

EFIKASI DAN KEAMANAN DIHIDROARTEMISININ-PIPERAKUIN PADA PENDERITA *PLASMODIUM VIVAX* DI KALIMANTAN DAN SULAWESI

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

*Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; Email: medy_hsg@yahoo.com

EFFICACY AND SAFETY OF DIHYDROARTEMISININ PIPERAQUINE FOR SUBJECT WITH PLASMODIUM VIVAX IN KALIMANTAN AND SULAWESI

Abstract

This study is part of the study with title "Monitoring drug resistance in subjects with P. falciparum and P. vivax malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia" which the objective to assess the efficacy and safety of Dihydroartemisinin - Piperaquine (DHP) in patients with malaria vivax in Kalimantan and Sulawesi. The design of study was a cross-sectional study and prospective evaluation of 87 subjects the subject with P. vivax. Efficacy and safety of DHP assessed by WHO criteria. The analysis showed that the efficacy of DHP by Intention To Treat (ITT) on Day 28 (D28) after DHP treatment was 94.3% (95% CI: 87.2 - 97.5) and D42 was 92% (95% CI: 87.2 - 97.5). DHP efficacy in Per Protocol (PP) in D28 was 100% and D42 was 97.6% (95% CI: 91.5 - 99.3). Parasitemia Clearance 100% was reached on Day 2. 100% free of Gametocytes clearance 100% occurred on D7. Fever clearance 100% occurred on D7. Clinical clearance never reach 100% post-DHP treatment. The incidence of adverse event were sweating, anorexia and diarrhea, but mild and tolerable. Based on the study results that DHP efficacy and safety in accordance with WHO criteria and can be recommended for widespread use.

Key Word: Malaria, Efficacy, dihydroartemisinin, piperaquine, Kalimantan, Sulawesi

Abstrak

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian "Monitoring drug resistance in subject with *P.falciparum* and *P.vivax* malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia" yang bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan Dihydroartemisinin – Piperaquine (DHP) pada penderita malaria vivaks di Kalimantan dan Sulawesi. Disain penelitian adalah potong lintang dengan prospektif evaluasi terhadap 87 subyek penderita *P. vivax*. Efikasi dan keamanan DHP dinilai berdasarkan kriteria WHO. Hasil analisis menunjukkan bahwa efikasi DHP secara Intention To Treat (ITT) pada Hari 28 (H28) setelah pengobatan DHP adalah 94,3% (95%CI: 87,2 – 97,5) dan H42 adalah 92% (95%CI: 87,2 – 97,5). Efikasi DHP secara Per Protokol (PP) pada H28 adalah 100% dan H42 adalah 97,6% (95%CI:91,5 – 99,3). Bebas parasit 100% terjadi pada H2. Bebas gametosit 100% terjadi pada H7. Bebas demam 100% terjadi pada H7. Bebas gejala klinis tidak pernah mencapai 100% pasca pengobatan DHP. Kejadian sampingan yang ditemukan adalah berkeringat, tidak nafsu makan dan diare, tetapi ringan dan dapat ditolerir. Oleh karena itu dapat disimpulkan efikasi dan keamanan DHP sesuai dengan kriteria WHO dan dapat direkomendasikan untuk penggunaan secara luas.

Kata Kunci: Malaria, Efikasi, dihydroartemisinin, piperaquine, Kalimantan, Sulawesi

Submit: 4 Juli 2011, Review 1: 6 Juli 2011, Review 2: 6 Juli 2011, Eligible article: 9 September 2012

Pendahuluan

Resistensi obat antimalaria standar seperti Klorokuin, Kina, dan Sulfadoxin-Pyrimetamin terhadap infeksi *P. falciparum* dan *P. vivax* telah banyak dilaporkan.¹ Badan Kesehatan Dunia (WHO) telah merekomendasikan penggunaan obat *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) untuk pengobatan infeksi malaria terkini.² Indonesia dengan 70% wilayah endemis malaria dan angka kesakitannya 22,9 permil telah menggunakan kombinasi artesunat-amodiaquine (AAQ) untuk *P. falciparum* sejak tahun 2004 dan digunakan secara luas untuk seluruh spesies malaria sejak tahun 2006.^{3,4,5} Kombinasi ACT dihidroartemisinin-piperakuin (DHP) telah digunakan di Papua sejak tahun 2008 dalam lingkup penelitian. Pemakaian tersebut didasarkan hasil penelitian di Timika yang mendapatkan kombinasi DHP terhadap *P. falciparum* dan *P. vivax* dilaporkan lebih efektif dan aman dibandingkan AAQ.⁶

Infeksi *P. vivax* dihubungkan dengan malaria tanpa komplikasi. Hal yang membedakannya dengan *P. falciparum* adalah pada infeksi *P. vivax* dapat terjadi relaps, hanya menyerang eritrosit muda, densitas parasitemia yang lebih rendah dan tidak menyebabkan malaria berat. Pada perkembangannya telah dilaporkan kasus malaria berat akibat *P. vivax*.^{7,8} Penelitian lain secara in vitro mendapatkan kejadian sitoadherens juga ditemukan pada *P. vivax*.⁹ Hal diatas menambah permasalahan pada pengobatan *P. vivax* yang dihubungkan dengan meningkatnya resistensi obat standar yaitu klorokuin.^{6,10} Dampak kegagalan pengobatan akibat menurunnya efikasi obat yang telah dipergunakan dapat meningkatkan kasus malaria berat *P. vivax*. Hal ini mendukung pengobatan dengan menggunakan ACT sebagai obat antimalaria secara luas. Dengan efektifitas dan keamanan obat AAQ yang menurun maka peralihan penggunaan DHP secara luas dapat segera dilaksanakan. Berdasarkan penelitian di Papua yang menunjukkan DHP lebih efektif dan aman DHP pada *P. Vivax* rekomendasi WHO, serta kewajiban untuk memberikan pilihan obat terbaik untuk penderita malaria maka penggunaan DHP di luar Papua segera dapat dilakukan.^{2,6,11}

Berdasarkan variasi parasitemia, host yang berbeda dan membuktikan efektifitas dan keamanan pemakaian DHP di luar Papua, maka monitoring terhadap pemakaiannya perlu dilakukan dan menjadi salah satu dasar informasi dalam upaya

penggunaan DHP secara luas. Oleh karena itu monitoring ini bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan DHP di Kalimantan dan Sulawesi.

Metode Penelitian

Desain dan Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian "*Monitoring drug resistance in subject with P.falciparum and P.vivax malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia*". Desain penelitian mengikuti metode penelitian utama yaitu potong lintang dan evaluasi secara prospektif terhadap pemberian kombinasi DHP pada *P. vivax*. Efikasi dan keamanan kombinasi DHP dievaluasi selama 42 hari.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan Juni 2010 - Januari 2011. Lokasi penelitian dilaksanakan di Puskesmas Toho dan Anjongan di Kabupaten Pontianak provinsi Kalimantan Barat, Puskesmas Kasongan dan Tumbang Samba di Kabupaten Katingan Provinsi Kalimantan Tengah, Puskesmas Touluaan dan Tambelang di Kabupaten Minahasa Tenggara di Sulawesi Utara, dan Puskesmas Banpres dan Baluase di Kabupaten Sigi Provinsi Sulawesi Tengah. Penentuan lokasi penelitian di Kalimantan dan Sulawesi disesuaikan dengan indikator daerah "merah" (AMI>5%) berdasarkan data sekunder dari Subdit Malaria, P2PL, Kementerian Kesehatan RI, serta verifikasi ke lokasi penelitian terpilih dan kemampuan Badan Litbangkes untuk mengelola pelaksanaan penelitian di lokasi terpilih.

Subjek Penelitian

Subyek penelitian adalah pasien yang datang ke puskesmas terpilih dan positif terinfeksi *P. vivax* dengan konfirmasi mikroskopis serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Subyek yang direkrut berumur ≥ 6 bulan dengan riwayat panas 48 jam terakhir atau suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, parasitemia *P. vivax* $\geq 250/\mu\text{l}$. Subyek dapat minum obat secara oral, serta mengikuti pemeriksaan lanjutan sampai hari ke-42 dan dengan sukarela menandatangani lembar persetujuan setelah mendapatkan penjelasan penelitian. Subyek dengan malaria berat/komplikasi, atau terinfeksi *P. falciparum* dan campuran, atau muntah-muntah berat atau tidak bisa minum obat atau diare cair berat (>3x/hari), atau sedang menderita penyakit-penyakit berat lainnya, atau anemia berat (Hb<8 g/dl), atau demam disebabkan oleh penyakit lain

selain malaria, atau mempunyai riwayat alergi ACT, atau wanita hamil atau wanita menyusui tidak direkrut menjadi subyek penelitian. Kriteria tersebut diatas merujuk pada protokol WHO 2003 yang telah dilengkapi pada tahun 2009.^{12,13}

Besar Sampel

Monitoring ACT DHP baru pertama kali dilakukan dan diperkirakan (*probability*) angka kegagalan pengobatan DHP maksimal adalah 15%. Berdasarkan penelitian utama dengan mengikuti tabel sampel minimum dari WHO maka dengan tingkat kemaknaan (*confidence level*)/CI 95% dan ketepatan (*percision*) 10%, besaran sampel minimal adalah 50 untuk subyek vivaks tanpa komplikasi.¹³

Cara kerja

Setelah penapisan dan dikonfirmasi sesuai kriteria penelitian, subyek minum DHP pada Hari 0 (H0), H1, H2. Anamnese, pemeriksaan fisik, dan tanda vital diperiksa setiap hari (H0,H1,H2) termasuk pada hari kunjungan ulang yaitu H3, H7, H14, H21, H28, H35, dan H42. Data dicatat pada lembar formulir (*Case Report Form*) penelitian. Sampel darah subyek yang diambil yaitu sampel darah tepi untuk pemeriksaan mikroskopis, pemeriksaan kadar hemoglobin (hb sahli) yang diperiksa pada H0, H14, H28, dan H42. Semua aktivitas penelitian dilakukan oleh tim peneliti yang telah dilatih sesuai dengan prinsip uji klinis.

Pengobatan

Pada studi ini obat yang diberikan adalah DHP (Arterakin®: No Reg.N^o VNA-3701-05, Batch No. 010909 Exp date 01-09-2012). Satu tablet berisi 40 mg dihydro-artemisinin plus 320 mg piperazine. Dosis dihydroartemisinin 2-4 mg per kg berat badan perhari dan dosis piperazine 16-32 mg per kg berat badan per hari untuk 3 hari. Obat diberikan pada H0,H1 dan H2. Pada balita, obat DHP dipuyer terlebih dahulu. Primakuin diberikan pada subyek penelitian pada hari terakhir penelitian (H42) atau pada saat kambuh. Dosis yang diberikan adalah dosis 0,5mg/kg/hari untuk 14 hari tanpa supervisi. Obat simptomatik diberikan berdasarkan keluhan klinis. Pada subyek gagal/kambuh kembali infeksi malaria diberikan pengobatan AAQ dengan dosis 10 mg amodiakuin per kg berat badan dan dosis 4 mg artesunat per kg berat badan dan dosis 0,5 mg/kg berat badan/ hari selama 14 hari ditambah doksisisiklin untuk umur > 8 tahun dengan dosis dua kali per hari selama 7 hari. Pemberian obat gagal dilakukan setelah ditemukan parasitemia

pada hari kunjungan ulang ke Puskesmas dan diberikan oleh dokter peneliti.

Analisis data

Analisis studi in-vivo meliputi efikasi dan keamanan DHP. Klasifikasi efikasi dinilai berdasarkan protokol WHO 2003 dan WHO 2009 yang dievaluasi secara *Intention To Treat* (ITT) dan *Per Protocol* (PP).^{12,13} Evaluasi PP dinilai pada seluruh subyek yang mengalami kejadian *Early Treatment Failure* (ETF), *Late Clinical Failure* (LCF), *Late Parasitological Failure* (LPF) dan *Adequate Clinical dan Parasitological Failure* (ACPR). Evaluasi ITT dinilai pada seluruh subyek minum obat DHP penelitian. Parameter evaluasi lain yang dianalisis adalah 1) bebas parasitemia yaitu proporsi 100% tidak ditemukannya parasitemia setelah pengobatan, 2) bebas gametosit yaitu proporsi 100% tidak ditemukannya gametosit setelah pengobatan, 3) bebas demam yaitu proporsi 100% tidak ditemukannya demam setelah pengobatan, 4) bebas gejala klinis yaitu proporsi 100% tidak ditemukannya berbagai gejala klinis setelah pengobatan dan 5) *hemoglobine recorvery* yaitu peningkatan kadar hemoglobin pada H14, H28 dan H42 lebih tinggi dibandingkan pada H0. Klasifikasi keamanan dhp meliputi kejadian sampingan yaitu kejadian yang tidak ditemukan pada H0 muncul setelah mendapatkan pengobatan DHP.

Etik

Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik Badan Litbangkes, No. LB.03.03/KE/3058/2010 tertanggal 20 April 2010. Persetujuan melakukan penelitian di daerah sentinel telah mendapatkan izin dari Kementerian Dalam Negeri.

Hasil Penelitian

Jumlah subyek malaria vivaks yang direkrut adalah 88 orang, hasil tersebut berdasarkan pemeriksaan mikroskopis dan konfirmasi spesiasi berdasarkan pemeriksaan PCR. Satu subyek anak laki-laki dikeluarkan dari analisis karena tidak dapat minum obat penelitian sehingga total subyek yang dianalisis 87 orang. Proporsi subyek anak yang terinfeksi *P. vivax* adalah 68.9% (umur<15 tahun). Karakteristik subyek malaria vivaks lainnya tertera pada tabel 1. Efikasi hari ke 28 pengobatan DHP tertera pada tabel 2. Kegagalan pengobatan (LCF dan LPF) tidak ditemukan pada hari ke 28

pasca pengobatan. Satu subyek penyimpangan protokol karena terinfeksi.

Tabel.1. Karakteristik Subyek Malaria vivaks

Karakteristik	<i>P. vivax</i>
Subyek Penelitian	87
Umur (median) tahun (N=87)	7 (8 bulan - 60 tahun)
<=5 tahun N (%)	33 (37.9%)
5-14 tahun N (%)	27 (31.0%)
>=15 tahun N (%)	27 (31.0%)
Jenis Kelamin (N=87)	
Laki - laki N (%)	45 (51.7%)
Densitas Parasit aseksual (N=84)	
Rerata geometrik (parasit/ul) (95%CI)	3184 (2503 - 4051)
Temperatur (°C) (N=87)	
Median (kisaran)	36.8 (34.9 - 40.2)
Demam N (%)	31 (35,6%)
Hemoglobin (N=86)	
Median (g/dl) (kisaran)	10.0 (7.5 -19.0)
Anemia (Hb<11 g/dl) N (%)	57 (65.5%)
Gametosit (N=85)	
Median (parasit/ul) (Kisaran)	30 (0-245)
Gametositemia N (%)	77 (88,5%)

Tabel.2 Efikasi Pengobatan DHP Subyek Malaria vivaks

Parameter	Hari 28			Hari 42		
	N	n	95% CI	N	n	95% CI
<i>Withdrawn consent</i>	87	1	1,1(0,2-6,2)	87	1	1,1(0,2-6,2)
<i>Protocol Violation</i>	87	1	1,1(0,2-6,2)	87	1	1,1(0,2-6,2)
<i>Lost To follow Up</i>	87	3	3,4(1,2-9,7)	87	3	3,4(1,2-9,7)

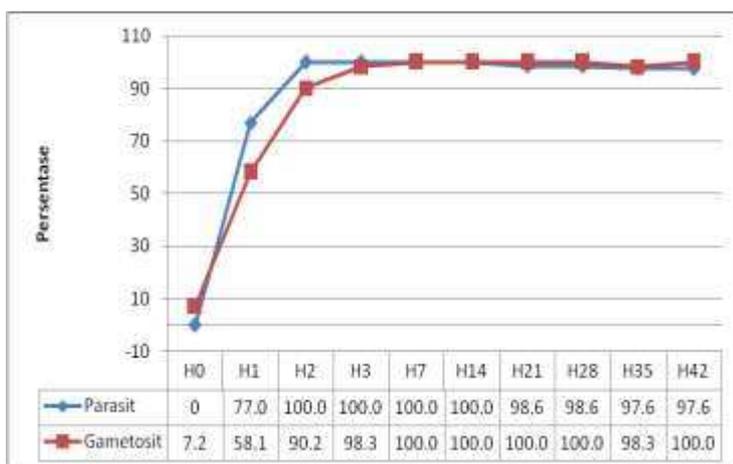
Lanjutan Tabel 2.

Parameter	Hari 28			Hari 42		
	N	n	95% CI	N	n	95% CI
Treatment Failure	87	0	0	87	2	2,3(0,6-8,0)
LCF	87	0	0	87	1	1,1(0,2-6,2)
LPF	87	0	0	87	1	1,1(0,2-6,2)
ACPR						
ITT	87	82	94,3 (87,2-97,5)	87	80	92 (87,2 – 97,5)
PP	82	82	100	82	80	97,6(91,5-99,3)

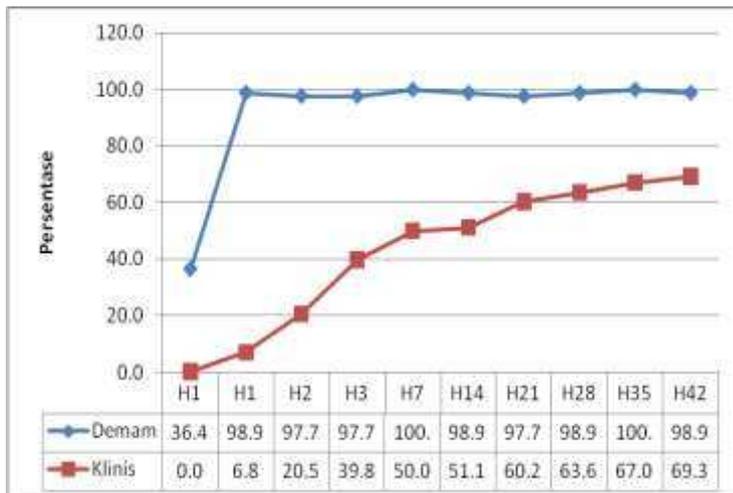
Keterangan: LCF=Late Clinical Failure; LPF=Late Parasitological Failure; ITT=Intention To Treat; PP=Per Protocol;ACPR=Adequat Clinical and Parasitological Response; N=Jumlah sampel ;n= Jumlah sampel yang mengalami kejadian

P. Falciparum pada hari 21. Satu subyek *withdrawal of consent* pada anak berumur 3 tahun karena terinfeksi *S. Typhii* dan dirawat di rumah sakit. Efikasi hari ke 42 pengobatan DHP di atas 90%. Kegagalan pengobatan ditemukan pada dua subyek anak (8 bulan dan 6 tahun) yang didiagnosa sebagai infeksi *P. vivax* di hari ke-35 dan 42. Bebas parasitemia *P. vivax* terjadi pada H2. Pada H21 sampai dengan H42 ditemukan kembali parasitemia (Gambar 1). Gametosit malaria vivaks ditemukan pada 81 subyek di H0. Bebas gametosit terjadi pada H7. Gametosit ditemukan kembali pada H35 (Gambar 1). Subyek yang mengalami demam terjadi hingga H3, dan bebas demam terjadi pada H7, tetapi kejadian demam masih ditemukan bervariasi pada jadwal kunjungan ulang subyek

penelitian *P. vivax* (Gambar 2). Demam yang merupakan manifestasi klinis juga diikutsertakan pada penilaian bebas gejala klinis. Hasil analisis menunjukkan terjadi peningkatan bebas gejala klinis pada jadwal kunjungan ulang subyek penelitian, tetapi tidak pernah mencapai proporsi bebas gejala klinis 100%. Kejadian sampingan (*adverse event*) yang terjadi pasca pengobatan DHP tertera pada Gambar 3. *Adverse Event* diare muncul pada 2 subyek anak di H1 dan H42, sementara *adverse event* tidak nafsu makan terjadi pada 2 subyek anak di H1 setelah pemberian obat H0 dan *adverse event* berkeringat terjadi pada subyek anak di H1. Gambar 4 menunjukkan terjadi *hemoglobin recovery* pada subyek malaria vivaks pada pasca pengobatan DHP di H14, H28 dan H42.



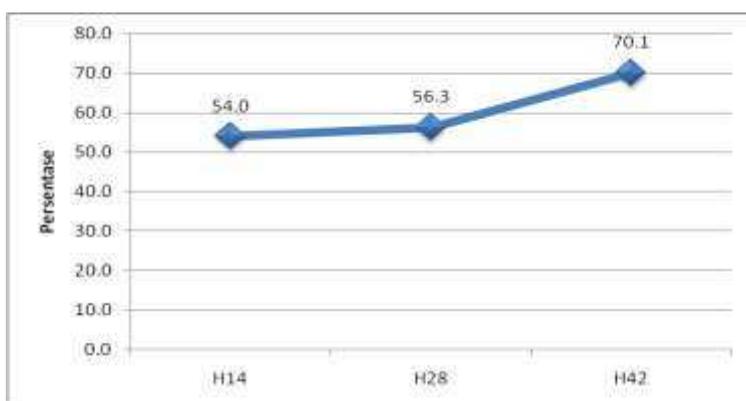
Gambar. 1. Proporsi Bebas Parasit dan Gametosit Subyek Malaria vivaks



Gambar.2. Proporsi Bebas Demam dan Gejala Klinis



Gambar.3. Proporsi Kejadian Sampingan (*Adverse Event*) subyek malaria vivax



Gambar 4. Proporsi Hemoglobin Recovery Subyek Malaria vivax

Diskusi

Karakteristik penelitian menunjukkan anak menjadi kelompok yang paling sering terinfeksi *P. vivax*. Hal ini menunjukkan daerah penelitian

merupakan endemis malaria. Densitas parasitemia *P. vivax* pada penelitian telah memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pada penelitian utama diketahui densitas *P. falciparum* lebih tinggi dibandingkan *P.*

vivax, hal ini sesuai dengan kerja biologi parasitemia *P. vivax*. Subyek yang datang dengan demam pada H0 lebih sedikit (tabel 1). Rendahnya kasus demam tersebut dihubungkan dengan demam periodik malaria vivaks setiap 48 jam, sehingga sewaktu subyek datang bisa dalam keadaan demam atau tidak demam. Pada penelitian ditemukan kasus anemia yang tinggi. Anemia pada penelitian dihubungkan dengan *P. vivax* sebagai faktor resiko anemia pada anak.⁹ Kasus gametositemia banyak ditemukan pada *P. vivax*, hal ini menunjukkan *gametocyte carriage* yang tinggi pada penderita.

Laporan resistensi *P. vivax* pada pengobatan standar klorokuin merupakan dasar diperlukannya obat antimalaria yang efektif.^{1,10} Dihydroartemisinin, artesunate, artemisinin dilaporkan mempunyai kemampuan mengeliminasi parasit plasmodium dengan cepat, dan kombinasi dihydroartemisinin dengan piperaquine memberikan efikasi yang tinggi.¹⁴ Pengobatan DHP di Papua pada penderita malaria vivaks menunjukkan efikasi yang sesuai dengan kriteria WHO.^{2,6,15} Hasil penelitian tersebut konsisten dengan yang didapatkan pada penelitian ini. Efikasi DHP terhadap *P. vivax* pada H28 dan H42 sesuai kriteria WHO dan menunjukkan DHP mempunyai kemampuan proteksi untuk penderita terhadap *P. vivax*.

Kegagalan pengobatan DHP terhadap *P. vivax* didapatkan pada anak-anak. Pada pemeriksaan PCR terhadap *P. vivax* awal infeksi (H0) dan *P. vivax* kegagalan memperlihatkan adanya mutasi asam amino (tipe mutan) pada posisi Y976F gen *pvmr1*,¹⁶ hal ini menunjukkan *P. vivax* tersebut resisten terhadap klorokuin. Walaupun demikian untuk menyatakan DHP resisten diperlukan penelitian lebih lanjut, juga kemungkinan adanya *cross resistance* antara piperaquine dan klorokuin. Seperti diketahui pada *P. vivax*, kegagalan yang terjadi dapat berupa resisten, relaps atau reinfeksi tidak dapat dijelaskan, tetapi kemungkinan salah satu tipe kegagalan tersebut bisa terjadi. Kemungkinan penyebab kegagalan lain adalah perkembangan kemampuan absorpsi pada anak yang belum berkembang,¹⁷ berat badan anak yang rendah¹⁸ dan rendahnya kadar piperaquin dalam plasma akibat dosisnya yang tidak sesuai dengan berat badan.¹⁹

Bebas parasit yang terjadi pada H2 menunjukkan kerja cepat dari dihydro-artemisinin.¹⁴ Penelitian Batty et al²⁰ mendapatkan golongan artesunate dan metabolik aktifnya yaitu

dihydroartemisinin sangat efektif membunuh parasit aseksual *P. vivax* dan penelitian *ex vivo* dari Nguyen et al²¹ mendapatkan pada kombinasi DHP, dihydroartemisinin bertanggungjawab terhadap aktivitas eliminasi yang cepat dari DHP.²¹ Golongan artesunate juga efektif terhadap parasit seksual *P. vivax*. Bebas gametosit terjadi pada penelitian ini walau tanpa pemberian primakuin. Hasil ini konsisten dengan penelitian Hasugian et al⁶ dan Ratcliff et al¹⁵ di Papua Indonesia yang mendapatkan DHP menurunkan resiko *gametocyte carriage*.^{6,15}

Demam merupakan gejala klinis klasik malaria. Kejadian demam pada malaria vivaks disebutkan lebih berat dibandingkan dengan *P. falciparum*.⁹ Demam pada malaria dipicu interaksi antigen malaria dengan sistem imun yang menginduksi prostaglandin menyebabkan hipotalamus merubah ambang normal suhu tubuh.^{9,22} Proses ini melibatkan sistem imun seperti TNF- α dan IL-6.²² Pemberian DHP akan menurunkan jumlah parasit dengan cepat dan mengurangi / meniadakan interaksi antigen malaria dan sistem imun sehingga kejadian demam menghilang. Pada penelitian ini kejadian bebas demam terjadi pada H7. Kejadian demam yang masih ditemukan setelah H7 dihubungkan dengan adanya kegagalan pengobatan¹³ dan infeksi lain. Respon individu terhadap infeksi malaria menimbulkan berbagai gejala klinis. Pasca pemberian DHP, kejadian bebas gejala klinis berkurang. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan berkurangnya mediator yang memicu patogenesis pada subyek penelitian akibat berkurangnya parasitemia.²²

Kejadian sampingan (*adverse event*) adalah kejadian yang tidak diinginkan selama masa pengobatan tanpa memperhatikan apakah mempunyai hubungan dengan obat. Pada penelitian di temukan 4 subyek dengan kejadian sampingan. Semua kejadian sampingan dialami subyek malaria anak. Hal ini dapat dihubungkan dengan tolerabilitas anak terhadap obat, tetapi diperlukan penelitian dan pemeriksaan lebih lanjut untuk menilai penyebab kejadian tersebut. Kejadian sampingan yang terjadi ringan dan dapat ditolerir oleh subyek. Hasil ini konsisten dengan penelitian di Timika.^{6,15}

Hemoglobin recovery terjadi pasca pemberian DHP. Pemulihan tersebut melibatkan parasitemia yang dieliminasi pasca pemberian DHP dan dimungkinkan faktor lain seperti sitokin.²² Hal

ini dihubungkan pada hasil penelitian yang menunjukkan tidak adanya korelasi bermakna antara densitas parasitemia dengan kadar hemoglobin.^{23, 24}

Limitasi dari penelitian adalah tidak tercapainya jumlah sampel penelitian, sehingga analisis yang dilakukan hanya subyek terekrut pada seluruh wilayah penelitian. Analisis dilakukan berdasarkan sampel minimal WHO sejumlah 50 orang.¹³

Kesimpulan penelitian adalah efikasi DHP terhadap *P. vivax* sesuai dengan kriteria WHO dan aman dipergunakan. DHP dapat diterima dan direkomendasikan sebagai pengobatan salah satu pengobatan infeksi *P. vivax* di Kalimantan dan Sulawesi. Diharapkan penelitian lanjutan dapat dilakukan dan memenuhi jumlah sampel bagi semua wilayah penelitian.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada seluruh tim penelitian daerah yang telah bekerjasama melaksanakan kegiatan penelitian yaitu tim peneliti daerah di Puskesmas terpilih dan Supervisor penelitian di kabupaten Minahasa Tenggara (Prov Sulawesi Utara), kabupaten Sigi (Prov Sulawesi tengah), Kabupaten Pontianak (Prov Kalimantan Barat), Kabupaten Katingan (Prov Kalimantan Tengah) serta para kepala dinas kesehatan provinsi dan kabupaten dan berbagai pihak yang telah membantu jalannya penelitian.

Daftar Pustaka

1. Tjitra E, Prasetyorini B, Suprianto S, Harun S, Nurhayati, Yuwarni E et al. Efficacy of chloroquine, chloroquine plus sulphadoxine-pyrimethamine, and amodiaquine for treatment of vivax malaria in Bangka island, Indonesia: a randomized trial. . Med J Indones. 2008;17(2):96 - 106.
2. World Health Organization . Guideline Treatment of Malaria. 2009.
3. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.2008.
4. Laporan Riskesdas 2010. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2011.
5. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan DKR. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia 2009.
6. Hasugian AR, Purba HLE, 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. . CID. 2007;44:1067-74.
7. Genton B, D'Acromont AV, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP et al. Plasmodium vivax and Mixed Infections Are Associated with Severe Malaria in Children: A Prospective Cohort Study from Papua New Guinea. 2008;5(6):881 - 9.
8. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(6):79-87.
9. Anstey NM, Russel B, Yeo TW, Price RN. The Pathophysiology of vivax malaria. Trends in Parasitology. 2009;25(5):220 - 7.
10. Baird JK. Chloroquine Resistance in Plasmodium vivax. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004:4075 - 83.
11. Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung R, Laihad F, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomized comparison. www.thelancet.com. Published online February 9. 2007;DOI:10.1016/S0140-6736(07)60160-3.
12. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. In: WHO/HTM/RBM/2003.50. ed. Geneva: WHO, 2003.
13. World Health Organization. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva, World Health Organization, 2009. <http://www.who.int/malaria/resistance>.
14. Timothy M E Davis HAKaKFI. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. Medical Journal of Australia. 2005;182:181-5.
15. 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;369:757 - 65.
16. Suwanarusk R, Russel B, Chavchich M, Chalfein F, Kenangalem E, Kosaisavee V et al. Chloroquine Resistant Plasmodium vivax: In Vitro Characterisation and Association with Molecular Polymorphisms. *PLoS ONE* 2007;2(10):e1809.doi:10.371/journal.pone.0001089.
 17. Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G. Back to Basic: Understanding Drugs in children: Pharmacokinetic Maturation. *Pediatr Rev*. 2005;26:321-8.
 18. Tarning J, Ashley E, Lindegardh N, Stepniewska K, Phaiphun L, Day NPJ et al. Population Pharmacokinetics of Piperaquine after Two Different Treatment Regimens with Dihydroartemisinin-Piperaquine in Patients with Plasmodium falciparum Malaria in Thailand. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52(3):1052 - 61.
 19. Price RN, Hasugian A, Ratcliff A, Siswantoro H, Purba HLE, Kenangalem E et al. Clinical and Pharmacological Determinants of the Therapeutic Response to Dihydroartemisinin-Piperaquine for Drug-Resistant Malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51(11):4090-7.
 20. Batty KT, Thu LTA, Ilett KF, Tien NP, Powell SM, Hung NC et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Artesunate for Vivax Malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(5):823 - 7.
 21. Nguyen DVH, Nguyen QP, Nguyen ND, Thanh Le TT, Nguyen TD, Dinh DN. Pharmacokinetics and Ex Vivo Pharmacodynamic Antimalarial Activity of Dihydroartemisinin-Piperaquine in Patients with Uncomplicated Falciparum Malaria in Vietnam. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2009;53(8):3534-7.
 22. Robinson LJ, D'Ombra MC, Staniscic DI, Taraika J, Bernard N, Richards JS et al. Cellular Tumor Necrosis Factor, Gamma Interferon, and Interleukin-6 Responses as Correlates of Immunity and Risk of Clinical Plasmodium falciparum Malaria in Children from Papua New Guinea. *Infection and Immunity*. 2009;3033 - 43.
 23. Dodoo D, Omer F, Todd J, Akanmori B, Koram K, Riley E. Absolute levels and ratios of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in vitro predict clinical immunity to Plasmodium falciparum malaria. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185:971-9.
 24. Fernandes A, Carvalho L, Zanini G, Ventura A, Souza J, Cotias P, et al. Similar cytokine response and degrees of anemia in patients with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infections in Brazilian Amazon Region. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008;15(4):650-8.