

RESPON KLINIS DAN PARASITOLOGIS DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN PADA SUBYEK MALARIA FALSIPARUM DAN MALARIA VIVAKS PADA HARI KE-3 KUNJUNGAN ULANG

Yenni Risniati,* Armedy Ronny Hasugian,* Hadjar Siswanto,* Rossa Avrina,
Emiliana Tjitra,* Delima*

CLINICAL RESPONSE AND PARASITOLOGICAL DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN SUBJECT TO FALCIPARUM MALARIA AND MALARIA VIVAKS ON 3th DAY RE VISIT

Abstract

Background: Clinical and parasitological response of malaria treatment on day 3 follow-up (D3) is a crucial condition to predict the successful of treatment. D3 is a period time that Early Treatment Failure may happen which may cause severe or complicated malaria. Moreover, if the asexual parasitemia is still detected more than 10% study subjects, it is assumed parasites resistance against artemisinin. **Methods:** Analysis used data from Monitoring Drug Resistance In Subject With *P.falciparum* And *P.vivax* Malaria In Kalimantan And Sulawesi. Clinical data was gotten from anamnesis to identify clinical symptoms and physical examination including vital and clinical signs that was notified in case report form (CRF). Parasitological data was cross check examination from NIHRD microscopist for parasite density, and PCR examination result for *Plasmodium* detection and speciation that were recorded in log book and/or CRF. Clinical and parasitological response of DHP was examined with compared the condition of falciparum and vivax malaria on D0 (before treatment) and D3 (after 3 days treatment with completed dose). **Result:** Total malaria subject that were analyzed 206 subject, that were 119 falciparum malaria and 87 vivax malaria. Proportion subject falciparum and vivax malaria with clinical symptoms deceased significantly on D3 ($p < 0.05$), accepted diarrhea on subject with vivax malaria. Proportion clinical signs also decreased significantly on D3, accepted dyspneu on falciparum malaria subject. From 206 malaria subject, only 1 subject (0,8%) with falciparum malaria that still was found asexual parasite with low density (10/ul). Proportion subject with gametocyte also decreased significantly on falciparum malaria ($p = 0,000$) and vivax malaria ($p = 0,000$). **Conclusion:** Clinical and parasitological response of DHP in falciparum and vivax subjects was excellent by D3. Only one falciparum malaria subject (0,8%) was still detected asexual parasitemia with the density of 10/ul. DHP has rapid action and no clear signs artemisinin resistance.

Key words: Malaria, dihydroartemisinin-piperaquin, clinical respons, parasitological respons, D3

Abstrak

Latar belakang: Respon klinis dan parasitologis pengobatan malaria pada hari ke 3 kunjungan ulang (H3), merupakan keadaan yang penting untuk memprediksi keberhasilan pengobatan. H3 merupakan kurun waktu yang memungkinkan terjadinya kegagalan pengobatan dini (Early Treatment Failure) yang dapat mengakibatkan malaria berat atau malaria dengan komplikasi. Selain itu apabila parasitemia masih terdeteksi pada H3 sebanyak $\geq 10\%$ dapat sebagai tanda sudah terjadi resisten parasit terhadap derivat artemisinin. **Metode:** Analisis menggunakan data Monitoring Pengobatan malaria dengan DHP di Kalimantan dan Sulawesi. Data klinis merupakan hasil anamnesis untuk mengidentifikasi gejala klinis, dan pemeriksaan fisik termasuk tanda vital dan tanda klinis yang tercatat di formulir rekam medis subyek. Sedangkan data parasitologis merupakan data hasil pemeriksaan cek silang mikroskopis untuk kepadatan parasit, dan hasil PCR untuk deteksi dan spesiasi Plasmodium yang tercatat di log book dan/atau di formulir rekam medis subyek. Respon klinis dan respon parasitologis DHP dinilai dengan membandingkan keadaan subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks pada H0 (sebelum pengobatan) dengan H3 (pada hari setelah pengobatan dengan dosis lengkap 3 hari). **Hasil:** Jumlah subyek malaria yang dianalisis adalah 206 yaitu 119 malaria falsiparum dan 87 malaria vivaks. Gejala klinis subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks yang mendapat pengobatan DHP berkurang proporsinya secara bermakna pada H3 ($p < 0,05$), kecuali diare pada subyek malaria vivaks. Demikian pula tanda klinis berkurang proporsinya secara bermakna pada H3 ($p < 0,05$), kecuali sesak nafas pada subyek malaria falsiparum. Dari total 206 subyek malaria, hanya satu kasus (0,8%) malaria falsiparum yang masih terdeteksi parasit aseksualnya dengan kepadatan rendah (10/ul). Proporsi subyek dengan gametositemia juga menurun bermakna pada malaria falsiparum ($p = 0,000$) dan malaria vivaks ($p = 0,000$). **Kesimpulan:** Respon klinis dan parasitologis DHP pada subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks sangat baik di H3. Hanya satu subyek malaria falsiparum (0,8%) yang masih terdeteksi aseksual parasitemia dengan kepadatan 10/ul. DHP cepat kerjanya dan belum ada tanda yang jelas parasit resisten artemisinin.

Kata kunci: Malaria, dihidroartemisinin-piperakuin, respon klinis, respon parasitologis, H3.

Submit: 5 Juli 2011, Review 1: 6 Juli 2011, Review 2: 6 Juli 2011, Eligible articles: 19 November 2011

Pendahuluan

Malaria masih merupakan masalah kesehatan yang cukup besar di dunia, sehingga menjadi salah satu target *Millenium Development Goals* (MDGs).¹ Di Indonesia 70% penduduk tinggal di daerah endemis malaria.² Kasus baru malaria di Indonesia yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan darah pada tahun 2009-2010 adalah 22,9%. *Periode prevalence* 1 bulan pada pertengahan 2010 adalah 0,6% untuk malaria yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan darah dan 10,6% untuk penduduk yang pernah mengalami gejala malaria. Semua provinsi di Kalimantan dan Sulawesi memiliki angka kesakitan yang tinggi ($> 10\%$). Angka kesakitan di Kalimantan Barat 53,1%, Kalimantan Tengah 40%, Kalimantan Timur 38,1%, Kalimantan Selatan 19,3%,

Sulawesi Utara 61,7%, Sulawesi Barat 56,0%, Sulawesi Tengah 44,1%, Gorontalo 26,1%, Sulawesi Selatan 20,1% dan Sulawesi Tenggara 19,8%.³

Sehubungan dengan tingginya resistensi terhadap obat antimalaria standar klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin, Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization/WHO*) merekomendasikan *Artemisinin Based Combination Therapy* (ACTs) sebagai obat antimalaria terkini.⁴ ACTs yang digunakan oleh Program Pemberantasan Malaria (P2 Malaria) Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Pencegahan Lingkungan (P2&PL), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia adalah Artesunat-amodiakuin (AAQ). ACTs lainnya yang direkomendasikan adalah dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) yang baru digunakan di Papua

* Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

dan akan diperluas ke provinsi lainnya.² Untuk memperluas penggunaan DHP, perlu data dasar pemilihan DHP sebagai obat antimalaria di provinsi lainnya terutama data resistensi.

Kondisi pada 3 hari pertama pengobatan DHP merupakan masa penting karena apabila terjadi kekambuhan klinis (demam) dan parasitologis pada hari ke-1 hingga hari ke-3 kunjungan ulang (H1-H3) maka terjadi kemungkinan Kegagalan Pengobatan Dini (*early treatment failure/ETF*) yang merupakan tanda terjadinya resistensi terhadap obat antimalaria. WHO mendefinisikan adanya kecurigaan resistensi terhadap derivat artemisinin apabila ditemukan parasit pada $\geq 10\%$ kasus setelah 3 hari pengobatan.⁵ Penelitian di Rwanda dan Papua New Guinea telah menemukan $\geq 10\%$ kasus yang masih ditemukan parasit pada 3 hari pengobatan dengan ACT.⁴ Artikel ini khusus membahas itu dilakukan analisis mendalam respon klinis dan parasitologis khusus pada H3 subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks yang mendapat pengobatan DHP di Kalimantan dan Sulawesi.

Metode

Dalam analisis ini digunakan data Monitoring Pengobatan Malaria dengan DHP di Kalimantan dan Sulawesi pada H0 dan H3 untuk mengetahui respon klinis dan parasitologis subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks yang mendapat pengobatan dengan DHP. Penelitian dilakukan di 4 provinsi yaitu Sulawesi Utara, Sulawesi Tengah, Kalimantan Tengah dan Kalimantan Barat. DHP yang digunakan adalah Arterakine[®] dari *Pharbaco Central Pharmaceutical Joint Stock Company, Thanh Xuan-Soc Son*, Hanoi, Vietnam, dengan nomor *batch* 010909. DHP diberikan selama 3 hari pada H0, H1 dan H2 dengan dosis dihidroartemisinin 2-4 mg/KgBB/hari dan piperakuin 16-32 mg/KgBB/hari. Satu tablet DHP terdiri dari 40 mg dihidroartemisinin dan 320 piperakuin basa. Apabila terjadi kekambuhan klinis (demam) dan parasitologis pada H1-H3 maka terjadi ETF yang merupakan tanda terjadinya resistensi terhadap obat antimalaria.

Pemilihan subyek sesuai dengan protokol *Methods For Surveillance Of Antimalarial Drug Efficacy*, WHO.⁶ Diagnosis malaria falsiparum dan malaria vivaks di Puskesmas ditentukan menggunakan sediaan apus darah tebal yang

diwarnai dengan *Giemsa*. Untuk penapisan sediaan apus darah tebal diwarnai dengan *Giemsa* 10% selama 10-15 menit. Setelah perekrutan sediaan apus darah yang diambil adalah sediaan apus darah tebal dan tipis yang diwarnai dengan *Giemsa* 2,5%-3% selama 45-60 menit. Hasil pemeriksaan di Puskesmas, diperiksa silang di Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) oleh tenaga mikroskopis yang telah disertifikasi dan dipastikan dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

Data klinis diambil dari hasil pemeriksaan fisik dan gejala klinis yang terdapat dalam rekam medis subyek pada H0 dan H3. Data parasitologis diambil dari hasil pemeriksaan mikroskopis yang dilakukan di Balitbangkes, sedangkan data mengenai spesies parasit diperoleh dari hasil spesiasi menggunakan PCR yang tercatat dalam rekam medis subyek. Analisis data menggunakan program SPSS 15.0. Data gejala klinis, pemeriksaan fisik dan gametosit dianalisis dengan analisis frekuensi dan McNemar, ditampilkan dalam jumlah, persentase dan kemaknaan (nilai-p). Data parasit aseksual dianalisis dengan analisis frekuensi dan binomial, ditampilkan dalam median, nilai minimum-maksimum dan kemaknaan (nilai-p).

Hasil

Dari 229 subyek yang direkrut, setelah diperiksa spesiasi dengan PCR didapatkan hanya 119 subyek didiagnosis sebagai malaria falsiparum dan 88 subyek sebagai malaria vivaks. Namun dari 88 subyek malaria vivaks, ada 1 subyek yang tidak minum obat lengkap karena muntah sehingga hanya 87 subyek malaria vivaks yang dianalisis.

a. Karakteristik Subyek

Dari seluruh subyek penelitian sebagian besar adalah anak-anak dan merupakan suku asal daerah penelitian. Proporsi laki-laki dan perempuan hampir sama. Berat badan berkisar antara 8,9 kg - 80,0 kg pada malaria falsiparum dan 7,5 kg - 70 kg pada malaria vivaks. Semua subyek dalam penelitian mempunyai riwayat demam dalam 2 hari terakhir, namun ada subyek yang sudah tidak demam pada saat diperiksa. Median suhu adalah 37,5°C pada malaria falsiparum dan 36,8°C pada malaria vivaks. Tekanan darah sistolik maupun diastolik pada subyek malaria falsiparum ada yang tinggi,

tekanan darah sistolik dan diastolik pada malaria vivaks normal (Tabel 1).

b. Subyek Malaria Falsiparum

Kondisi klinis dan parasitologis subyek malaria falsiparum membaik setelah minum DHP selama 3 hari. Pada pemeriksaan fisik terjadi penurunan jumlah subyek demam. Terjadi

penurunan jumlah subyek yang mempunyai abnormalitas pada pemeriksaan kepala, mata, telinga, hidung, tenggorokan dan abdomen yang bermakna (Tabel 2). Abnormalitas yang ditemukan pada pemeriksaan kepala dan mata adalah konjungtiva anemis dan ikterik, pada pemeriksaan telinga, hidung dan tenggorokan adalah batuk dan pilek.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Terinfeksi *P. falciparum* atau *P. vivax*

Karakteristik	<i>P. falciparum</i> (N=119)	<i>P. vivax</i> (N=87)
Umur (%)		
a. 6-59 bulan	14.3	33,3
b. 5-9 tahun	21.8	26,4
c. 10-14 tahun	22.7	9,2
d. >14 tahun	41.2	31,0
Jenis kelamin laki-laki (%)	53.8	51,7
Suku pendatang (%)	5.0	13,8
Median berat badan (minimum-maksimum, kg)	35,0 (8,9-80,0)	18,5 (7,5-70)
Median suhu (minimum-maksimum, °C)	37,5 (35,2-40,2)	36,8 (34,9-40,2)
Median tekanan darah sistolik (minimum-maksimum, mmHg)	110 (90-170)	110 (90-120)
Median tekanan darah diastolik (minimum-maksimum, mmHg)	70 (50-100)	70 (60-90)
Median frekuensi nadi /menit (minimum-maksimum)	96 (63-176)	100 (68-160)
Median frekuensi nafas/menit (minimum-maksimum)	26 (18-38)	26 (18-42)

abnormalitas pada pemeriksaan sistem pernafasan adalah sesak. Abnormalitas pemeriksaan abdomen adalah pembesaran hati dan limpa.

Penurunan yang bermakna juga terdapat pada setiap gejala klinis (Tabel 3). Subyek yang mempunyai gejala demam, nyeri otot, nyeri sendi dan sakit kepala 82,5% mendapat analgetik/antipiretik. Subyek dengan gejala mual, muntah, sakit perut yang mendapatkan antasida hanya 43,9%. Subyek batuk yang mendapatkan antitusif/ekspektoran hanya 19,0%.

Jumlah parasit aseksual juga mengalami penurunan yang bermakna. Ada 1 (0,8%) subyek yang masih memiliki parasit aseksual dalam darah setelah selesai minum DHP dengan jumlah parasit aseksual pada H3 kunjungan adalah 10 parasit/ μ l dari 1252 parasit/ μ l pada H0 (terjadi penurunan jumlah parasit lebih dari 99%). Jumlah subyek yang memiliki gametosit dalam darahnya juga menurun bermakna sesudah minum DHP (Tabel 4).

Tabel 2. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Fisik Subyek Malaria Falsiparum Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Aspek Pemeriksaan	H0		H3		P
	N	%	N	%	
Demam	65	54,6	5	4,2	-
Keadaan Umum abnormal	2	1,7	0	0	-
Kepala, mata abnormal	32	26,9	12	10,1	0,000
Telinga, hidung, tenggorokan abnormal	13	10,9	7	5,9	0,031
Sistem pernafasan abnormal	0	0	1	0,8	-
Abdomen abnormal	29	24,4	22	18,5	0,016

Tabel 3. Perbandingan Gejala Klinis Subyek Malaria Falsiparum Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Gejala Klinis	H0		H3		P
	N	%	N	%	
Merasa tidak sehat	110	92,4	12	10,1	0,000
Gangguan tidur	69	58,0	5	4,2	0,000
Menggigil	59	49,6	2	1,7	0,000
Berkeringat	90	75,6	14	11,8	0,000
Nyeri otot dan sendi	88	73,9	15	12,6	0,000
Lemah	95	79,8	18	15,1	0,000
Sakit kepala	91	76,5	16	13,4	0,000
Pusing	57	47,9	12	10,1	0,000
Batuk	42	35,3	27	22,7	0,009
Berdebar-debar	26	21,8	3	2,5	0,000
Tidak nafsu makan	85	71,4	12	10,1	0,000
Mual	42	35,3	12	10,1	0,000
Muntah	35	29,4	2	1,7	0,000
Sakit perut	35	29,4	7	5,9	0,000
Diare	10	8,4	1	0,8	0,004

Tabel 4. Perbandingan Stadium Parasit Pada Subyek Malaria Falsiparum Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Stadium Parasit	H0	H3	P
Jumlah Parasit Aseksual: median (minimum-maksimum)/ μ l	5588,2 (20-122413)	0 (0-10)	0,000
Gametosit : N (%)	38 (31,9)	16 (13,4)	0,000

Tabel 5. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Fisik Subyek Malaria Vivaks Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Aspek Pemeriksaan	H0		H3		P
	N	%	N	%	
Demam	32	36,8	2	2,3	0,000
Keadaan Umum abnormal	0	0	0	0	-
Kepala, mata abnormal	17	19,5	8	9,2	0,004
Telinga, hidung, tenggorokan abnormal	14	16,1	6	6,9	0,070
Abdomen abnormal	16	18,4	9	10,3	0,016

Tabel 6. Perbandingan Gejala Klinis Subyek Malaria Vivaks Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Gejala Klinis	H0		H3		P
	N	%	N	%	
Merasa tidak sehat	75	86,2	7	8,0	0,000
Gangguan tidur	30	34,5	5	5,7	0,000
Menggigil	59	67,8	1	1,1	0,000
Berkeringat	64	73,6	16	18,4	0,000
Nyeri otot dan sendi	50	57,5	5	5,7	0,000
Lemah	69	79,3	13	14,9	0,000
Sakit kepala	56	64,4	7	8,0	0,000
Pusing	28	32,2	0	0	-
Batuk	34	39,1	21	24,1	0,012
Berdebar-debar	7	8,0	1	1,1	0,031
Tidak nafsu makan	41	47,1	10	11,5	0,000
Mual	39	44,8	3	3,4	0,000
Muntah	22	25,3	0	0	-
Sakit perut	23	26,4	2	2,3	-
Diare	4	4,6	4	4,6	1,000

Tabel 7. Perbandingan Stadium Parasit Pada Subyek Malaria Vivaks Sebelum dan Sesudah Minum DHP

Stadium Parasit	H0	H3	P
Jumlah Parasit Aseksual: median (minimum-maksimum)/ μ l	3375 (59-49575)	0	0,000
Gametosit : N (%)	79 (90,8)	1 (1,1)	0,000

c. Subyek malaria vivaks

Kondisi klinis subyek dengan malaria vivaks juga membaik setelah minum DHP. Pada pemeriksaan fisik didapatkan demam menurun secara bermakna (Tabel 5). Pada pemeriksaan kepala, mata, telinga, hidung, tenggorokan dan abdomen juga membaik secara bermakna. Ada 6,9% subyek masih memiliki kelainan pada telinga, hidung dan tenggorokan dengan gejala batuk dan pilek. Kelainan pada abdomen subyek adalah pembesaran hati dan limpa.

Terjadi penurunan yang bermakna pada hampir setiap gejala yang dirasakan subyek kecuali pada diare dan gejala lainnya yaitu epistaksis dan pilek (Tabel 6). Subyek dengan keluhan demam, nyeri otot dan sendi serta sakit kepala yang mendapatkan analgetik/antipiretik sebesar 86,3%. Subyek yang mengalami mual, muntah dan sakit perut yang mendapatkan antasid hanya 39,6%. Subyek yang mengalami batuk yang mendapatkan antitusif/ekspektoran hanya 29,4%.

Kepadatan parasit aseksual dalam darah menurun bermakna dan sesudah minum obat tidak ada lagi subyek yang masih mempunyai parasit aseksual dalam darahnya. Penurunan jumlah subyek yang memiliki gametosit dalam darah juga menurun secara bermakna dan setelah minum obat hanya ada 1 subyek yang masih terdapat gametosit dalam darahnya (Tabel 7).

Pembahasan

Dihidroartemisinin merupakan derivat artemisinin yang bekerja cepat dan mencapai puncak konsentrasi di dalam plasma dalam 3,1 jam. Piperakuin merupakan turunan bisquinoline yang mempunyai aktifitas melawan *P.falciparum* resisten terhadap klorokuin. Kedua obat tersebut mempunyai aktifitas yang tinggi dalam membunuh parasit aseksual plasmodium pada manusia.^{7,8} Beberapa penelitian mendapatkan DHP efektif, aman dan dapat diterima dengan baik pada anak maupun dewasa.⁸⁻¹⁰ Kejadian sampingan yang pernah ditemukan pada pemberian DHP antara lain pusing, mual, muntah, sakit perut, diare, gatal dan gangguan tidur.^{7,8} Tidak ditemukan kelainan hematologi, jantung dan hati setelah pengobatan dengan DHP.⁹

Pada malaria falsiparum, hasil menunjukkan bahwa terjadi perbaikan gejala klinis dan hasil pemeriksaan fisik serta parasitologis yang

bermakna setelah minum DHP. Hal ini menunjukkan efikasi DHP pada 3 hari pertama cukup baik walaupun masih terdapat subyek yang mempunyai gejala klinis pada H3. Kelainan pada saluran pernafasan yaitu sesak terjadi di H3 sedangkan di H0 tidak ada. Pada penelitian sebelumnya tidak ditemukan kejadian sampingan sesak pada pengobatan DHP. Kemungkinan sesak terjadi karena penyakit lain yang diderita subyek namun data mengenai penyakit lainnya tersebut tidak dikumpulkan dalam penelitian ini. Bermaknanya perubahan gejala klinis menjadi baik bisa disebabkan oleh keberhasilan terapi kausal dengan DHP atau juga oleh pemberian obat simtomatik seperti analgetik/antipiretik dan antasid. Pada penelitian ini hanya 82,5% subyek demam, nyeri otot dan sendi serta sakit kepala yang diberi analgetik/antipiretik, 43,9% subyek mual, muntah dan nyeri perut yang diberi antasida sehingga kemungkinan besar perbaikan gejala klinis merupakan efek keberhasilan terapi kausal. Gejala klinis yang terdapat di H3 bisa juga disebabkan oleh kejadian sampingan DHP dan jumlahnya yang sedikit menunjukkan bahwa pemberian DHP dapat diterima baik dan aman untuk pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi.⁸

DHP juga menurunkan parasit aseksual dengan efektif. Pada H3 hanya 1 (0,8%) subyek yang masih mengandung parasit aseksual dalam darah. Hal ini bukan merupakan ETF karena pada H3 subyek tidak mengalami demam dan parasit aseksual yang masih terdeteksi <25% dari jumlah parasit pada H0, sehingga masih dapat ditolerir. Pada H7 sudah tidak ditemukan parasit aseksual dalam darah subyek tersebut. DHP cukup efektif dalam membunuh gametosit, dibuktikan dengan penurunan bermakna jumlah subyek dengan gametosit pada H3. Walaupun masih ada 13,4 % subyek pada H3 yang masih mengandung gametosit, pada H28 gametosit sudah tidak ditemukan pada semua subyek. Penelitian yang dilakukan oleh Hasugian dkk mendapatkan AAQ dan DHP sama efektifnya dalam menurunkan *parasite clearance*.

Seperti pada malaria falsiparum, hasil analisis pada malaria vivaks menunjukkan bahwa terjadi perbaikan gejala klinis dan hasil pemeriksaan fisik serta parasitologis yang bermakna setelah minum DHP. Hal ini membuktikan bahwa DHP juga efektif untuk pengobatan malaria vivaks. Jumlah subyek

dengan keluhan diare pada H0 dan H3 yang tidak mengalami penurunan bisa disebabkan kejadian sampingan DHP. Beberapa subyek juga masih mengalami beberapa gejala klinis pada H3. Subyek malaria vivaks dengan keluhan demam, nyeri otot dan sendi serta sakit kepala hanya terjadi pada 86,3% yang diberi analgetik/antipiretik, 39,6% dengan keluhan mual, muntah dan nyeri perut yang diberi antasida sehingga kemungkinan besar perbaikan gejala klinis disebabkan oleh keberhasilan terapi kausal. Kemungkinan gejala klinis yang terdapat di H3 bisa juga disebabkan oleh kejadian sampingan DHP, namun karena jumlahnya juga sedikit, hal itu menunjukkan bahwa pemberian DHP dapat diterima baik dan aman untuk pengobatan malaria vivaks tanpa komplikasi.⁷

DHP juga menurunkan parasit aseksual dengan efektif. Pada H3 tidak ada subyek dengan parasitemia. Hal ini membuktikan DHP efektif dalam membunuh parasit aseksual *P. vivaks*. DHP juga cukup efektif dalam membunuh gametosit, dibuktikan dengan penurunan bermakna jumlah subyek dengan gametosit pada H3 dan hanya 1 subyek yang pada H3 yang masih memiliki gametosit.

Kesimpulan

Respon klinis dan parasitologis DHP pada subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks sangat baik di hari ke-3. Gejala klinis dan hasil pemeriksaan fisik malaria falsiparum dan malaria vivaks menurun bermakna pada hari ke-3 dibandingkan hari ke-0. Pemeriksaan laboratorium malaria mendapatkan penurunan jumlah parasit aseksual yang bermakna pada hari ke-3 dibandingkan hari ke-0. Hanya 1 subyek (0,8%) malaria falsiparum yang masih ditemukan parasitemia dengan kepadatan parasit rendah. Jumlah subyek dengan gametosit menurun bermakna pada hari ke-3 dibandingkan hari ke-0. Menunjukkan kerja DHP cepat dan belum ada tanda yang jelas adanya resistensi artemisinin untuk pengobatan malaria falsiparum dan malaria vivaks.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih ditujukan kepada *Global Fund Round 8* dan Subdit P2 Malaria, Direktorat Jenderal PP & PL, Kementerian Kesehatan RI

yang telah memfasilitasi penelitian ini. Ucapan ini juga ditujukan kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, tim peneliti pusat, Dinas Kesehatan Propinsi dan Kabupaten yang terpilih sebagai lokasi sentinel penelitian, tim peneliti daerah (Puskesmas yang terpilih sebagai sentinel penelitian) dan pihak-pihak yang telah bekerjasama hingga terlaksananya penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Potential Contributions To The MDG Agenda From The Perspective of ICPD. Brasilia; UNFA, Ipea; 2007 [Cited 2011 May 28] Available from: <http://www.unfpa.org.br/lacodm/publicacionesa.htm>
2. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2008.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2010: 292-319.
4. World Health Organization. Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000-2010, 2010 [Cited 2011 May 30] Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500470_eng.pdf
5. Global Plan For Artemisinin Resistance Containment. Geneva, World Health Organization, 2011 [Cited 2011 May 30] Available from: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011.pdf
6. World Health Organization. Methods For Surveillance Of Antimalarial Drug Efficacy. Geneva, World Health Organization, 2009 [Cited 28 May 2011] Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf
7. Ashley EA, 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 Disease* 2004;190:1773-82.

-
-
8. Arijanto PN, Editor. Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC; 2000 : 211.
 9. Denis MB, et al. Efficacy and Safety of Dihydroartemisinin Piperazine (Artekin) in Cambodian Children and Adults with Uncomplicated Falciparum Malaria. *Clinical Infectious Disease* 2002; 35: 1469-76.
 10. Hasugian AR, et al. Dihydroartemisinin-Piperazine versus Artesunate-Amodiaquine: Superior Efficacy and Posttreatment Prophylaxis Against Multidrug-Resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Malaria. *Clinical Infectious Disease* 2007; 44: 1067-74.
 11. Davis TME, Hung TY, Sim IK, Karunajeewa, Ilett KF. Piperazine. *Drugs* 2006; 65(1): 75-87.