Data Riskesdas 2013 menunjukkan insiden malaria di Indonesia sebesar 1,9 persen dan prevalensinya sebesar 0,6 persen.<sup>2</sup>

Sejak tahun 2004 Badan Kesehatan Dunia (WHO) telah direkomendasikan penggunaan obat anti malaria kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Combination Therapy/ ACT*).<sup>3</sup> Salah satu faktor utama dalam upaya mendukung program eradikasi malaria adalah penggunaan *artemisinin based combination therapy* (ACT) sebagai terapi lini pertama untuk malaria *falciparum* tanpa komplikasi.<sup>4</sup>

Penggunaan ACT merupakan kombinasi dua atau lebih obat anti malaria berdasarkan potensi sinergistik bertujuan meningkatkan efikasi dan mencegah resistensi dari masing-masing obat.<sup>5</sup> Beberapa penelitian menemukan efikasi *Artesunate Amodiaquine* (AAQ) cukup baik untuk malaria *falciparum* tanpa komplikasi dengan kejadian sampingan yang dapat ditoleransi.<sup>6-9</sup> akan tetapi ada juga beberapa penelitian menemukan efikasi AAQ bervariasi.<sup>10,11,12</sup>

Provinsi Sulawesi Tenggara merupakan daerah endemis malaria di Indonesia, selama tahun 2010 ditemukan 28.205 kasus malaria dan tahun 2011 ditemukan 32.040 kasus malaria.<sup>13</sup> Masih tingginya insiden malaria di wilayah Sulawesi Tenggara dikarenakan upaya pengendalian malaria yang sudah dilakukan selama ini belum berhasil termasuk salah satunya upaya pengobatan penderita malaria dengan ACT. Di Provinsi Sulawesi Tenggara saat ini regimen ACT yang digunakan yaitu *Artesunate Amodiaquine* (AAQ).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efikasi klinis dan parasitologi dari pengobatan AAQ pada pasien malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* tanpa komplikasi.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian dilakukan di Provinsi Sulawesi Tenggara pada bulan April-Desember 2012. Lokasi penelitian di Desa Lasalimu Kabupaten Buton dan Desa Poleang Selatan Kabupaten Bombana.

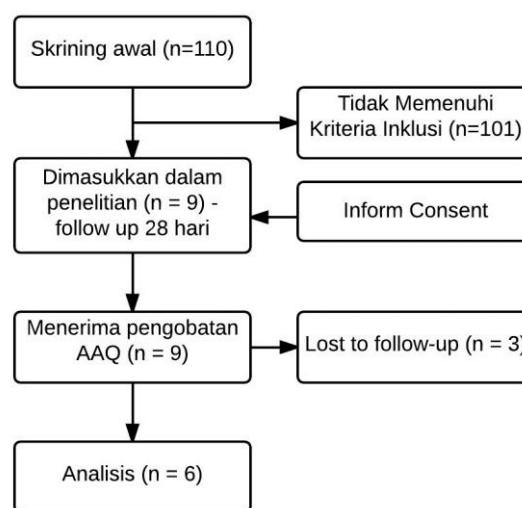
Penelitian merupakan studi prospektif *single-arm*, Parasitologis dan klinis subyek diamati selama 28 hari untuk yang diobati dengan AAQ.

Pengamatan parasit dilakukan dengan pemeriksaan slide darah tipis dan tebal hari ke 1, 2, 3, 7, 14, 21 dan 28 dengan pewarnaan Giemsa

10% dan diperiksa di bawah mikroskop dengan perbesaran lensa 100 kali. Gejala klinis awal dan efek samping obat diperoleh melalui wawancara dan dicatat dalam format pengamatan pasien, serta dilakukan pengukuran suhu ketiak menggunakan termometer.

### Pemilihan Subjek

Awal penelitian jumlah pasien yang di skrining sebanyak 110 orang dan tidak memenuhi kriteria inklusi 101 orang, jumlah pasien yang difollow up hanya sembilan orang, saat *follow-up* tiga orang tidak dapat mengikuti sampai hari terakhir karena melanjutkan pekerjaan di tempat lain. sehingga enam orang yang dapat dianalisis sampai hari terakhir (Gambar 1).



Gambar 1. Alur Pemilihan Subjek Penelitian

### Analisis

Analisis dilakukan dengan menggunakan lembar analisis pada *Excel spreadsheet* yang didesain oleh *Global Malaria Programme* untuk manajemen dan analisis data dari studi efikasi obat malaria. Program ini mendukung *double data entry* untuk mengurangi risiko *data entry error* dan langsung menyediakan informasi tentang kriteria yang dievaluasi pada penelitian ini. *Outcome* utama (proporsi kesembuhan pada hari ke-28 dan proporsi kegagalan pengobatan) yang diukur pada setiap hari *follow-up* dianalisis dengan menggunakan metode Kaplan-Meier, yang memungkinkan data pasien yang mundur dari penelitian (*withdrawn*) atau yang *loss to follow-up* untuk tetap dapat diikutsertakan dalam analisis. Proporsi pasien yang sembuh dan proporsi kegagalan pengobatan pada hari ke-28 *follow-up* berdasarkan *PCR-corrected* dan *PCR-uncorrected* akan dianalisis dengan menggunakan metode ini. Sebagai pembandingan analisis "*per-protocol*" berdasarkan *PCR-corrected* dan

PCR-*uncorrected* juga dilakukan dalam menghitung kesembuhan pada hari ke-28 dan proporsi kegagalan pengobatan (ACPR, ETF, ECF, LPF). Analisis dengan metode ini hanya mengikutkan data dari pasien dengan data *primary outcome* yang lengkap selama periode *follow-up*.

### Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Badan Litbangkes RI Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Nomor KE.01.04/EC/300/2012 tanggal 27 April 2012.

## HASIL

### Karakteristik Subyek Penelitian

Jumlah penderita malaria *P. falciparum* yang sesuai dengan kriteria inklusi yang dijadikan subjek penelitian sebanyak 9 orang. Sampel paling banyak yaitu laki-laki sebesar 89% sedangkan perempuan sebesar 11%. Pada umumnya subyek penelitian berusia produktif

(16-45 tahun) sebesar 78% dan anak-anak usia 5-15 tahun (22%).

### Efikasi pengobatan

Monitoring pengobatan dilakukan sampai hari ke 28, kepadatan parasit dihitung pada hari pertama (H1) sesudah pengobatan, selanjut hari ke-2 (H2), hari ke-3 (H3), hari ke-7 (H7), hari ke-14 (H14), hari ke-21 (H21) dan terakhir hari ke-28 (H28) (Tabel 1).

### Respon pengobatan

Respon pengobatan yaitu kegagalan pengobatan dini (*Early Treatment Failure*), kegagalan pengobatan Kasep (*Late Treatment Failure*), dan respon klinis dan parasitologis memadai (*Adequate Clinical Parasitological Response*) (Tabel 2).

Hasil pengamatan sampai 28 hari pada semua pasien penderita malaria *P. falciparum* tidak ditemukan adanya kegagalan pengobatan baik ETF, LTF, dan LPF dan menunjukkan respon klinis dan parasitologis memadai 100%.

**Tabel 1.** Respon Pengobatan dengan AAQ pada subjek penelitian (n=9)

No.	Kepadatan parasit (ring/gametosit) setelah pengobatan pada hari ke-													
	1		2		3		7		14		21		28	
1	0	941	0	234	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0
2	200	1.440	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1.221	0	470	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0
4	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.680	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	15.722	4.277	0	3.532	0	3.076	0	0	0	0	0	0	0	0
7	14.560	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	5.477	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	594	79	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabel 2.** Hasil Efikasi AAQ pada penderita malaria *P. falciparum* tanpa komplikasi (n=9)

Respon Pengobatan	Kepadatan parasit (ring/gametosit)		
	< 1.000	1.000-10.000	10.000-100.000
<b>Kegagalan Pengobatan Dini (KPD)</b> <b>(ETF; Early Treatment Failure)</b>			
Komplikasi/malaria berat H1,H2 dan H3	0	0	0
· H2 > H0	Rerata parasit H0 = 751±111; H1 = 0; H2 = 0	Rerata parasit H0 = 7.660±2679; H1 = 1.440±1.240; H2 = 0	Rerata parasit H0 = 33.198±17.791; H1 = 15.141±581; H2 = 0
· H3 ≥ 25 % H0	Rerata parasit H3=0	Rerata parasit H3=0	Rerata parasit H3=0
· H3 + dan suhu ≥ 37,5°	Rerata parasit H3 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H3 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H3 = 0; t = 36,5°C

Lanjutan

**Kegagalan Pengobatan Kasep(KPK)****(H4 -H28)**

late clinical failure (LCF)

· komplikasi/malaria berat setelah H3	0	0	0
· muncul parasitemia dan suhu $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	Rerata parasit H4 - H28 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H4 - H28 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H4 - H28 = 0; t = 36,5°C
late parasitological failure (LPF) parasitemia H7 hingga H28 tanpa suhu $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .	Rerata parasit H7 - H28 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H7 - H28 = 0; t = 36,5°C	Rerata parasit H7 - H28 = 0; t = 36,5°C

**Respon klinis dan parasitologis memadai (ACPR)**

Tidak ditemukan parasitemia pada H28 pada daerah transmisi rendah-sedang	Parasit H28 = 0	Parasit H28 = 0	Parasit H28 = 0
Tidak ditemukan parasitemia pada H14 pada daerah transmisi tinggi	Parasit H14 = 0	Parasit H14 = 0	Parasit H14 = 0

**PEMBAHASAN**

Hasil pengamatan respon klinis dan parasitologi di lapangan selama 28 hari tidak ditemukan adanya indikasi kegagalan pengobatan dini pada penderita malaria *P. falciparum* dengan pengobatan AAQ. Sehingga respon klinis dan parasitologi memadai (ACPR) yaitu tingkat keberhasilan pengobatan AAQ pada penelitian ini 100%. Efek antimalaria dari artemisinin disebabkan oleh masuknya molekul ini kedalam vakuola makanan parasit dan kemudian berinteraksi dengan  $\text{Fe}^{2+}$ -hem. Interaksi ini menghasilkan radikal bebas yang menghancurkan komponen vital parasit sehingga mati.<sup>14,15</sup> Hasil penelitian lain efektifitas AAQ sangat baik karena dapat menurunkan densitas parasit sampai dengan 3 hari pengobatan.

Dapat diasumsikan penggunaan regimen AAQ di Provinsi Sulawesi Tenggara memiliki efikasi yang baik. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Santoso (2010) di Ogan Komering Ulu (OKU) dimana respon parasitologis dan klinis memadai dari AAQ 100%.<sup>16</sup> Begitu pula dengan hasil studi di Waropen Papua.<sup>17</sup>

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Gasem di Banjarnegara dan Sutanto di Sumab Timur.<sup>10-11</sup> Demikian juga hasil penelitian di Papua Selatan menemukan kegagalan pengobatan AAQ sebesar 45%.

Pada penelitian ini menemukan hari bebas parasit dari pengobatan AAQ yaitu pada hari kedua (H2) dari penderita dengan densitas parasit  $>1.000-10.000$  tidak ditemukan parasit lagi pada hari kedua (H2), Kadar maksimal AAQ dalam plasma lebih besar sehingga ini memung-

kinkan kecepatan dalam menghilangkan parasitemia.

Regimen AAQ dapat dengan cepat diabsorpsi, dan hampir seluruhnya terhidrolisa menjadi dihidroartemisinin (DHA) dan disetilamodiakuin, DHA merupakan salah satu derivat metabolit artemisinin terbesar serta memiliki ikatan peroksida yang terurai dalam parasit, membentuk oksigen tunggal dan radikal bebas serta merupakan metabolit yang memiliki aktifitas anti-malaria dengan waktu paruh dalam plasma rata-rata 1-2 jam, sehingga dimungkinkan proses penurunan parasit dalam darah lebih cepat.

Pada penelitian ini rerata penurunan densitas parasit untuk regimen AAQ sebesar  $1,25 \pm 0,44$ , rerata penurunan densitas AAQ. Sehingga waktu hilangnya parasit pada pengobatan AAQ berkisar antara 1-7 hari. Senyawa AAQ menunjukkan sifat skizontosoid yang cepat baik secara in vitro maupun in vivo, adanya ikatan endoperoksida dalam senyawa ini berperan dalam penghambatan sintesis protein yang diduga merupakan mekanisme kerja antiparasit.

Hasil evaluasi respon gametosida terhadap pengobatan AAQ ditemukan hari bebas parasit pada hari ketiga (H3). Keterlambatan kemampuan AAQ dalam membunuh gametosit hingga hari kedua (H2) dan hari ketiga (H3) tersebut akan memungkinkan terjadinya transmisi malaria pada 2 hari pertama sesudah minum obat. Oleh karena itu, upaya proteksi penderita terhadap gigitan nyamuk selama perawatan berupa penggunaan repelen, obat nyamuk, dan berkelambu saat tidur perlu dilakukan agar tidak terjadi penularan malaria di sekitar penderita.

## KESIMPULAN

*Artesunate Amodiaquine* (AAQ) yang diberikan selama 3 hari pada penderita malaria *P. falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara menunjukkan respon baik yaitu respon parasitologis dan klinis yang memadai sebesar 100%. Respon pengobatan stadium ring pada hari kedua (H2) dan stadium gametosit pada hari ketiga (H3), tetapi perlu penelitian lanjutan lagi dengan sampel yang lebih besar.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Buton, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Bombana dan Kepala Dinas Kesehatan Kota Bau-Bau yang telah memfasilitasi penelitian ini. Ucapan terima kasih ini juga kami sampaikan kepada Kepala Puskesmas Lasalimu Selatan, Kepala Puskesmas Poleang Selatan, Kepala Puskesmas Bungi dan Kepala Puskesmas Sioumpu Barat yang telah membantu di lapangan dalam pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan. Laporan Riskesdas 2010. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2010.
2. Kementerian Kesehatan. Laporan Riskesdas 2013. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2013, p.112.
3. Departemen Kesehatan, Direktorat Jenderal P2PL. Pedoman Pelaksanaan Kasus malaria di Indonesia; 2009.
4. Feachem RGA, Philips AA, Hwang J, Cotter C, Wielgosz B, Greenwood BM, Sabot O, Ridriques MH, Abeyasinghe RR, Ghebreyesus TA, Snow RW. Shrinking the malaria map: progress and prospects Lancet. 2010; 376: 1566-1578.
5. Tjitra E. Pengobatan Malaria dengan Kombinasi Artemisinin. In: Simposium Nasional Pengendalian Malaria, Surabaya, 29-30 Nov 2004.
6. Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: Meta analysis. Lancet. 2004; 363:9-17.
7. Navaratnam V, Ramanathan S, Ab.MS, Hua GS, Mansor SM, Kiehel JR, et al. Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed dose combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysia healthy normal volunteers. Eur J. Clin.Pahrmacol. 2009; 65: 809-821.
8. Asih PB, Dewi RM, Tuti S, Sadikin M, Sumarto W, Sinaga B et al, Efficacy of artemisinin based combination therapy for treatment of person with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in west Sumba District, East Nusa Tenggara Province, and genotypic profiles of the parasite. Am J. Trop.Med. Hyg. 2009; 80:914-918.
9. Bukirwa H, Yeka A, Kanya MR, Talisuna A, Banek, et al. Artemisinin Combination Therapies for treatment of uncomplicated Malaria in Uganda. Plos.Clin Trial. 2006; 1(1):1-8
10. Gasem H. Pengalaman melaksanakan pengobatan amodiakuine artesune di Banjarnegara [Unpublished]. Pertemuan Penataksanaan kasus Malaria dan Monitoring Obat Anti Malaria; 3-6 November 2004; Bogor: Direktorat P2B2, Direktorat Jenderal PP&PL; 2004.
11. Sutanto I, Hasil sementara efikasi artesune+amodiakune dan SP di Kabupaten Sumba Timur [Unpublished]. Workshop Pemberantasan Malaria di daerah resisten klorokuin. 25-27 April, 2004, Jakarta: Direktorat P2B2, Direktorat Jenderal PPM&PL;2004.
12. Hasugian AR, Purba HLE, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, et al. Dihydroartemisinin-piperazine versus Artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. Clin Inft Dis. 2007; 44: 1067-74.
13. Dinas Kesehatan Propinsi Sultra, Profil Kesehatan Propinsi Sulawesi Tenggara; 2013.
14. Pandey AV, Tekwan BL, Singh RL, Chauh VS, Artemisinin and Endoperoxide Antimalarial Disrupts the Hemoglobin Catabolism and Heme Detoxification System in malarial Parasite. Journal of Biol. Chem. 1999; 274(27).
15. Schlesinger P, Krogstad DJ, Herwald. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1988; 32(6): 793-98
16. Santoso. Evaluasi Penggunaan Artesunate-Amodiaquin (Artesdiaquin) pada pengobatan Malaria tanpa komplikasi di Kabupaten OKU [Tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2010.
17. Manangsang F. Efikasi Artesdiaquine dan Kina+Doxycycline terhadap densitas parasit dan suhu pada penderita Malaria falciparum

tanpa Komplikasi di Kabupaten Waropen  
Provinsi Papua [Tesis]. Yogyakarta:  
Universitas Gadjah Mada; 2007.