

# PERBANDINGAN EFEKTIFITAS DOSIS SEKALI MINUM ARTEMISININ-NAFTOKUIN DENGAN DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN PADA PENGOBATAN PASIEN DEWASA MALARIA FALSIPARUM TANPA KOMPLIKASI

## COMPARISON OF EFFECTIVENESS SINGLE DOSE OF ARTEMISININ-NAPHTOQUINE WITH DIHYDROARTEMISININ-PIPERAQUINE FOR TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH UNCOMPLICATED FALCIPARUM MALARIA

Hadjar Siswanto<sup>1\*</sup>, Armedy Ronny Hasugian<sup>1</sup>, Telly Purnamasari<sup>1</sup>, Sri Laning<sup>1</sup>, Lidwina Yanuar<sup>2</sup>, Tersila Dedang<sup>3</sup>, Emiliana Tjitra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan,

<sup>2</sup>Balai Besar Biomedis, Badan Litbangkes, Jayapura, Papua,

<sup>3</sup>RSUD TC. Hillers di Maumere, NTT

\*Korespondensi Penulis : hadjar\_tmk@yahoo.com, hadjar.tmk@gmail.com

Submitted : 21-02-2014; Revised : 05-09-2014; Accepted : 07-09-2014

### Abstrak

Kombinasi pengobatan berbasis artemisinin yang praktis dan sederhana dengan kepatuhan minum obat yang baik telah ditunjukkan dalam artikel utama: "Efficacy and Safety of Artemisinin-naphthoquine versus dihydroartemisinin-piperazine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia" pada pasien dewasa dengan malaria apapun. Untuk melengkapi data terdahulu, disajikan data keamanan dan efikasi obat sekali minum artemisinin-naftokuin (ANT) dibandingkan dihydroartemisinin-piperakuin (DHP) pada pengobatan pasien dewasa dengan malaria falsiparum. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efikasi dan keamanan antara ANT dengan DHP pada pasien dewasa dengan malaria falsiparum. Studi dilakukan dengan uji klinik fase III, acak, terbuka menggunakan amplop terbuka, menggunakan protokol who untuk menilai efikasi obat antimalaria yang dipantau selama 42 hari. Hasil penelitian menunjukkan efikasi ANT dan DHP pada hari ke-42 berturut-turut adalah 100% (74/74) dan 97,1% (66/68) dengan 2,9% (2/68) mengalami kegagalan pengobatan kasep. Kejadian sampingan adalah 2,5% batuk setelah pengobatan ANT, dan 1,4% batuk setelah pengobatan DHP. Kesimpulan yang diambil ANT dosis tunggal aman dan efektif seperti DHP dosis tunggal harian selama 3 hari untuk pengobatan malaria falsiparum dewasa tanpa komplikasi.

Kata kunci: malaria, dihydroartemisinin-piperakuin, artemisinin-naftokuin, Plasmodium falciparum, Indonesia.

### Abstract

A practical and simple Artemisinin based combination therapy (ACT) with good compliance in adult patients for all malaria species has been shown in the first article: "Efficacy and Safety of Artemisinin-naphthoquine versus dihydroartemisinin-piperazine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia". It is worth to add data safety and efficacy of single dose artemisinin-naphthoquine (ANT) compared with dihydroartemisinin-piperazine (DHP) in adult patients with P.falciparum malaria. The aims of this study is to compare safety and efficacy of ANT with DHP in adult patients with uncomplicated P.falciparum malaria. this study is a clinical trial phase III, randomized, open-label using unsealed envelopes, using WHO protocol to measure efficacy of antimalaria drug with 42 days of follow-up. The results show the efficacy of ANT and DHP at day 42 was 100% (74/74) and 97.1% (66/68), respectively with 2.9% (2/68) late treatment of failure for DHP. Adverse event was 2.5% cough after ANT treatment, and 1.4% cough after DHP treatment. The conclusion is that single dose of ANT is safe and very effective similar with DHP single daily dose for three days for treatment adult patients with uncomplicated P.falciparum malaria.

Keywords : malaria, dihydroartemisinin-piperazine, artemisinin-naphthoquine, Plasmodium falciparum, Indonesia.

## Pendahuluan

Malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Data Riskesdas<sup>1</sup> menunjukkan peningkatan prevalensi penyakit ini mencapai 6 persen pada tahun 2013. Malaria di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas 2010<sup>2</sup> sebagian besar (86%) disebabkan oleh infeksi spesies *P. falciparum*, dan 7% oleh *P. vivax*. Malaria falsiparum jika tidak segera diobati dapat berkembang menjadi malaria berat dengan gejala kejang, koma hingga kematian.<sup>3</sup>

Sejak 2009, pengobatan kombinasi berbasis artemisinin (*Artemisinin-based Combination Therapy/ACT*) yang direkomendasikan oleh program pengendalian malaria pada pengobatan malaria falsiparum adalah *Dihydroartemisinin-piperakuin* (DHP). Dihydroartemisinin-piperakuin digunakan atas hasil uji klinik yang dilakukan oleh Badan Litbangkes di Timika, Papua 2004-2007.<sup>4,5</sup> Obat ini sudah dalam bentuk sediaan kombinasi tetap (*fixed dose combination*), dengan cara minum obat sekali sehari selama tiga hari. Monitoring obat yang dilakukan oleh Badan Litbangkes pada tahun 2010, menunjukkan hasil keamanan dan efikasi obat ini adalah aman dengan angka kesembuhan >95%.<sup>6</sup>

Data Riskesdas tahun 2013, menyebutkan pasien yang mendapat pengobatan efektif, yaitu pemberian ACT pada 24 jam pertama pada pasien dan obat harus diminum habis dalam 3 hari adalah 46%.<sup>1</sup> Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa salah satu faktor penyebab timbulnya resistensi obat adalah kurangnya kepatuhan minum obat dan minum obat tidak sesuai dosis yang dianjurkan.<sup>7</sup>

Saat ini telah ditemukan ACT generasi baru oleh peneliti Cina, yaitu *Artemisinin-naftokuine* (ANT) yang juga dalam bentuk kombinasi tetap, namun dosisnya hanya sekali minum. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa obat ini adalah aman dan efektif digunakan pada pengobatan malaria anak<sup>8,9</sup> dan dewasa<sup>7,10,11</sup>.

Pada tahun 2007-2008, Badan Litbangkes telah melakukan uji klinik membandingkan keamanan dan efektivitas obat ANT dengan DHP pada pasien dewasa terinfeksi malaria tanpa komplikasi. Hasil dalam artikel utama menyebutkan bahwa ANT adalah obat yang menjanjikan dengan efikasi di atas 95% dan aman digunakan pada pasien dewasa malaria apapun tanpa komplikasi.<sup>12</sup> Untuk melengkapi hasil artikel tersebut, maka pada artikel ini disajikan telaah keamanan dan efektivitas ANT dibandingkan DHP khususnya pada pasien dewasa dengan malaria falsiparum tanpa komplikasi.

## Metode

Penelitian ini dilakukan di empat Rumah Sakit (RS), yaitu: RS. St Gabriel Hospital, Maumere, Nusa Tenggara Timur; RS. AD, RS. AL dan RS. Polri, di Jayapura, Papua, pada tahun 2007 – 2008. Data ini merupakan bagian dari hasil studi: “*a phase III, randomized, open label, non-inferiority trial, to assess the efficacy and safety of orally administered fixed single dose artemisinin plus naphthoquine (Arco™) in comparison with dihydroartemisinin plus piperakuine (Duo-Cotecxin™), 1:1 (Arco™:Duo-Cotecxin™) in adult patients affected by acute, uncomplicated Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax malaria and other malaria: A Multi-centre study in Indonesia*”, yang telah disetujui oleh Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI (No. LB.03.02/2/449/2007).

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama: “*Efficacy and Safety of Artemisinin-naphthoquine versus dihydroartemisinin-piperakuine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia*”. Metode penelitian mengikuti metode penelitian utama yaitu uji klinik fase III, secara acak, terbuka menggunakan amplop terbuka, membandingkan efikasi obat artemisinin-naftokuin dengan dihydroartemisinin-piperakuin pada pengobatan pasien dewasa terinfeksi *P. falciparum* malaria tanpa komplikasi selama 42 hari pemantauan berdasarkan protokol WHO tahun 2003.<sup>13</sup>

Subyek penelitian adalah penderita malaria tanpa komplikasi yang datang berobat ke RS dan positif terinfeksi *P. falciparum*. Peneliti memastikan pasien memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien laki-laki atau perempuan, berusia 15 - 69 tahun dan berat badan 35 – 75 kg, dengan riwayat demam dalam 24 jam atau suhu aksila saat diperiksa  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , dan positif *P. falciparum* dengan jumlah aseksual parasit 1.000 – 200.000 per ul. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan malaria berat/komplikasi, ibu hamil atau menyusui, muntah-muntah berat, panas disebabkan oleh penyakit lain selain malaria, riwayat alergi obat ACT, klorokuin atau artemisinin, riwayat minum obat antimalaria 4 minggu sebelum datang ke RS.

Setelah menandatangani lembar persetujuan (*Informed Consent*), dilakukan randomisasi subyek oleh peneliti untuk menentukan jenis pengobatan ANT atau DHP yang diterima. Terhadap subyek penelitian dilakukan rawat inap di RS selama 3 hari (H0, H1, H2 dan H3), selanjutnya diwawancarai dan diperiksa untuk melengkapi data rekam medis

(*Case Record Form/CRF*). Subyek dianamnesis gejala klinis, kejadian sampingan, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sediaan darah mikroskopis setiap 8 jam setelah direkrut, hingga 72 jam atau hingga hasil pemeriksaan slide malaria negatif tiga kali berturut-turut selama perawatan. Data ditulis pada formulir CRF. Subyek diizinkan pulang dan selanjutnya dilakukan kunjungan ulang pada H7, H14, H21, H28, H35 dan H42 oleh dokter didampingi perawat. Saat kunjungan ulang, subyek kembali dianamnesis gejala klinis, kejadian sampingan, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sediaan darah mikroskopis. Pemeriksaan kehamilan (tes HCG) dilakukan untuk keamanan subyek (wanita usia subur) pada saat H0 dan H28. Pengambilan spesimen *Blood spots* untuk pemeriksaan *Polimerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan pada H0 dan H42 atau saat subyek mengalami gagal pengobatan. Pemeriksaan tes antimalarial urin dilakukan untuk konfirmasi apakah subyek telah minum obat antimalaria 4 minggu sebelumnya pada H0.

Pemeriksaan slide malaria dilakukan oleh mikroskopist di RS yang telah dilatih, dan divalidasi oleh *expert* mikroskopist Badan Litbangkes, Jakarta. Pemeriksaan PCR dilakukan di laboratorium Badan Litbangkes, Jakarta.

Pada penelitian ini, obat yang diberikan adalah ANT (Arco™), satu tablet berisi 250 mg artemisinin dan 100 mg naftokuin (sesuai dengan 156,6 mg naftokuin pospat). Dihidroartemisinin-piperakuin (Duo-Cotecxin™), satu tablet berisi 40 mg dihidroartemisinin dan 320 mg piperakuin. Dosis sekali minum Arco™ diberikan sesuai berat badan: 35 – 75 kg sebanyak 4 tablet. Dosis Duo-Cotecxin™ diberikan sesuai berat badan, yaitu: dihidroartemisinin 2-2,5 mg/kg dan piperakuin 18 mg/kg. Pasien berat 35 – 60 kg mendapat dosis 3 tablet dan 61 – 75 kg mendapat dosis 4 tablet selama 3 hari. Semua dosis obat diberikan dengan pengawasan oleh tim peneliti untuk memastikan pasien tidak memuntahkan obat selama 1 jam. Jika selama pengawasan, subyek mengalami muntah, maka obat ANT atau DHP diulang satu kali dengan dosis yang sama. Jika subyek muntah lagi, maka subyek tidak diikuti dalam penelitian dan diberi pengobatan sesuai dengan protokol pengobatan malaria di RS.

Subyek yang mengalami kambuh/gagal pengobatan saat kunjungan ulang diberikan pengobatan dengan artesunat-amodiakuin (10 mg amodiakuin per kg dan 4 mg artesunat per kg) atau kina (10 mg per kg, dosis tiga kali sehari selama 7 hari) dan doksisisiklin (100 mg, dosis dua kali sehari selama 7 hari) sesuai protokol program pengobatan malaria.

Peneliti pusat melakukan kegiatan verifikasi (*editing* dan *cleaning*) dan memeriksa kelengkapan data ke RS setiap bulan selama proses rekrutmen subyek. Selanjutnya data CRF yang telah lengkap dan bersih dibawa ke Badan Litbangkes untuk dilakukan *double-entry* menggunakan program EpiData (version 3.02).

Efikasi obat dinilai berdasarkan protokol WHO 2009, yaitu: respon klinis dan parasitologis adekuat pada H42, gagal pengobatan awal (*early treatment failure/ETF*), gagal pengobatan kasep (*Late Clinical Failure/LCF* dan *Late Parasitological Failure/LPF*) yang dievaluasi secara *intention to treat* (ITT) dan *per protocol* (PP). Evaluasi PP dinilai pada seluruh subyek yang dapat menyelesaikan studi atau mengalami gagal pengobatan, namun tidak mengalami muntah dua kali selama pengawasan minum obat, tidak menerima pengobatan antimalaria lain selama studi, tidak ada penyimpangan protokol berat. Sedangkan evaluasi ITT dinilai pada seluruh subyek yang telah minum obat ANT atau DHP, walaupun tidak sesuai dengan protokol penelitian. Analisis efektivitas obat lainnya adalah dengan melihat waktu bebas demam, waktu bebas parasit dan waktu bebas karier gametosit selama kunjungan ulang 42 hari.

Evaluasi keamanan atau kejadian sampingan obat meliputi timbulnya atau memberatnya gejala klinis selama kunjungan ulang subyek pada H1, H2 dan H3.

## Hasil

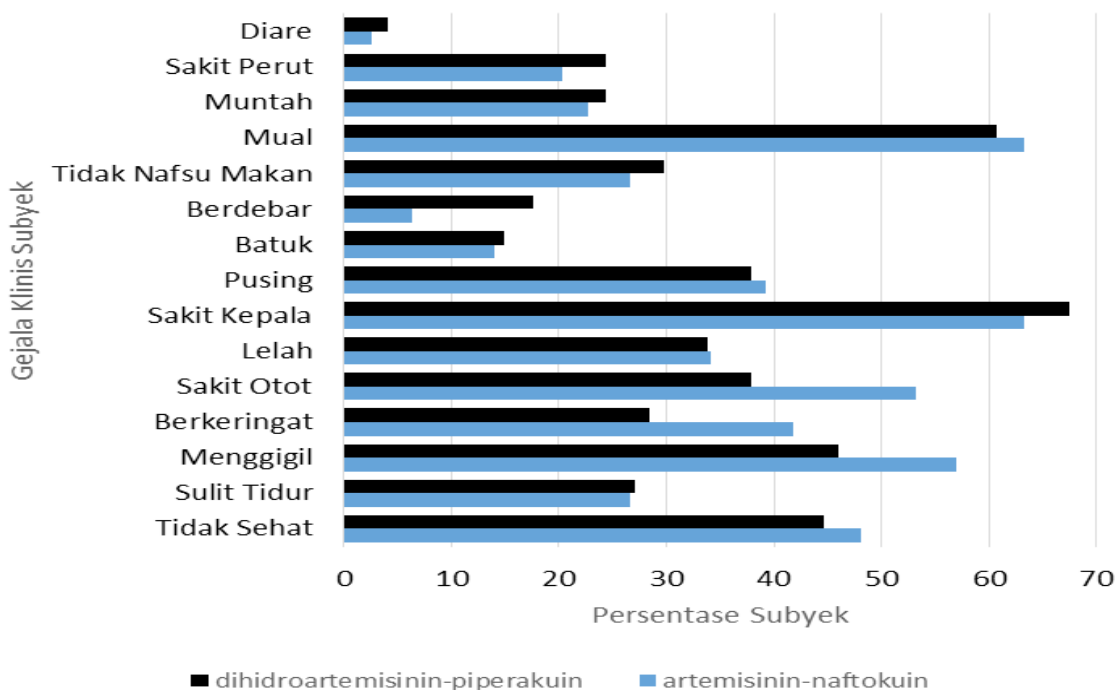
Total 401 pasien dewasa dengan malaria spesies apapun hasil rekrutmen penelitian utama, terdapat sebanyak 153 pasien malaria falsiparum yang dibagi secara random menjadi dua kelompok, yaitu 79 pasien masuk kelompok ANT dan 74 pasien masuk kelompok DHP. Tidak terdapat perbedaan karakteristik yang bermakna pada dua kelompok tersebut pada saat rekrutmen (tabel 1).

Subyek umumnya berjenis kelamin laki-laki, dengan riwayat demam dalam 24 jam, memiliki riwayat penyakit malaria dalam setahun dan datang dengan suhu  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  di masing-masing kelompok pengobatan dan tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ). Proporsi lima gejala klinis terbanyak yang pasien keluhkan pada saat datang ke RS adalah 65-68% gejala sakit kepala, 61-63% mual, 45-58% menggigil, 37-55% sakit otot dan 45-48% tidak sehat dan tidak ada perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) gejala-gejala klinis tersebut di dua kelompok pengobatan (grafik 1).

Selama penelitian dijumpai empat pasien tidak memenuhi kriteria penelitian dan

**Table 1. Proporsi Subyek terinfeksi *P.falciparum* menurut Karakteristik saat Rekrutmen pada grup ANT dan grup DHP**

|  | ANT (N=79)          | DHP (N=74)           |
|--|---------------------|----------------------|
| Jumlah pasien dianalisis   | 76                  | 73                   |
| Pasien Laki-laki N (%)   | 85% (67)            | 80% (59)             |
| Berat (kg) Rerata (rentang)                                      | 56.6 [36-74]        | 58.8 [37-85]         |
| Umur (tahun): Rerata [rentang]                                   | 31.9 [15-69]        | 28.5 [15-67]         |
| Riwayat demam dalam 24 jam N (%)                                 | 77 (98)             | 74 (100)             |
| Riwayat penyakit malaria dalam setahun N (%)                     | 57 (72)             | 50 (68)              |
| Suhu (°C): Rerata (rentang)                                      | 37.8 (36-40.2)      | 37.7 (36-40)         |
| Haemoglobin (g/dl) Rerata (rentang)                              | 12.5 (6.2-17.8)     | 13.1 (6.6-12.2)      |
| Jumlah parasit aseksual (per uL) <i>geometric mean</i> (rentang) | 8955 (7331 - 12088) | 10938 (7331 – 13359) |
| Jumah gametosit (per uL): <i>geometric mean</i> (rentang)        | 40 (16-99)          | 30 (12-73)           |



**Grafik 1: Proporsi gejala klinis subyek dewasa malaria falsiparum saat rekrutmen dalam 2 kelompok**

dikeluarkan dari analisis selanjutnya, yaitu 3 pasien dalam kelompok ANT: dua pasien dengan jumlah parasit aseksual kurang dari 1.000/ul dan satu pasien minum obat antimalaria pada saat kunjungan ulang H35, dan satu pasien dalam kelompok DHP hilang saat minum obat dosis ke-2. Dua dari 76 subyek yang dianalisis dalam

kelompok ANT hilang pantau (*Lost to Follow Up*). Sedangkan dalam kelompok DHP sebanyak lima dari 73 subyek (gambar 1).

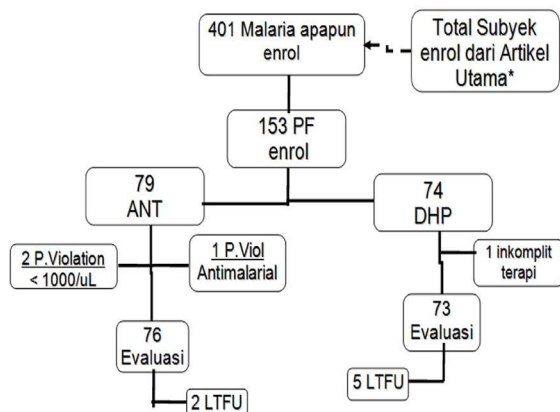
Pada saat pengawasan minum obat, dalam kelompok ANT sebanyak dua pasien mengalami muntah satu kali, dan dalam kelompok DHP sebanyak satu orang mengalami muntah satu kali



saat minum dosis pertama (H0). Semua pasien yang mengalami muntah satu kali tersebut, saat kunjungan ulang berikutnya kondisi kesehatan membaik dan sembuh. Selama pemantauan, tidak ada laporan kejadian sampingan yang berat (*Serious Adverse Events*) dalam dua kelompok pengobatan.

Pada saat pemeriksaan H1-0 jam, proporsi pasien dengan demam dalam dua kelompok pengobatan adalah kurang dari 10% (grafik 2).

Sedangkan proporsi pasien dengan parasit kurang dari 10% dalam dua kelompok adalah pada saat pemeriksaan H1-16jam (grafik 3).



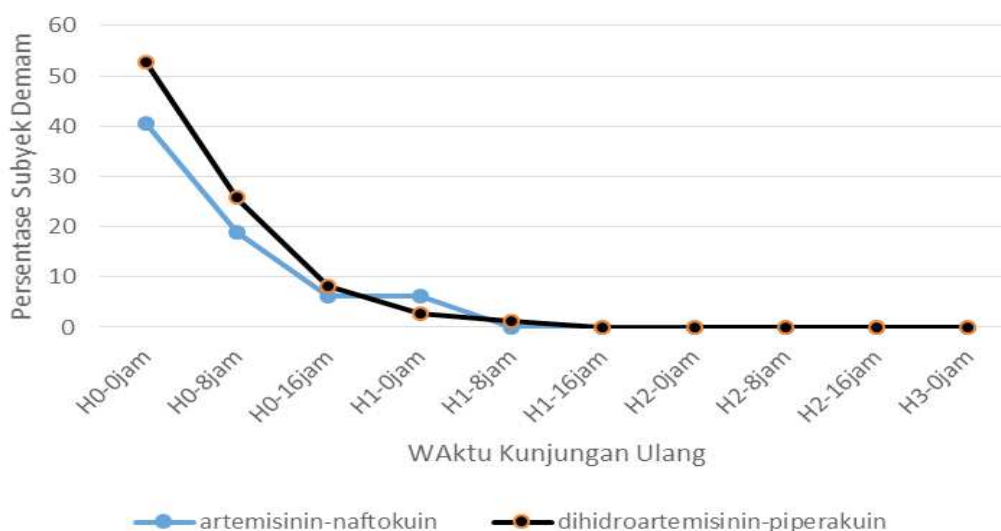
\*Artikel Utama: "Efficacy and Safety of Artemisinin-naphtho-quine versus dihydroartemisinin-piperaquine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia", Author: Emiliana Tjitra et al.

**Gambar 1.** Pohon profil subyek dewasa malaria falsiparum yang direkrut dalam dua kelompok pengobatan penelitian

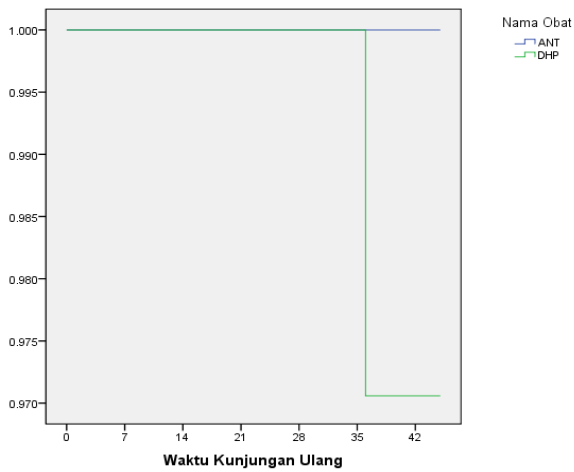
Rerata waktu yang dibutuhkan untuk hilang demam adalah  $12,8 \pm 7,2$  jam setelah minum obat ANT, dibandingkan  $12,3 \pm 2,6$  jam setelah minum obat DHP, namun tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Rerata waktu yang dibutuhkan untuk membunuh parasit dalam darah adalah  $22,2 \pm 10,8$  jam setelah minum obat ANT dibandingkan  $20,7 \pm 9,0$  jam setelah obat DHP, namun tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

Proporsi subyek pembawa gametosit saat kunjungan ulang H3 menurun hingga 51,3% setelah pengobatan ANT dibandingkan 40,9% setelah pengobatan DHP. Selanjutnya proporsi subyek pembawa gametosit terus menurun hingga kunjungan ulang hari ke-42, yaitu: 3,3% dan 2,3% setelah ANT dan setelah DHP (grafik 4).

Angka kesembuhan subyek pada kunjungan ulang hari ke-42 dengan koreksi PCR secara *Intention to Treat* (ITT) adalah 96,2% (76/79) setelah pengobatan ANT dibandingkan dengan 89,2% (66/74) setelah pengobatan DHP. Sedangkan angka kegagalan kasep pada hari ke-42 secara ITT dengan koreksi PCR setelah pengobatan ANT dan DHP adalah 3,8% (3/79) dan 10,8% (8/74) (RR=0,35 [95%CI: 0,1-1,27],  $p=0,17$ ). Angka kesembuhan subyek pada hari ke-42 secara per protokol (PP) dengan koreksi PCR adalah 100% setelah pengobatan ANT dibandingkan 97,1% (66/68) setelah pengobatan DHP ( $p=0,43$ ). Angka kegagalan kasep pada hari ke-42 secara PP dengan koreksi PCR setelah pengobatan ANT dan DHP adalah 0 dan 2,9% (2/68) (gambar 2).



**Grafik 2.** Proporsi Subyek Dewasa Malaria Falsiparum dengan Demam dalam 2 kelompok pengobatan pada waktu kunjungan ulang



**Gambar 2.** Kumulatif Angka Kesembuhan Subyek Dewasa Malaria Falsiparum secara Per-Protokol dalam 2 kelompok pengobatan saat kunjungan ulang

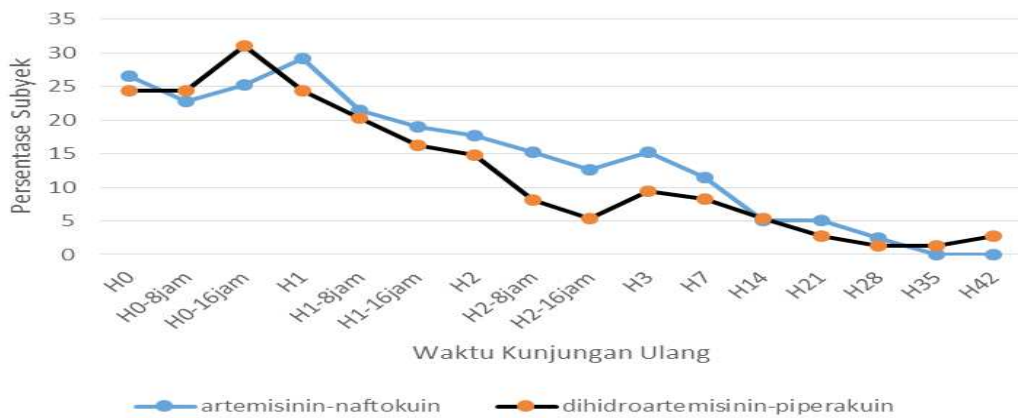
Kejadian sampingan yang timbul saat kunjungan ulang pasien pada hari ke-1, 2 dan 3 adalah gejala batuk 2,5% (2/79) setelah pengobatan ANT dan batuk 1,4% (1/73) setelah pengobatan DHP.

**Pembahasan**

Penelitian ini menunjukkan bahwa obat ANT dengan dosis sekali minum memiliki keamanan dan efektifitas yang sama dengan obat DHP pada pengobatan pasien dewasa dengan malaria falsiparum. Kedua kelompok pengobatan ini menunjukkan aman dan dapat ditoleransi oleh pasien, serta memiliki angka kesembuhan yang sama baik sebesar di atas 95%. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian utama yang dilakukan pada pengobatan pasien dewasa dengan malaria apapun (*P.falciparum*, *P.vivax* dan campuran *P.falciparum-P.vivax*) tanpa komplikasi,<sup>12</sup> juga



**Grafik 3.** Proporsi Subyek Dewasa Malaria Falsiparum dengan Parasit Aseksual alam 2 kelompok pengobatan pada waktu kunjungan ulang



**Grafik 4:** Proporsi Subyek Dewasa Malaria Falsiparum Pembawa Gametosit dalam 2 kelompok pengobatan pada waktu kunjungan ulang

seperti hasil penelitian di Cina,<sup>14</sup> Myanmar,<sup>7</sup> di Papua Nugini.<sup>10</sup>

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ANT aman digunakan untuk pengobatan pasien dewasa dengan malaria falsiparum tanpa komplikasi.<sup>7,10</sup> Pada penelitian ini sebanyak dua dari 76 subyek setelah minum ANT mengalami muntah satu kali. Data menunjukkan sebanyak 60% subyek datang ke RS dengan keluhan mual yang juga merupakan salah satu dari gejala-gejala akibat penyakit malaria. Selain itu jumlah pasien yang mengalami kejadian ini hanya sedikit (2%), sehingga kemungkinan hal ini akibat dari efek samping obat adalah kecil.

Salah satu permasalahan dalam eliminasi malaria adalah timbul dan menyebarnya resisten obat termasuk ACT. Hal ini dapat menyebabkan turunnya efektifitas obat dan menghambat tercapainya tujuan eliminasi. Hasil penelitian di perbatasan Tailand, menunjukkan telah timbul resisten terhadap artemisinin pada pengobatan malaria falsiparum.<sup>15</sup> Hal ini ditandai dengan berkurangnya efektifitas artemisinin, yaitu banyaknya pasien (>10%) mengalami perpanjangan waktu hilangnya parasit dalam darah hingga hari ke-4 pemantauan.<sup>16</sup> Pada penelitian ini hanya 1,4 % subyek mengalami perpanjangan waktu hilangnya parasit hingga H2-16jam setelah minum ANT, dan pada kunjungan ulang selanjutnya subyek tersebut sembuh pada H42. Penyebab kemungkinan perpanjangan waktu hilangnya parasit dalam darah pada penelitian ini tidak berkaitan dengan resistensi obat. Beberapa faktor penyebab lainnya yang harus diamati lebih dalam adalah seperti pengaruh imunitas subyek, sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Untuk menjawab hal ini diperlukan penelitian lebih lanjut.

Salah satu keuntungan ACT yang diharapkan selain cepat membunuh parasit aseksual, adalah dengan menurunkan gametosit dalam darah pasien yang berperan dalam menularkan malaria di masyarakat. Sesuai protokol pengobatan malaria program primakuin diberikan bersamaan dengan DHP pada saat pasien datang. Namun selama penelitian ini pemberian primakuin ditangguhkan hingga kunjungan ulang H-28 agar tidak mengganggu hasil analisis obat penelitian. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua kelompok pengobatan ANT dan DHP dapat menurunkan angka gametosit dalam darah subyek hingga kunjungan ulang hari ke-42, namun selama pemantauan hari ke-1 hingga 14 keberadaannya masih sekitar 40-60% gametosit dalam darah. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Price *et al* (1996), ACT hanya membunuh bentuk gametosit imatur (I-III) namun tidak

efektif membunuh bentuk gametosit matur.<sup>17</sup> Sampai saat ini obat primakuin merupakan andalan untuk membunuh gametosit<sup>18</sup>, sehingga kombinasi pemberian obat ini dengan ACT pada saat pasien minum obat penting agar penularan penyakit ini dapat dibatasi dan tidak disebarkan melalui vektor nyamuk.

Tidak tercapainya konsentrasi obat dalam darah pasien adalah salah satu faktor penyebab timbulnya parasit resisten obat,<sup>19</sup> yang berdampak pada berkurangnya efektifitas obat tersebut. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan rendahnya konsentrasi obat dalam darah adalah tidak diminumnya dosis obat secara penuh karena rendahnya kepatuhan minum obat pasien.<sup>7</sup> Hasil penelitian di Kenya menunjukkan kaitan antara rendahnya kepatuhan minum dengan kurangnya efektifitas obat ACT (Artemeter-Lumefantrin/AL), obat AL diminum dengan dosis dua kali sehari selama tiga hari.<sup>20</sup> Obat ANT pada penelitian ini, membuktikan dengan dosis minum obat sekali minum adalah aman dan memiliki angka kesembuhan di atas 95%, yang juga sejalan dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya.<sup>7,14,21,22</sup> Obat ANT dengan dosis sekali minum merupakan obat ACT yang menjanjikan karena dapat meningkatkan kepatuhan minum obat pasien dan mencegah timbulnya resisten obat.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah kurangnya jumlah sampel yang digunakan dan berakibat pada kurangnya kekuatan dari hasil studi ini. Selain itu, subyek hanya dipantau selama 42 hari pada penelitian ini, sebaiknya subyek dipantau hingga 63 hari kunjungan ulang, mengingat obat piperakuin memiliki waktu paruh yang panjang sehingga efektifitas ANT lebih terlihat.

## **Kesimpulan**

Pengobatan artemisinin-naftokuin dengan dosis sekali minum aman dan sama efektif dengan dihidroartemisinin-piperakuin.

## **Saran**

Sebaiknya dilakukan uji klinik lebih lanjut untuk menilai keamanan dan efikasi ANT pada pasien anak dengan malaria tanpa komplikasi. Sehingga datanya menjadi lengkap (anak dan dewasa) dan selanjutnya sebagai masukan komprehensif bagi pemegang program penanggulangan dalam pengobatan malaria menggunakan ACT.

## **Ucapan Terima Kasih**

Kami haturkan ucapan terima kasih pada pimpinan dan seluruh staf RS. St. Gabriell, RSAL,

RSAD dan RS. Polri. Kami juga mengucapkan terima kasih pada pemberi hibah *Kunming Pharmaceutical Corporation (KPC)*, China yang telah menyediakan obat artemisinin-naftokuin selama kegiatan penelitian. KPC juga membantu biaya selama kegiatan, namun tidak turut serta dalam hal perencanaan, desain protokol dan pelaksanaan kegiatan penelitian.

#### Daftar Pustaka

1. Badan Litbangkes, Jakarta. Riskesdas 2013.
2. Badan Litbangkes, Jakarta. Riskesdas 2010.
3. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. *Malaria*. Lancet. 2013.
4. Ratcliff A, Siswanto 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;369(9563):757-65.
5. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(8):1067-74.
6. Emiliana Tjitra D, Armedy Ronny Hasugian, Hadjar Siswanto, Rossa Avriana, Ondri Dwi Sampurno. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine in Indonesian Children infected with uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Paediatr Indonesiana*. 2011;51:351 - 61.
7. Tun T, Tint HS, Lin K, Kyaw TT, Myint MK, Khaing W, et al. Efficacy of oral single dose therapy with artemisinin-naphthoquine phosphate in uncomplicated falciparum malaria. *Acta tropica*. 2009;111(3):275-8.
8. Liu R, Dong HF, Jiang MS. A pharmacokinetic approach to assess artemisinin-naphthoquine combination therapy for uncomplicated pediatric malaria. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(5):521-4.
9. Kinde-Gazard D, Ogouyemi-Hounto A, Capo-Chichi L, Gbaguidi J, Massougbdji A. [A randomized clinical trial comparing the effectiveness and tolerability of artemisinin-naphthoquine (Arco(R)) and artemether-lumefantrine (Coartem(R)) in the treatment of uncomplicated malaria in Benin]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2012;105(3):208-14.
10. Hombhanje FW, Linge D, Saweri A, Kuanch C, Jones R, Toraso S, et al. Artemisinin-naphthoquine combination (ARCO) therapy for uncomplicated falciparum malaria in adults of Papua New Guinea: a preliminary report on safety and efficacy. *Malaria journal*. 2009;8:196.
11. Meremikwu MM, Odey F, Oranganje C, Oyo-Ita A, Effa E, Esu EB, et al. Open-label trial of three dosage regimens of fixed-dose combination of artemisinin and naphthoquine for treating uncomplicated falciparum malaria in Calabar, Nigeria. *Malaria journal*. 2012;11:413.
12. Tjitra E, Hasugian AR, Siswanto H, Prasetyorini B, Ekowatiningsih R, Yusnita EA, et al. Efficacy and safety of artemisinin-naphthoquine versus dihydroartemisinin-piperaquine in adult patients with uncomplicated malaria: a multi-centre study in Indonesia. *Malaria journal*. 2012;11:153.
13. Organization WH. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/200350 Geneva: WHO; 2003. 2003.
14. Wang JY, Cao WC, Shan CQ, Zhang M, Li GF, Ding DB, et al. Naphthoquine phosphate and its combination with artemisinin. *Acta tropica*. 2004;89(3):375-81.
15. Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet*. 2012;379(9830):1960-6.
16. Anderson TJ, Nair S, Nkhoma S, Williams JT, Imwong M, Yi P, et al. High heritability of malaria parasite clearance rate indicates a genetic basis for artemisinin resistance in western Cambodia. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(9):1326-30.
17. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet*. 1996;347(9016):1654-8.
18. Sutanto I, Suprijanto S, Kosasih A, Dahlan MS, Syafruddin D, Kusriastuti R, et al. The effect of primaquine on gametocyte development and clearance in the treatment of uncomplicated falciparum malaria with dihydroartemisinin-piperaquine in South Sumatra, Western Indonesia: an open-label, randomized, controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(5):685-93.
19. Carol Hopkins Sibley RNP. monitoring antimalarial drug resistance: applying lessons learned from the past in a fast-moving present. *International Journal of Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2012;2:126 - 33.
20. Wasunna B, Zurovac D, Goodman CA, Snow RW. Why don't health workers prescribe ACT? A qualitative study of factors affecting the prescription of artemether-lumefantrine. *Malaria journal*. 2008;7:29.
21. Toure OA, Penali LK, Yapi JD, Ako BA, Toure W, Djerea K, et al. A comparative, randomized clinical trial of artemisinin/naphthoquine twice daily one day versus artemether/lumefantrine six doses regimen in children and adults with uncomplicated falciparum malaria in Cote d'Ivoire. *Malaria journal*. 2009;8:148.
22. Wang JY, Shan CQ, Fu DD, Sun ZW, Ding DB. [Efficacy of naphthoquine, artemisinin and a combination of the two drugs in the treatment of falciparum malaria]. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2003;21(3):131-3.