

ARTESUNAT-AMODIAKUIN DAN KLOROKUIN UNTUK PENGOBATAN MALARIA VIVAKS DI PUSKESMAS KOPETA, MAUMERE, NUSA TENGGARA TIMUR, 2007

**(Telah dipresentasikan pada pertemuan Seminar Regional Balitbangkes di
Yogyakarta, 2012)**

***ARTESUNATE-AMODIAQUINE AND CHLOROQUINE FOR VIVAX MALARIA TREATMENT
AT PUBLIC HEALTH CARE KOPETA, MAUMERE, NUSA TENGGARA TIMUR, 2007
(has been presented in Regional Symposium of National Institute of Health Research and
Development in Yogyakarta 2012)***

Armedy Ronny Hasugian*, Emiliana Tjitra

Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Kemenkes RI,
Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta, Indonesia

*Korepondensi Penulis: medy_hsg@yahoo.com / No Hp : 081214068314

Submitted : 19-02-2014, Revised : 12-12-2014, Accepted : 16-12-2014

Abstrak

Indonesia merupakan negara endemis malaria yang merekomendasi Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) untuk malaria *Plasmodium vivax*. Konfirmasi resistensi *P.vivax* terhadap klorokuin dan efikasi ACT perlu diteliti untuk mendukung kebijakan pengobatan malaria. Provinsi Papua bersama Nusa Tenggara Timur (NTT) penyumbang utama kasus malaria di Indonesia. Tujuan penelitian untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan ACT program artesunat-amodiakuin (AsAq) dibandingkan obat konvensional klorokuin (Cq) pada malaria vivaks di Puskesmas, Provinsi NTT. Penelitian ini merupakan penelitian klinis, prospektif, evaluasi efikasi dan keamanan AsAq dibandingkan Cq pada subyek *P.vivax* malaria dan diamati selama 28 hari, sesuai protokol WHO tahun 2003. Efikasi AsAq dan Cq dianalisis dan dibandingkan secara intention to treat (ITT) dan per protocol (PP). Keamanan obat dievaluasi berdasarkan timbulnya atau memberatnya gejala klinis dalam kurun waktu 28 hari. Total 100 subjek monoinfeksi *P. Vivax* yang memenuhi criteria diobati secara acak dengan AsAq atau Cq. Efikasi hari-28 AsAq dibandingkan Cq secara Intention to Treat (ITT) adalah 93,7% (95%CI: 83,8 – 97,9) versus 56,4% (95%CI: 50,1 – 75,9) dengan Log Rank (Mantel Cox) <0,001 dan Hazard Ratio 8,3 (95%CI: 2,4 – 28,2). Efikasi hari-28 AsAq per protocol (PP) adalah 93,6% (95%CI: 82,8 – 97,8) dibandingkan Cq 51,4% (95%CI: 35,9– 66,6) dengan Log Rank (Mantel Cox) <0,001 dan HR 9,3 (95%CI: 2,7 – 31,7). Dua (4%) kasus dengan Cq mengalami kegagalan pengobatan dini (Early Treatment Failure) di hari-3. Kejadian sampingan terbanyak AsAq dan Cq adalah muntah (26% vs 20,4%) dan dua kasus pengobatan Cq merupakan kasus kejadian sampingan serius karena muntah berulang yang memerlukan rawat inap. Efikasi AsAq lebih baik secara signifikan dibandingkan Cq untuk pengobatan *P. Vivax* di Maumere. Muntah merupakan kejadian sampingan AsAq dan Cq yang paling sering terjadi dan memerlukan pengobatan. ACT alternatif yang efektif dan aman dibutuhkan untuk pengobatan infeksi *P. vivax*.

Kata kunci : artesunat, amodiakuin, klorokuin, *P. vivax*.

Abstract

Indonesia as a malaria endemic country is recommended to use Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) for *P. vivax* malaria. Confirmation of Chloroquine resistant and ACT efficacy for *P. vivax* need to be investigated for supporting malaria treatment policy. Papua and East Nusa Tenggara (NTT) contribute the main malaria cases in Indonesia. To evaluate efficacy and safety of Artesunate-Amodiaquine (AsAq) as an ACT programme compared to drug Klorokuin (Cq) as a conventional for vivax malaria at Public Health Care in NTT. This was a clinical study, prospective, efficacy and safety evaluation of AsAq compared to Cq for malaria *P.vivax* subject and followed by 28 days, based on WHO protocol 2003. Intention to treat (ITT) and per protocol (PP) was performed to compare AsAq and Cq efficacy. Safety was evaluated based on the incidence or severity of clinical symptoms by 28 days of follow up. Total of 100 *P. vivax* monoinfection suitable with the inclusion/exclusion criteria was randomized treated with AsAq or Cq. The 28 days efficacy of AsAq and Cq was 93.7% (95%CI: 83.8 –

97.9) versus 56.4% (95%CI: 50.1 – 75.9) with Log Rank (Mantel Cox) <0.001 and Hazard Ratio (HR) 8,3 (95%CI: 2,4 – 28,2) by intention to treat (ITT). Per protocol (PP) efficacy was 93.6% (95%CI: 82.8 – 97.8) compared to Cq 51.4% (95%CI: 35.9– 66.6), Log Rank (Mantel Cox) <0,001 and HR 9,3 (95%CI: 2,7 – 31,7). Two (4%) cases with Cq had early treatment failure (ETF) at day 3. The major adverse event was vomiting for both AsAq and Cq (26% vs 20,4%) and two cases with severe vomiting were hospitalized. The efficacy of AsAq was better significantly than Cq for *P. vivax* treatment in Maumere. Vomiting was the major adverse event for both drugs and needed a treatment. The alternative of effective and safety ACT is needed for *P. vivax* infection.

Key word : artesunate, amodiaquine, choloquine, *P. vivax*.

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara endemis malaria yang merekomendasi *artemisinin-based combination therapy* (ACT) untuk infeksi *Plasmodium vivax*. Obat antimalaria artesunate-amodiaquine (AsAq) adalah ACT pertama di Indonesia yang dipilih untuk pengobatan *P.falciparum* tanpa komplikasi sejak tahun 2004.¹ Beberapa studi menunjukkan bahwa AsAq sesuai dengan kriteria WHO untuk pengobatan infeksi *P.falciparum* tanpa komplikasi yaitu efikasi >95% dan aman.²⁻⁴ Oleh karena *P. vivax* juga merupakan permasalahan malaria di Indonesia maka AsAq dapat diberikan sebagai pilihan pengobatan infeksi *P. vivax*.

Pilihan AsAq untuk pengobatan penderita *P. vivax* didasari bahwa klorokuin (Cq) sebagai obat standar *P. vivax* telah mengalami resisten di beberapa wilayah di Indonesia.⁵⁻⁷ Resistensi *P. Vivax* terhadap Cq dapat menyebabkan kegagalan pengobatan yang akhirnya menyebabkan malaria berat.⁸ Adanya AsAq sebagai ACT pilihan dapat menjadi jalan keluar pengobatan malaria khususnya di daerah dengan dugaan resistensi Cq terhadap *P. vivax*. Namun hasil penelitian di Timika, Papua menunjukkan bahwa efikasi AsAq terhadap *P. vivax* rendah dan kejadian sampingan muntah banyak dikeluhkan.³ Oleh karenanya konfirmasi resistensi *P.vivax* terhadap klorokuin dan efikasi ACT perlu diteliti untuk mendukung kebijakan pengobatan malaria di Indonesia.

Mayoritas kasus malaria berada di Indonesia bagian Timur. Provinsi Papua bersama Nusa Tenggara Timur (NTT) merupakan penyumbang utama kasus malaria. *Annual Malaria Incidence* (AMI) dilaporkan 145 permil dan *Annual Parasite Incidence* (API) 30 per mil pada tahun 2006 di NTT.⁹ Kabupaten Sikka merupakan bagian dari Provinsi NTT dimana ditemukan 87.263 kasus malaria pada tahun 2006 dan secara umum spesies yang paling

sering ditemukan adalah *P. falciparum* dan *P.vivax* dengan rasio 65% : 35%.^{9,10} Klorokuin masih dipergunakan untuk pengobatan *P. vivax* di daerah ini termasuk difasilitas Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas).⁹ Namun demikian resistensi *P. vivax* terhadap Cq telah dilaporkan seiring ditemukannya gen yang berkaitan dengan resistensi terhadap obat tersebut yaitu *pvm-dr1* di Alor,¹¹ yang merupakan wilayah yang dekat dengan Kabupaten Sikka di Provinsi NTT. Sementara penggunaan AsAq untuk pengobatan infeksi *P. vivax* belum dilakukan karena AsAq merupakan kebijakan program pengobatan nasional untuk pengobatan *P. falciparum*.

Dalam upaya penggunaan AsAq sebagai antimalaria secara luas di NTT dan adanya laporan resistensi *P. vivax* terhadap Cq maka penelitian ini bertujuan mengevaluasi efikasi dan keamanan AsAq dibandingkan Cq pada malaria vivaks di Puskesmas, Provinsi NTT. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi pertimbangan program penggunaan Cq dan AsAq untuk pengobatan malaria khususnya infeksi *P. vivax*.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian klinis prospektif, evaluasi efikasi dan keamanan AsAq dan Cq pada pengobatan infeksi *P. vivax*. Subyek yang memenuhi kriteria direkrut dengan randomisasi dan *open label* untuk penentuan obat yang diteliti, sesuai protokol WHO 2003 untuk menilai dan memonitor efikasi obat malaria.¹²

Penelitian dimulai April sampai dengan Desember 2007 di Puskesmas Kopeta yang berada di tengah Kota Maumere, Kecamatan Alok, Kabupaten Sikka, Provinsi Nusa Tenggara Timur.

Subyek penelitian adalah pasien rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah subyek dengan infeksi tunggal *P. vivax* dan parasitemia $\geq 250 /$

μl , umur > 1 tahun dengan berat badan ≥ 5 kg, demam dengan suhu aksila $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ atau riwayat demam dalam 48 jam terakhir, bersedia dan sukarela ikut serta dalam penelitian dengan menanda tangani surat persetujuan setelah penjelasan (PSP). Subyek wanita yang hamil atau menyusui, atau tidak bisa minum obat oral, atau ditemukan tanda-tanda bahaya malaria berat, atau punya riwayat penyakit serius (jantung, ginjal, paru dan hati) tidak diikuti sertakan dalam penelitian ini. Subyek penelitian diamati selama 28 hari sesuai protokol WHO.¹²

Besaran sampel ditentukan berdasarkan studi terdahulu yang menunjukkan efikasi AsAq adalah 90% untuk semua jenis spesies malaria.³ dan Cq 50%.¹³ dengan 95% *confidence interval* dan 80% power dan ditambah 20% antisipasi *loss to follow up*. Dari rumus proporsi dua populasi (*two side test*) diperlukan 50 subyek penelitian untuk setiap obat. Total 100 subyek minimal direkrut pada penelitian ini.

Obat diberikan kepada subyek sesuai hasil randomisasi yang nama obat tersimpan dalam amplop tertutup. Obat AsAq dan Cq diberikan selama 3 hari (hari 0, 1 dan 2) di depan tim peneliti Puskesmas setelah dilakukan pemeriksaan klinis dan apusan darah tepi. Subyek yang muntah setelah ≤ 1 jam pemberian obat pertama, diberikan ulang obat dengan dosis penuh. Jika pada pemberian kedua tersebut masih muntah ≤ 1 jam, subyek dikeluarkan dari penelitian dan diberi pengobatan bakudi Puskesmas. Subyek diminta melakukan kunjungan ulang pada hari ke 7, 14, 21 dan 28. Pada saat kunjungan ulang dilakukan pemeriksaan klinis dan mikroskopi apusan darah.

Obat penelitian adalah kombinasi artesunat dan amodiakuin (ArtesdiaquineTM) dari Beijing Holley-Cotec Pharmaceutical Co Ltd, China, satu tablet Artesunat terdiri 50 mg artesunat yang diberikan dengan dosis tunggal harian 4 mg/kg berat badan, dan satu tablet amodiakuin terdiri 150 mg amodiakuin basa yang diberikan dengan dosis tunggal harian 10 mg *basa/kg* berat badan, selama 3 hari pengobatan pada hari 0, 1, dan 2. Obat perbandingan adalah Cq (ChloroquineTM) dari Kimia Farma, Jakarta, Indonesia. Satu tablet Cq terdiri 150 mg Chloquine basa yang diberikan dengan dosis total 25 mg *basa/kg* berat badan selama 3 hari, dosis tunggal setiap hari 10 mg *basa/kg* berat badan pada hari 0 dan 1, dan 5

mg *basa/kg* berat badan pada hari 2. Primakuin diberikan pada hari ke 28 atau pada hari kambuh pengobatan.

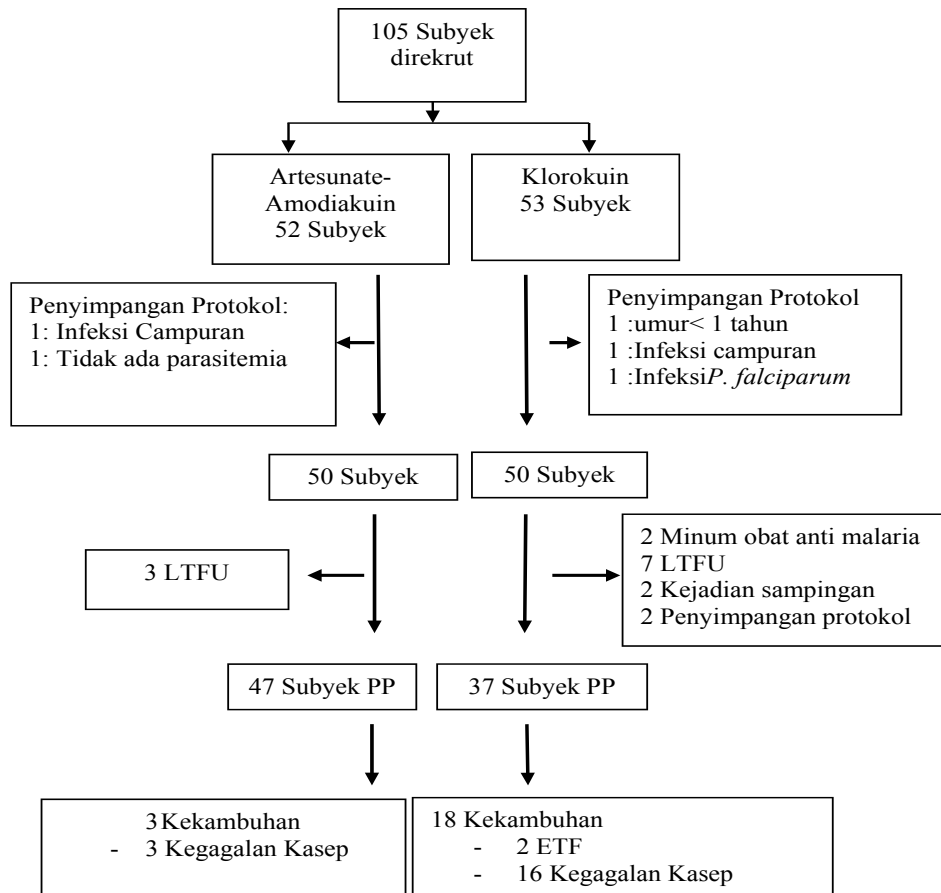
Efikasi AsAq dan Cq dianalisis dengan menilai *adequate parasitological and clinical response* (ACPR) pada populasi *Intention To Treat* (ITT) dan *Per Protocol* (PP) selama pengamatan 28 hari pada kunjungan ulang dengan uji kepintasan, sementara risiko keberhasilan dihitung dengan uji Kaplan Meier dan dibandingkan dengan uji Mante-Haenzel log rank.³ Kasus *lost to follow up*, penyimpangan protokol, pengunduran diri/dikeluarkan dari penelitian dinilai sebagai kasus sensor. Kasus yang dianalisis sebagai kegagalan pada penilaian efikasi adalah kegagalan pengobatan dini (*Early Treatment Failure/ETF*) dan kegagalan kasep. Keamanan dinilai dari insiden, tolerabilitas AsAq dan Cq berdasar manifestasi klinis yang muncul setelah pemberian obat. Analisis luaran lainnya adalah bebas parasitemia yaitu tidak ditemukannya parasit dalam darah setelah pengobatan, serta proporsi pembawa gametosit setelah pengobatan dengan uji statistik *chi square*.

Penelitian ini mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia No KS.02.01/2/223/2007.

Hasil

Dari total 105 subyek yang direkrut, hanya 100 subyek penelitian yang dapat dianalisis, 5 subyek dikeluarkan karena kesalahan diagnosis spesies dan umur (Gambar 1). Pada subyek dengan pengobatan AsAq didapatkan 3 kasus kegagalan kasep dan pada pengobatan Cq didapatkan 18 kasus kegagalan yaitu 2 kasus (4%) kegagalan pengobatan dini (*Early Treatment Failure/ETF*) dan 16 kasus kekambuhan kasep. Dua kasus ETF terjadi pada hari 3 yang disebabkan parasitemia memanjang (*prolonged parasitemia*) disertai demam. Kasus kegagalan kasep umumnya terjadi di hari 14, 28 pada pengobatan AsAq dan hari 3, 14, 28 pada pengobatan Cq.

Karakteristik pada kedua kelompok pengobatan dapat dilihat pada Tabel 1. Anak-anak merupakan subyek terbanyak yaitu $>70\%$. Demam ($>37,5^{\circ}\text{C}$) didapatkan $<50\%$ pada kedua kelompok pengobatan. Parasitemia $>1000/\mu\text{l}$ pada kedua kelompok pengobatan gametositemia ditemukan $>80\%$ subyek pada kedua kelompok tersebut.

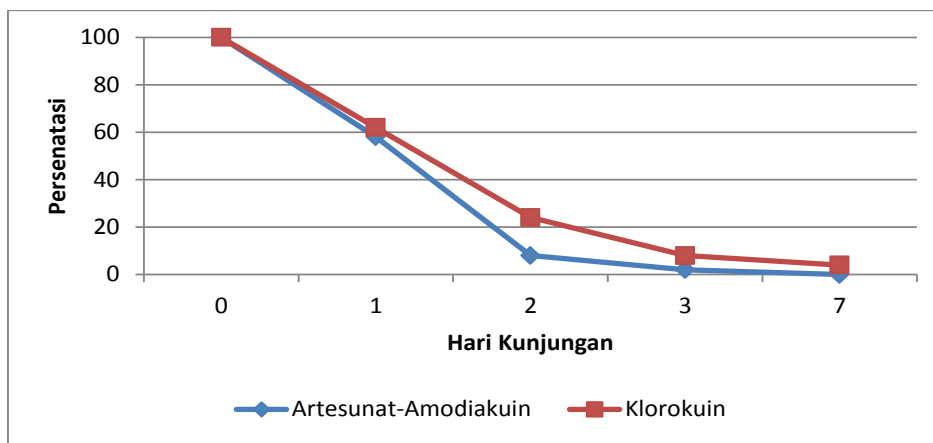


ITT: Intention To Treat ; PP: Per Protocol; LTFU: Lost To Follow Up

Gambar 1. Hasil rekrutment subyek penelitian menurut jenis pengobatan

Tabel : 1 Karakteristik subyek terinfeksi *P. vivax* berdasarkan jenis pengobatan

Karakteristik	Artesunat-Amodiaquin	Klorokuin
Jumlah Subyek (N)	50	50
Laki - laki (%)	60	66
Median Berat badan (kg)	21,5	15
(range)	(6-83)	(7.8-71)
Median Umur (years)	8	5
(range)	(1-54)	(1-52)
<5 tahun (%)	36	44.9
5-14 tahun (%)	36	34.7
>14 tahun (%)	28	20.4
Suhu Axilla ≥ 37.5 0C (%)	24	30
Rerata geometrik Parasitemia aseksual (parasite/ul)(95%CI)	1669	2368
Gametositemia (%)	(1096-2440)	(1635-3294)
Rerata geometrik gametositemia (parasite/ul)	88	92
(95%CI)	51	52
sitemia (parasite/ul)		
(95%CI)	(35 -73)	(34 - 81)



Gambar 2. Proporsi parasit clearance subyek penelitian berdasarkan jenis pengobatan

Tabel 2. Efikasi obat pada subyek penelitian berdasarkan jenis pengobatan

Observasi	AsAq (95%CI)	Klorokuin (95%CI)	Hazard Ratio	Log Rank (Mantel Cox)
Intention to treat (ITT)				
Hari 14	98 (89,5 – 99,7)	89,3 (78,6 – 95,7)	5,4 (0,6 – 46,6)	0.078
Hari 28	93,7 (83,8 – 97,9)	56,4 (50,1 - 75,9)	8,3 (2,4 – 28,2)	<0.001
Per Protocol (PP)				
Hari 14	98 (89,3 – 99,6)	89,1 (77,0 – 95,3)	5,5 (0,6 – 47,0)	0.077
Hari 28	93,6 (82,8 – 97,8)	51,4 (35,9 – 66,6)	9,3 (2,7 – 31,7)	<0.001

Bebas parasit (*parasite clearance*) tidak pernah mencapai 100% sampai hari ketiga pada kedua kelompok pengobatan (gambar 2). Pada penelitian ini didapati 5 kasus dengan parasitemia memanjang (*prolonged parasitemia*) pada hari ke 3 yaitu 1 subyek dengan pengobatan AsAq dan 4 subyek dengan Cq serta 2 subyek dengan Cq masih positif pada hari 7. Gametosit masih ditemukan hingga hari ke 28 pada kedua kelompok pengobatan.

Muntah (26%, 13/50), anoreksia (22%, 11/50), batuk (22%, 11/40), mual (18%, 9/50), pusing (14%, 7/50) merupakan kejadian sampingan yang sering ditemukan pada pengobatan AsAq. Kejadian sampingan pada pengobatan Cq tidak berbeda dengan AsAq yaitu muntah (20,4%, 10/49), anoreksi (16,3,8/49), mual (14,3%,7/49), pusing (12,2%,6/49). Kejadian sampingan muntah berulang pada hari 0 dan 1 di rumah terjadi pada subyek anak (1 tahun dan 14 tahun) pada pengobatan dengan Cq dan dirujuk ke rumah sakit untuk mendapatkan pengobatan lebih lanjut.

Pada hari ke 14 efikasi AsAq secara ITT dan PP $\geq 95\%$, sedangkan Cq $< 95\%$. Pada hari ke 28 secara ITT ataupun PP efikasi kedua obat didapatkan $< 95\%$. Efikasi antara AsAq dan Cq berbeda bermakna secara statistik pada hari ke 28 secara ITT dan PP (tabel 2).

Pembahasan

Efikasi AsAq lebih baik dibandingkan Cq untuk pengobatan infeksi *P. vivax* pada 28 hari pemantauan subyek walaupun kejadian sampingan tidak berbeda. Namun demikian hasil penelitian menunjukkan bahwa efikasi kedua kelompok pengobatan di bawah rekomendasi WHO yaitu $< 95\%$ dan hasil ini konsisten dengan penelitian di Timika, Papua.¹³ Kasus kegagalan yang terjadi pada penelitian ini tidak dibedakan antara relaps, infeksi berulang ataupun infeksi baru. Kasus kegagalan pada AsAq maupun Cq diduga berkaitan dengan adanya resistenssilang dari amodiakuin dengan Cq.^{5,14,15} atau keterkaitannya dengan adanya gen *pvmdr1*,⁶ walaupun pada penelitian ini tidak dilakukan uji resistensi *P.vivax* terhadap Cq dan amodiakuin. Hal ini diperkuat oleh penelitian lain yang menunjukkan mutasi gen *pvmdr1* yang berkaitan dengan resistensi Cq ditemukan di wilayah NTT.¹¹ Namun kejadian relaps bisa saja terjadi, hal ini dikaitkan adanya kasus *prolonged parasitemia* sehingga stadium hipnozoit dapat berkembang di hati akibat kegagalan AsAq dan Cq dalam mengeliminasi parasit.¹⁶ Resistensi *P. vivax* terhadap Cq pada penelitian ini diperkuat adanya kasus ETF, yang dikaitkan dengan kegagalan Cq dalam menghambat pertumbuhan parasit.¹⁷

Kasus ETF pada *P. vivax* konsisten dengan penelitian efikasi Cq di Timika, Papua.⁵ Pada penelitian saat ini didapatkan penyimpangan protokol 2 kasus kegagalan pada hari ke 21 yaitu kekambuhan dengan *P. falciparum*. Kasus ini dapat dihubungkan dengan infeksi campuran *P. falciparum* plus *P. vivax* yang tidak terdeteksi pada level mikroskopis.¹⁸ Untuk keamanan, kejadian sampingan pada kedua kelompok tidak berbeda dan dapat ditolerir oleh subyek penelitian. Kejadian muntah setelah minum obat merupakan faktor dominan yang terjadi pada kedua kelompok pengobatan. Pada subyek dengan Cq ditemukan 2 kasus muntah berulang setelah minum obat yang terjadi di rumah yang menyebabkan subyek dirawat di rumah sakit walaupun secara mikroskopis tidak ditemukan parasitemia. Hal yang sama terjadi pada subyek AsAq walaupun tidak sampai dirawat di Rumah Sakit. Kasus muntah pada AsAq juga ditemukan pada penelitian sebelumnya.³ Kejadian ini dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan dalam minum obat antimalaria. Ketidakepatuhan minum obat dapat menjadi salah satu hal yang mempercepat terjadinya resistensi parasit terhadap antimalaria.¹⁹

Dilaporkan bahwa artesunat mempunyai kemampuan mengeliminasi parasitemia lebih cepat dibandingkan standar antimalaria seperti Cq dan Kina,^{16,20} walaupun demikian dalam penelitian ini proporsi bebas parasit tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok obat. Kasus *prolonged parasitemia* pasca pengobatan yang terjadi pada penelitian ini dapat meningkatkan kasus kekambuhan pada kedua kelompok obat.¹⁹ Hal ini perlu menjadi perhatian karena kemungkinan disebabkan oleh resistensi *P. vivax* terhadap amodiakuin dan Cq. Kecepatan eliminasi parasitemia merupakan dasar yang penting dalam pengobatan infeksi malaria. Hal ini dikaitkan dengan pemutusan siklus hidup parasit dalam darah,²⁰ sehingga parasit dapat segera hilang dari tubuh. Penyebab *prolonged parasitemia* lainnya dapat dihubungkan dengan faktor konsentrasi obat, imunitas, dan perkembangan serta pertumbuhan diri dari individu.²⁰ Selain faktor diatas, pada penelitian ini *prolonged parasitemia* dapat dikaitkan dengan kelompok umur anak,²¹ karena > 50% subyek adalah kelompok anak (\leq 14 tahun). Adanya gametositemia hingga hari ke-28 menunjukkan bahwa primakuin masih sangat dibutuhkan dalam pengobatan infeksi *P. vivax*. Pemberian primakuin pada awal terapi bersama antimalaria ACT atau Cq dapat mengeliminasi

hypnozoit sekaligus mencegah terjadinya relaps. Pada penelitian ini proporsi subyek penelitian dengan demam adalah < 50%, hal ini dikaitkan dengan karakteristik periodisitas demam pada *P. vivax*. Sementara banyaknya subyek anak yang terekrut, berkaitan dengan daerah di wilayah Puskesmas yang merupakan daerah endemis malaria vivaks. Kejadian ini konsisten dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa penderita infeksi *P. vivax* didominasi kelompok anak - anak.²²

Berdasarkan perbedaan efikasi yang signifikan didapatkan risiko kekambuhan pada Cq delapan kali lebih sering dibandingkan AsAq secara ITT pada hari ke-28. Hal ini menunjukkan bahwa Cq sudah tidak dapat direkomendasikan lagi untuk pengobatan infeksi *P. vivax*. Efikasi untuk Cq berdasarkan rekomendasi WHO adalah >95% dalam 28 hari, sementara pada efikasi di hari ke-28 hanya 56,4% (95%CI:50,1 – 75,9) secara ITT bahkan evaluasi di hari ke-14 sudah menunjukkan penurunan efikasi. Tingginya kasus kegagalan di hari ke-14 menunjukkan keterkaitan dengan resistensi.²³ Hal ini memperkuat dugaan bahwa resistensi *P. vivax* terhadap Cq di Maumere telah terjadi. Namun demikian efikasi AsAq pada hari ke 28 hanya 93,7% (95%CI: 93,7 – 97,8). Obat amodiakuin sebagai obat pendamping bagi artesunat harus menjadi perhatian khusus, karena berdasarkan penelitian di Papua Nugini, efikasi amodiakuin plus sulfadoksin-pirimitamin adalah <95%.²⁴ Oleh karenanya amodiakuin harus dipertimbangkan penggunaannya dalam kombinasi pengobatan untuk infeksi *P. vivax*. Alternatif kombinasi artemisinin derivatif plus obat anti malaria pendamping tetap dibutuhkan untuk mengganti penggunaan Cq sementara amodiakuin sebagai obat pendamping Artemisinin derivatif perlu dipertimbangkan penggunaannya untuk infeksi *P. vivax*.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan uji molekuler terhadap kasus kegagalan karena sulitnya membedakan relaps, kambuh ulang atau infeksi baru. Keterbatasan lainnya adalah tidak dilakukannya uji invitro untuk menilai resistensi *P. vivax* terhadap Cq atau amodiakuin.

Kesimpulan

Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan bahwa efikasi AsAq lebih baik daripada Cq meskipun efikasi di bawah rekomendasi WHO. Kejadian sampingan pada kedua kelompok pengobatan dapat ditoleransi

dengan baik walaupun kasus muntah dominan ditemukan pada kedua kelompok pengobatan.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian Cq tidak direkomendasikan untuk pengobatan infeksi *P. vivax* terutama di wilayah dengan *P. Vivax* resisten Cq, sementara penggunaan AsAq harus dipertimbangkan karena efikasinya <95% dan kasus muntah yang dominan ditemukan. Dengan demikian alternatif ACT yang mempunyai efikasi dan keamanan yang sesuai dengan rekomendasi WHO diperlukan untuk pengobatan infeksi *P. vivax*.

Ucapan Terima Kasih

Kami berterima kasih kepada staf Dinas Kesehatan Provinsi NTT, Kabupaten Sikka dan dr Regina Grace dan staf Puskesmas Kopeta (Kota) yang telah mendukung terlaksananya penelitian. Kami juga berterima kasih kepada dr Wera Damianus (mantan Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Sikka / Wakil Bupati Sikka), drg Tuti (Kepala Puskesmas Kopeta) dan dr Asep Purnama, SpPD (Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sikka) untuk dukungan penelitian. Kami mengucapkan terima kasih kepada mikroskopist (Rini, Ririn dan Endah) dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) untuk bantuan pemeriksaan silang mikroskopis. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Erna Tresnaningsih (mantan Kepala Pusat Biomedis dan Farmasi, Balitbangkes) dan Alm dr. Endang R Sedyaningsih, MPH, Dr.PH (mantan Kepala Biomedis dan Farmasi Pusat Penelitian dan Pengembangan/ Menteri Kesehatan Indonesia 2009 - 2012). Kami juga berterima kasih kepada dr. Ferdinand Laihad (mantan Kepala Subdit malaria P2PL, Kemkes) dan stafnya yang telah memberikan bantuan obat penelitian.

Dana: Penelitian ini didanai oleh TDR-WHO Small Grand SN No:1153 tahun 2007.

Daftar Pustaka

1. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI; 2009.
2. Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M, et al. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 359:1365-72. 2002;359:1365 - 72.
3. Hasugian A, Purba H, Kenangalem E, Wuwung R, Ebsworth E, Maristela R, et al. Dihydroartemisinin-Piperaquine versus Artesunate-Amodiaquine: Superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant Plasmodium falciparum and Plasmodium

- vivax Malaria. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(8):1067 - 74.
4. Barennes H, Nagot N, Valea I, Koussoube-Balima T, Ouedraogo A, Sanou T, et al. A randomized trial of amodiaquine and artesunate alone and in combination for treatment of uncomplicated falciparum malaria in children from Burkina Faso. *Tropical Medicine and International Health*. April 2004;9(4):438 - 44.
5. Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Wuwung M, Brockman A, Edstein M, et al. Therapeutic response of multidrug-resistant Plasmodium falciparum and P. vivax to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in southern Papua, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(4):351-9.
6. Baird JK. Chloroquine Resistance in Plasmodium vivax. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*2004;48(11):4075 - 83.
7. Baird J, Basri H, Purnomo, Bangs M, Subianto B, Patchen L, et al. Resistance to chloroquine by Plasmodium vivax in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;44:547 -52.
8. Price RN, Douglas NM, Anstey NM. New developments in Plasmodium vivax malaria: severe disease and the rise of chloroquine resistance. *Current opinion in infectious diseases*. 2009;22(5):430-5.
9. Profil Kesehatan Nusa Tenggara Timur. Dinas Kesehatan Provinsi NUSA Tenggara Timur. 2007.
10. Laporan rekapitulasi malaria klinis, sediaan darah diperiksa, positif dan spesies Plasmodium di Indonesia 2003. Sub Direktorat Malaria Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI. 2004.
11. Brega S, Meslin B, De Monbrison F, Severini C, Gradoni L, Udonsangpetch R, et al. Identification of the Plasmodium vivax mdr-like gene (pvmdr1) and analysis of single-nucleotide polymorphisms among isolates from different areas of endemicity. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(2):272-7.
12. MALARIA UF. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. 2003.
13. Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Wuwung M, Brockman A, Edsteing M, et al. Therapeutic response of multidrug-resistant Plasmodium falciparum and P. vivax to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in southern Papua, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(4-4):351-9.
14. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, Hallett R, Ahmed J, Drakeley C, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine sulfadoxinepyrimethamine, amodiaquine artesunate, and artemether-

- lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2005;365:1474 - 80.
15. Ochong EO, Broek IVFVD, Keus K, Nzila A. Short report: association between chloroquine and amodiaquine resistance and allelic variation in the *Plasmodium falciparum* multiple drug resistance 1 gene and the chloroquine resistance transporter gene in isolates from the upper Nile in Southern Sudan. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(2):184 - 7.
 16. Pukrittayakamee S, Chantra A, Simpson JA, Vanijanonta S, Clemens R, Looareesuwan S, et al. Therapeutic responses to different antimalarial drugs in Vivax malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(6):1680-5.
 17. Russell B, Chalfein F, Prasetyorini B, Kenangalem E, Piera K, Suwanarusk R, et al. Determinants of in vitro drug susceptibility testing of *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):1040-5. Epub 2008/01/09.
 18. Mason DP, Krudsood S, Wilairatana P, Viriyavejakul P, Silachamroon U, Chokeyjindachai W, et al. Can treatment of *P. Vivax* lead to a unexpected appearance of *Falciparum* malaria? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(1):57 - 63.
 19. White NJ. Why is it that antimalarial drug treatments do not always work. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 1998;92(4):449-58.
 20. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malaria journal*. 2008;7 Suppl 1:S8. Epub 2009/02/20.
 21. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Science*. 2002;66:185 - 200.
 22. Phimpraphi W, Paul RE, Yimsamran S, Puangsa-art S, Thanyavanich N, Maneeboonyang W, et al. Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in a Karen population in Thailand. *Malaria journal*. 2008;7(1):99 doi:10.1186/475-2875-7-99.
 23. Schapira A, Franco LA, Averkiew L, Schwalbach J, Suleimanov G. The *Plasmodium falciparum* chloroquine in vivo test: extended follow-up is more important than parasite counting. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1988;82(1):39-43.
 24. Marfurt J, Müller I, Sie A, Maku P, Goroti M, Reeder JC, et al. Low efficacy of amodiaquine or chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine against *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Papua New Guinea. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;77(5):947-54.