

# PEMANTAUAN EFIKASI KLOOROKUIN UNTUK PENGOBATAN MALARIA FALCIPARUM RINGAN DI DAERAH HIGH CASE INCIDENCE (HCI) BANJARNEGARA, JAWA TENGAH

Sekar Tuti<sup>1</sup>, Rita Marleta Dewi<sup>1</sup>, Natalia Kristi<sup>2</sup>, dan Ari Gunawan<sup>2</sup>.

**Abstract** *Malaria remains a public health problem in several areas of Banjarnegara regency. Drug resistance or treatment failure is one of the main obstacles in controlling the disease in this area. To support The Malaria Control Program, since July 2001 up to June 2002 monitoring of the efficacy of chloroquine as a first line drug for uncomplicated falciparum malaria treatment was conducted using WHO's method version 2001 as guideline. The activities were conducted in two Health Centers (Banjarmangu I and Banjarmangu II). It was found that only 37.21% (16/43) cases showed ACPR (Adequate Clinical and Parasitological Responses), 6.98% (3/43) cases with ETF (Early Treatment Failure) and 55.81% (24/43) cases considered as LTF (Late Treatment Failure). The over all treatment failure was 62.79% (27/43). The fever clearance time (FCT) in ACPR patients mostly (88.89%, 8/9) happened on day-1. Seven patients had no temperature increase since day-0 (below 37.5° C). While the parasite clearance time (PCT) on day-2 was 43.75% and on day- 3 was 50%. It was concluded that chloroquine treatment for uncomplicated falciparum malaria in HCI area of Banjarnegara regency showed: (1), high proportion of treatment failure (62.79%) and high cumulative incidence of treatment failure within 28 days (62.60%) as well. (2) There was a proportion increase of treatment failure from 28.57% to 62.79%, during 1989 – 2002.*

## LATAR BELAKANG

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di beberapa daerah di Indonesia. Banjarnegara merupakan salah satu daerah di mana kasus malaria masih banyak ditemukan. Berbagai upaya pemberantasan sudah dilakukan diantaranya adalah pengobatan penderita pada penemuan kasus secara aktif maupun pasif (*active case detection/ACD* dan *passive case detection/PCD*), penyemprotan dan pemberian kelambu. Walaupun demikian, peningkatan kasus masih saja terjadi.

Salah satu masalah yang dihadapi pelaksana program dalam pemberantasan malaria antara lain adalah menurunnya

sensitivitas parasit (terutama *P.falciparum*) terhadap obat antimalaria (klorokuin) yang dipakai selama ini atau dengan kata lain terjadi penurunan efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* (malaria falciparum)<sup>(1)</sup>.

Di daerah Banjarnegara, pada akhir tahun 1989 telah dilaporkan adanya beberapa kasus *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dengan derajat resistensi bervariasi yaitu 71,4% (10/14) kasus sensitif atau RI kasep, 21,4% (3/14) kasus dengan R2 dan 7,1% (1/14) kasus R3<sup>(2)</sup>. Selain itu juga ditemukan 2 sampel yang resisten terhadap kombinasi sulfadoksin/pirimetamin *in vitro*. Untuk dapat memperkirakan hasil pengobatan dalam program pemberantasan malaria, diperlukan

<sup>1</sup> Puslitbang Biomedis dan Farmasi Badan Litbangkes.

<sup>2</sup> Dinas Kesehatan Kabupaten Banjarnegara. Propinsi Jawa Tengah

pemantauan terhadap efikasi obat-obat tersebut secara berkala oleh petugas kesehatan setempat.

Klorokuin adalah obat antimalaria lini pertama yang dipakai oleh Program Pemberantasan Malaria di Indonesia. Obat ini efektif terhadap semua stadium aseksual parasit dalam darah. Masalah resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin pertama kali dilaporkan dari Yogyakarta dan dari Irian Jaya pada tahun 1973-1974, yaitu seorang penderita malaria import dari Kalimantan Timur dan kasus dari Jayapura<sup>(3,4)</sup>. Pada tahun 1979-1980 resistensi tersebut telah menyebar ke beberapa propinsi yaitu Kalimantan Barat, Kepulauan Riau, Lampung, Manokwari dan Nabire. Kemudian pada tahun 1981-1983 terjadi penyebaran yang lebih luas lagi, dan kasus resistensi dilaporkan di 12 propinsi yang lain, dan terus berlanjut. Sampai dengan tahun 1992, semua propinsi telah melaporkan adanya kasus-kasus yang resisten tersebut<sup>(5)</sup>.

Masalah resistensi tidak hanya meningkat dalam hal penyebarannya, tetapi juga dari segi derajat resistensinya. Pada tahun 1981-1985 derajat resistensi terutama baru pada tingkat R-1 dan R-2 (8 propinsi melaporkan kasus R-1, 6 R-2, 4 R-3), akan tetapi pada tahun 1991-1995 terjadi peningkatan, di mana 20 propinsi melaporkan kasus R-3, 21 R-2 dan 19 R-1<sup>(5)</sup>.

Selain resistensi terhadap klorokuin, juga berkembang resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria yang lain dan resistensi terhadap lebih dari satu macam obat (*multidrug*). Di samping itu, beberapa kasus *P. vivax* yang resisten terhadap klorokuin juga telah dilaporkan dari beberapa daerah di Indonesia<sup>(6)</sup>.

Oleh karena itu perlu dilakukan evaluasi ulang status resistensi *P. falciparum*

terhadap klorokuin berupa uji efikasi klorokuin untuk pengobatan *P. falciparum* di daerah Banjarnegara, setelah evaluasi terakhir tahun 1989 yang lalu<sup>(1)</sup>.

Meskipun kasus-kasus resisten terhadap obat tersebut telah dilaporkan dari semua propinsi, akan tetapi data tentang besarnya masalah di masing-masing daerah belum diketahui dengan pasti.

Di daerah HCI Banjarnegara, pemantauan hasil pengobatan telah dilakukan untuk mengetahui besar masalah penurunan efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria *falciparum* ringan pada saat ini, dan apakah ada perubahan proporsi serta tingkat penurunan efikasi tersebut setelah pemantauan terakhir tahun 1989.

Pemantauan dilakukan dengan menggunakan metoda yang telah direkomendasikan oleh WHO pada tahun 2001<sup>(6)</sup>, tentang monitoring efikasi klorokuin untuk pengobatan malaria *falciparum* ringan. Penilaian hasil pemantauan efikasi ini akan dititikberatkan pada kondisi klinis penderita dan parasitnya.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Pemantauan dilakukan dari bulan Juli 2001 sampai dengan Juni 2002 pada penderita rawat jalan di Puskesmas Banjarmangu I dan II, Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah.

Puskesmas tersebut terletak di daerah hypo-meso-endemik malaria yang mempunyai masalah resistensi terhadap obat antimalaria (OAM) yang digunakan oleh Program P2 Malaria, mudah dicapai, memiliki dokter dan paramedis yang dapat menangani penderita, tenaga mikroskopis yang dapat memeriksa sediaan darah; dan melayani penderita rawat jalan 50 orang atau lebih per hari.

Penelitian ini merupakan observasi prospektif efikasi klorokuin untuk pengobatan *P. falciparum* ringan (tanpa komplikasi). Penderita yang memenuhi syarat

dipilih secara random, berasal dari semua golongan umur (anak-anak dan dewasa).

Besar sampel dihitung dengan menggunakan *Lot Quality Assurance Sampling* (LQAS), dengan rumus:

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha} \sqrt{\{Po(1 - Po)\}} + Z_{1-\beta} \sqrt{\{Pa(1 - Pa)\}}]^2}{(Po - Pa)^2}$$

Dengan asumsi kegagalan pengobatan klorokuin sebesar 25% merupakan indikasi bahwa obat tersebut perlu diganti. Maka dengan  $Po \geq 0,25$  dan  $Pa \leq 0,10$  tingkat keyakinan 95% dan kekuatan (*power*) 80%, didapatkan jumlah sampel minimal adalah 42 kasus. Untuk mengantisipasi *drop out* penderita dan kasus-kasus yang harus dikeluarkan dari studi, maka sampel ditambah 20% sehingga jumlah seluruhnya menjadi 50 kasus<sup>(6)</sup>.

Subjek penelitian adalah penderita *P. falciparum* tanpa komplikasi yang mengunjungi Puskesmas. Penderita dipilih menurut kriteria inklusi WHO 2001, untuk *assessment* efikasi terapeutik obat anti-malaria sebagai berikut: umur > 6 bulan, infeksi tunggal *P. falciparum*. jumlah parasit aseksual 1.000 – 100.000/ul, mengalami demam dalam 48 jam terakhir, suhu axila < 39,5°C, bersedia datang ke Puskesmas menurut jadwal *follow-up* yang sudah ditentukan dan akses ke Puskesmas mudah, penderita atau orang tua (untuk pasien anak-anak) bersedia menandatangani surat persetujuan untuk berpartisipasi secara sukarela setelah mendapat penjelasan yang memadai.

Penderita tidak diikutsertakan bila: menderita kurang gizi berat atau memperlihatkan tanda dan gejala malaria berat (tidak dapat makan atau minum, selalu muntah, kejang-kejang, *lethargi*/tidak

sadar, tidak dapat duduk atau berdiri)<sup>(7)</sup>, ibu hamil atau menyusui, mempunyai riwayat hipersensitif atau toleransi yang rendah terhadap obat-obat lain, dan menderita demam selain malaria, termasuk infeksi malaria campuran.

Penderita *P. falciparum* tanpa komplikasi yang terpilih (memenuhi kriteria) diobati dengan klorokuin dosis standar yaitu 25 mg/kg berat badan (BB) selama 3 hari, secara oral (10 mg/kg BB pada hari 0 /H-0 dan H-1, serta 5 mg/kg BB pada H-2). Klorokuin yang digunakan adalah Resochin<sup>®</sup> dari PT Bayer, Jakarta, Indonesia (1 tablet = 150mg basa).

Pemberian obat pada penderita dipantau oleh petugas kesehatan untuk memastikan bahwa obat tersebut benar-benar diminum. Penderita diobservasi selama 1 (satu) jam untuk memastikan bahwa mereka tidak muntah. Pemberian obat diulang kalau penderita muntah dan observasi diperpanjang menjadi 2 jam. Kalau suhu axila 38°C, penderita diberi paracetamol 10 mg/kg BB, setiap 8 jam dalam 24 jam.

Sediaan darah (SD) jari dengan usapan darah tebal dan tipis diambil pada hari ke 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 dan pada hari penderita demam atau merasa tidak sehat lagi. Pemeriksaan hemoglobin dilakukan pada hari ke-0, 14 dan 28.

Sediaan darah tebal dan tipis dibuat 2 buah dan diwarnai dengan zat pewarna Giemsa 10%. Semua SD harus diperiksa oleh mikroskopis yang sudah dilatih yang tidak tahu keadaan penderita (secara buta). Kepadatan parasit dihitung per 200 sel darah putih (leukosit), dan dihitung dengan asumsi jumlah leukosit pada orang normal rata-rata adalah 8000/ul. Usapan darah tebal dianggap negatif bila tidak ditemukan parasit dalam 100 lapangan pandang. Usapan darah tipis dibuat untuk mengidentifikasi species parasit. Semua SD di *cross check* oleh pakar mikroskopis di Jakarta.

Semua kasus gagal obat diberi pengobatan sulfadoksin/pirimetamin (Suldox<sup>®</sup>/Fansidar<sup>®</sup> dari Dumex/Roche Jakarta, Indonesia, 1 tablet = 500mg sulfadoksin dan 25 mg pirimetamin) dengan dosis 25 mg sulfadoksin/kg BB atau 1,25 mg piri-metamin /kg BB, secara oral, dosis tunggal pada H-0.

Respon pengobatan dinilai secara klinis maupun parasitologis sampai dengan hari ke 28. sesuai dengan protokol WHO th. 2001.

Indikator utama untuk tes efikasi pengobatan *P. falciparum* tanpa komplikasi adalah kegagalan pengobatan dini /KPD, kegagalan pengobatan kasep/KPK (terdiri dari kegagalan klinis kasep/ KKK dan kegagalan parasitologis kasep KPak), dan respon klinis dan parasitologis memadai/RKPM.

Pada kasus-kasus dengan RKPM juga dinilai waktu bebas panas/WBP dan waktu bebas parasit/WBP. Untuk respon parasitologis indikator-nya adalah S, RI-dini, RI-kasep, R2 dan R3.

## HASIL

Selama pemantauan telah dilakukan skrining/pemeriksaan mikroskopis pada

tersangka penderita malaria masing-masing sebanyak 1089 orang di Puskesmas Banjarmasin I dan 1077 orang di Puskesmas Banjarmasin II. Di Puskesmas Banjarmasin I sejumlah 28,83% penderita (314/1089) positif mengandung parasit dengan rincian 49,36 % (155/314) *P. falciparum*, 50,32 % (158/314) *P. vivax* dan 0,32 % (1/314) merupakan infeksi campuran (*P. falciparum* dan *P. vivax*). Sedangkan di Banjarmasin II sebanyak 31,2% penderita (336/1077) positif mengandung parasit, 45,24% (152/336) diantaranya adalah *P. falciparum* dan 54,17% (182/336) *P. vivax* serta 0,6% (2/336) infeksi campuran.

Dari 155 penderita positif *P. falciparum* di Puskesmas Banjarmasin I, tidak diketahui jumlah penderita yang memenuhi syarat, sedangkan jumlah penderita yang diikuti sertakan dalam penelitian hanya 12 orang dan 2 orang tidak menyelesaikan jadwal pemantauan (*drop out / DO*). Sedangkan di Puskesmas Banjarmasin II 72,37% (110/152) penderita *P. falciparum* memenuhi syarat untuk dites, akan tetapi hanya 34 orang yang diikuti sertakan dan 1 orang *drop out* seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Dari kedua Puskesmas, penderita *P. falciparum* yang diikuti sertakan dalam pemantauan sebanyak 46 orang yang terdiri dari 43,48% (20/46) laki-laki dan 56,52% (26/46) perempuan. Umur penderita berkisar antara 4-65 tahun dengan umur rata-rata  $23,44 \pm 15,72$  tahun. Kepadatan parasit secara keseluruhan pada hari pertama pengobatan (H-0) berkisar antara 1.640-100.000 parasit per ul darah dengan kepadatan rata-rata  $23.894 \pm 17.578$  parasit per ul darah.

Suhu badan penderita pada H-0 berkisar antara 35,0 °C – 39,8 °C dan suhu rata-rata adalah  $37,43 \pm 1,28$  °C. Kadar Hb penderita pada H-0 berkisar antara 5,0

gr%-14,2 gr % dengan rata-rata 11,22 gr% ± 2,39 gr %, seperti yang terlihat pada Tabel 2.

Dari pemantauan pada 46 penderita malaria falciparum dari kedua Puskesmas (Banjarmangu I dan Banjarmangu II), 3

orang diantaranya pengamatan tidak dilanjutkan (*drop out*). Dua orang karena mendapat pengobatan lain, dan satu orang ternyata menderita infeksi campuran (*P. falciparum* dan *P. vivax*).

**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Penderita Malaria Klinis dalam Uji Efikasi Klorokuin untuk Pengobatan Malaria Falciparum di Kabupaten Banjarnegara , Bulan Juli 2001 – Juni 2002**

No:	Puskesmas	Klinis Malaria	Mikroskopis Positif (%)	Species (%)			Di tes (%)	DO (%)
				P.f	P.v	Camp.		
1.	Banjarmangu I	1089	314 (28,83)	155 (49,36)	158 (50,32)	1 (0,32)	12 (7,74)	2 (16,67)
2.	Banjarmangu II	1077	336 (31,20)	152 (45,24)	182 (54,17)	2 (0,60)	34 (22,37)	1 (2,94)
	Jumlah	2166	650 (30,01)	307 (47,23)	340 (52,31)	3 (0,46)	46 (14,98)	3 (6,52)

**Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian di Puskesmas Banjarmangu I dan II, Kabupaten Banjarnegara, pada Bulan Juli 2001 – Juni 2002**

Jenis data	Hasil
Jumlah yang dites (orang)	46
Kisaran umur (tahun)	4 – 65
Umur rata-rata (tahun)	23,33 ± 15,72
Kepadatan parasit pada H-0 (per ul darah)	1.080 – 100.000
Rata-rata kepadatan parasit pada H-0 (per ul darah)	23.894 ± 17.578
Suhu penderita pada H-0 (°C)	35,0 – 39,8
Suhu penderita rata-rata pada H-0 (°C)	37,43 ± 1,28
Hb penderita pada H-0 (gr %)	5,0 – 14,2
Rata-rata Hb penderita pada H-0 (gr %)	11,22 ± 2,39

**Tabel 3. Pemantauan Efikasi Klorokuin di 2 Puskesmas di Kabupaten Banjarnegara, pada Bulan Juli 2001 – Juni 2002.**

No:	Puskesmas	Jumlah dites	DO (%)	Jumlah dianalisis	Hasil penilaian		
					RKPM (%)	KPD (%)	KPK (%)
1.	Banjarmangu I	12	2 (16,67)	10 (83,33)	4 (40)	2 (20)	4 (40)
2.	Banjarmangu II	34	1 (2,94)	33 (97,06)	12 (36,36)	1 (3,03)	20 (60,61)
	Jumlah	46	3 (6,52)	43 (93,48)	16 (37,21)	3 (6,98)	24 (55,81)

**Tabel 4. Efikasi Klorokuin untuk Pengobatan Malaria Falciparum Ringan Menurut Kriteria WHO Tahun 1967, di 2 Puskesmas di Kabupaten Banjarnegara, pada Bulan Juli 2001 – Juni 2002.**

No:	Puskesmas	Jumlah di tes	DO (%)	Jumlah dinilai (%)	Hasil penilaian				
					S (%)	R I dini (%)	RI kasep (%)	R II (%)	R III (%)
1.	Banjarmangu I	12	2 (16,67)	10 (83,33)	4 (40)	0	4 (40)	2 (20)	0
2.	Banjarmangu II	34	1 (2,94)	33 (97,06)	12 (36,36)	0	20 (60,61)	1 (3,03)	0
	Jumlah	46	3 (6,52)	43 (93,48)	16 (37,21)	0	24 (55,81)	3 (6,98)	0

**Tabel 5. Life Tabel Cumulative Incidence of Therapeutic Failure dari Klorokuin untuk Pengobatan Malaria Falciparum Ringan di Kabupaten Banjarnegara, pada Bulan Juli 2001 - Juni 2002.**

D	N	I	W	IR	CIF	Note for W
0	46	0	0	0	0	
1	46	0	0	0	0	
2	46	0	1	0,0000	0,0000	<b>Pv=1</b>
3	45	0	1	0,0000	0,0000	
7	44	0	1	0,0000	0,0000	
14	43	10	1	0,2353	0,2353	
21	32	8	0	0,2500	0,4265	
28	24	8	2	0,3478	0,6260	<b>Pv=2</b>

Keterangan:

D = hari pengamatan/pemantauan

N = jumlah sampel yang berisiko mengalami kegagalan pengobatan pada awal pemantauan

I = jumlah sampel yang berisiko mengalami kegagalan pengobatan pada interval/hari tertentu

W = jumlah kasus yang mengundurkan diri karena berbagai alasan (dikeluarkan dari analisis, tidak dapat di *follow up*, positif parasit lain selama masa pemantauan, atau reinfeksi oleh *P. falciparum* yang beda *genotipe*).

IR = risiko kegagalan pengobatan pada waktu tertentu, rumus  $i/(N-w/2)$

CIF = insidensi kumulatif kegagalan pengobatan (risiko kegagalan pengobatan dalam jangka waktu tertentu), rumus  $1 - [(1-IR)^n](1-CIF^{n-1})$

Dari 43 orang yang dapat dianalisis didapatkan bahwa 37,21% (16/43) mempunyai respon klinis dan parasitologis memadai (RKPM); 6,98% (3/43) termasuk dalam kriteria kegagalan pengobatan dini (KPD) dan 55,81% (24/43) kegagalan pengobatan kasep (KPK). Secara keseluruhan kegagalan pengobatan di daerah ini adalah 62,79% (27/43), seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Bila dinilai menurut kriteria WHO tahun 1967 untuk tes selama 28 hari (*extended test*), maka didapatkan bahwa 37,21% (16/43) kasus masih sensitif (S); 55,81% (24/43) kasus R I kasep; dan 6,98% (3/43) kasus R II. Secara keselu-

ruhan jumlah kasus yang resisten adalah 62,79% (27/43), seperti yang terlihat pada Tabel 4.

Dengan menggunakan pendekatan *life table*, didapatkan bahwa risiko kegagalan pengobatan secara kumulatif dari H-0 sampai H-28 (*cumulative incidence of therapeutic failure*) adalah sebesar 62,6%. Risiko kegagalan menunjukkan peningkatan pada H-14, H-21 dan H-28 berturut-turut sebesar 23,53%, 25% dan 34,8%, seperti yang terlihat pada Tabel 5.

Dari 16 orang dengan respon klinis dan parasitologis memadai (RKPM), 7 orang diantaranya suhu badannya tidak

meningkat pada hari pertama pengobatan (< 37,5° C).

Waktu bebas panas (WBP) pada penderita dengan suhu badan > 37,5° C pada hari pertama pengobatan (H-0) sebanyak 88,89% (8/9) terjadi pada H-1, dan 11,11% (1/9) kasus pada H-3. Sedangkan waktu bebas parasit (WBPa) yang terjadi pada H-1 sebanyak 6,25% (1/16), H-2 sebanyak 43,75% (7/16) dan pada H-3 sebanyak 50% (8/16) kasus.

**PEMBAHASAN**

Dari hasil pemantauan efikasi ini didapatkan bahwa proporsi kegagalan pengobatan klorokuin untuk penderita *P. falciparum* di daerah HCI Banjarnegara sebesar 62,79% (27/43), hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan proporsi kegagalan pengobatan di daerah tersebut. Data sebelumnya yang didapat pada tahun 1989

melaporkan bahwa proporsi kegagalan pengobatan *baru* mencapai 28,57% (4/14) <sup>(2)</sup>.

Mengingat penderita yang berpartisipasi dalam uji ini tidak diisolasi atau dilindungi dari reinfeksi dan pemeriksaan genotipe parasit serta kadar obat dalam darah penderita belum dilakukan, maka hasil penelitian ini tidak dapat membedakan apakah parasit yang timbul kembali pada tahap pemantauan antara H-4 sampai dengan H-28 merupakan kasus reinfeksi (infeksi baru) atau rekrudesensi (penderita tidak sembuh atau efikasi obat turun). Untuk membedakan apakah parasit yang ada merupakan reinfeksi atau kasus rekrudesensi akan dilakukan tes *polymerase chain reaction* (PCR).

Bila hasil tes dianalisis menurut kriteria WHO 1967 untuk tes selama 28 hari (*extended test*), maka hasil tes yang dilakukan pada tahun 2001/2002 ini adalah

**Tabel 6. Waktu Bebas Panas dan Waktu Bebas Parasit pada Penderita dengan RKPM di Kabupaten Banjarnegara Tahun 2001/2002.**

No:	Waktu	RKPM N= 16		Hari pengamatan (%)		
		< 37,5° C	≥ 37,5° C	H-1	H-2	H-3
1.	Waktu bebas panas	7	9	8 (88,89)	0	1 (11,11)
2.	Waktu bebas parasit	7	9	1 (6,25)	7 (43,75)	8 (50)

sebagai berikut: 39,47% (15/38) kasus masih sensitif (S); 2,6% (1/38) kasus R I-dini; 50% (19/38) kasus R I-kasep; dan 7,89% (3/38) kasus R II. Sedangkan hasil tes yang dilakukan pada tahun 1989 menurut kriteria WHO 1987 yaitu *simplified 7-days test* dilaporkan kasus sensitif atau RI kasep sebesar 71,4% (10/14); 21,4% (3/14) kasus R II dan 7,1% (1/14) kasus RIII<sup>(2)</sup>. Dalam analisis hasil tes 7 hari yang disederhanakan ini tidak dapat dibedakan antara kasus yang sensitif dan RI- kasep karena terbatasnya waktu pemantauan yaitu 7 hari, sehingga hasil kedua pemantauan tidak dapat dibandingkan secara langsung. Disamping itu jumlah sampel juga tidak sebanding (14 kasus dengan 38 kasus). Akan tetapi secara kasar/keseluruhan hasilnya adalah seperti yang sudah disebutkan di atas.

Hasil analisis menggunakan *life table* didapatkan bahwa secara kumulatif angka/insidensi kegagalan pengobatan sebesar 62,6% seperti yang terlihat pada Tabel 5, risiko kegagalan pengobatan mulai meningkat pada H-14, dan terus meningkat pada H-21 dan H-28 berturut-turut sebesar 23,5%; 25% dan 34,8%. Sedangkan di Purworejo pada tahun 2000 dilaporkan bahwa secara kumulatif angka/insidensi kegagalan pengobatan sebesar 47%, dan risiko kegagalan pengobatan pada H-14, H-21 maupun H-28 berturut-turut adalah sebesar 7%, 5% dan 13%<sup>(10)</sup>.

Selain di Indonesia, penurunan efikasi klorokuin juga dilaporkan di beberapa negara endemik malaria lain terutama Afrika. Di hampir semua negara tropis Afrika, penurunan efikasi klorokuin terhadap *Plasmodium* sudah diidentifikasi sejak sekitar tahun 1988. Penurunan efikasi mencapai 40 - 94% dari hasil *follow up* 14 dan 28 hari setelah pengobatan<sup>(13)</sup>. Sedangkan di Asia dan Amerika Latin (Thailand dan Colombia) resistensi secara klinis *P.*

*falciparum* terhadap klorokuin sudah dilaporkan masing-masing sejak akhir 1950 dan awal 1960 dan resistensi menyebar secara cepat di wilayah ini. Saat ini resistensi dapat ditemukan di daerah di mana *P. falciparum* endemik. Dalam 10 tahun terakhir angka kegagalan pengobatan di beberapa tempat di dunia sudah lebih dari 25% antara lain di *Sub-Saharan* Afrika 33%; Afrika Barat-Daya 57%; Asia Selatan 46%; Asia Tenggara 85% dan Amerika Selatan 66%<sup>(14)</sup>.

Dengan adanya laporan tentang penurunan efikasi klorokuin untuk pengobatan *P. falciparum* sebelumnya, kombinasi sulfadoksin/pirimetamin (S/P) yang dikenal dengan nama dagang Fansidar sudah mulai dipakai sebagai pengganti. Hal ini sesuai dengan pedoman pengobatan yang direkomendasikan oleh Dirjen. P2M & PLP.

Ada pendapat bahwa meskipun sudah ada laporan tentang penurunan efikasi klorokuin, bukan berarti bahwa klorokuin sudah tidak dapat digunakan lagi. Dalam situasi tertentu di mana obat pilihan (Fansidar atau kina) tidak/belum tersedia, maka klorokuin masih bisa digunakan, namun harus disertai dengan mekanisme pemantauan yang ketat atau dengan menggunakan dosis yang ditingkatkan. Hoffman dkk. tahun 1984 melaporkan bahwa di daerah hiper-endemic Robek, P. Flores, dimana ditemukan kasus-kasus penurunan efikasi klorokuin (25%) dengan tingkat resistensi R II, obat tersebut masih dapat dimanfaatkan untuk pengobatan penduduk setempat (yang sudah mempunyai kekebalan). Disarankan agar penderita bebas parasit diberikan peningkatan dosis klorokuin sebesar 50%, disamping itu pemberian klorokuin juga dapat mengurangi penderitaan pasien sebelum obat yang lebih baik dapat diberikan. Akan tetapi untuk penderita malaria berat, penderita dengan respon klinis yang

jelek dan pendatang (non-imun) yang terinfeksi di daerah endemic yang tidak dapat dipantau secara ketat setelah pengobatan, sebaiknya diberi obat antimalaria yang lain<sup>(14)</sup>.

Waktu bebas panas (FCT) maupun waktu bebas parasit (PCT) pada sebagian besar penderita dengan RKPM 88,9% (8/9) terjadi antara H-1 sampai dengan H-3. Di Riau Kepulauan semua (4/4) penderita dengan respon klinis pengobatan memadai, bebas parasit dalam jangka waktu yang sama. Di daerah ini penurunan efikasi klorokuin sudah mencapai 73,3% (11/15)<sup>(16)</sup>.

Mengingat bahwa klorokuin juga dipakai untuk pengobatan infeksi *P. vivax* sedangkan proporsi *P. vivax* di daerah ini juga cukup tinggi dan di daerah yang berdekatan (Purworejo) sudah ditemukan penurunan efikasi klorokuin terhadap parasit ini sebesar 27,3% (21/77)<sup>(11)</sup>, maka pemantauan efikasi klorokuin untuk pengobatan *P. vivax* juga perlu dilakukan di daerah Banjarnegara ini.

Disamping itu mengingat bahwa kombinasi sulfadoksin/pirimetamin (S/P) sudah dipakai secara rutin sebagai pengganti klorokuin di daerah Banjarnegara ini dan beberapa data sudah menunjukkan adanya penurunan efikasi S/P baik secara *in vitro* pada tahun 1989, dua dari 8 *isolate* menunjukkan resistensi (25%)<sup>(2)</sup>, maupun secara *in vivo* pada tahun 2001 ditemukan satu kasus KPK atau 4,5% (1/22)<sup>(17)</sup>. Maka pemantauan efikasi S/P juga perlu dilakukan kembali dengan menggunakan metoda WHO tahun 2001, sehingga hasilnya dapat dimanfaatkan secara lokal (untuk daerah) maupun nasional bagi Program Pemberantasan.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Kepala Badan Penelitian dan

Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit Menular, dan Program Riset Operasional – Intensified Communicable Disease Control (RO-ICDC) atas terlaksananya pemantauan efikasi obat anti malaria ini. Disamping itu, ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada teman dr. Marbaniaty, DCHT, M.Kes dan Dra. Cucuk Elisabeth, M.Kes serta sejawat yang sudah membantu terlaksananya kegiatan pemantauan maupun penulisan makalah ini.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Suroso T. Kebijakan Program Pemberantasan Malaria di Indonesia. Dipresentasikan pada pertemuan: Upaya Penanggulangan Malaria di Kawasan Bukit Menoreh, 9 -10 Agustus. 2002.
2. Sekar Tuti, Arbani PR, Romzan A, Tjitra E dan Rheny M. Masalah *Plasmodium falciparum* resisten terhadap klorokuin dan/atau obat antimalaria lain di kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah. Majalah Kedokteran Indonesia 1994 ;44 (6): 377-383
3. Verdrager J, and Arwati S. Resistant *Plasmodium falciparum* infection from Sama-rinda, Kalimantan. Bull Hlth Studies Indon, 1974;2: p. 43-50.
4. Ebisawa I dan Fukuyama T Chloroquine resistant falciparum malaria from Irian and East Kalimantan. Ann Trop Med Parasit 1975;69 (1):131-132.
5. Tjitra E, et al. Evaluation of antimalarial drugs in Indonesia. Bulletin of Health Studies, 1997;25(1): p. 27-58.
6. Fryauff DJ, et al. Survey of resistance in vivo to chloroquine of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in North Sulawesi, Indonesia. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1998; 92: p. 82-83.
7. WHO. Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs For uncomplicated Falciparum Malaria, Division of Control of Tropical Disease, World Health Organization, Geneva 2001.

8. WHO. Severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 94 (Suppl 1): p.S1/1-S1/90. 2000.
9. Ditjen-PPM&PLP, Pengobatan (Treatment) Malaria no 3, ed. Ditjen. P2M&PLP, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1996;49.
10. WHO. Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs For Uncomplicated Falciparum Malaria, Division of Control of Tropical Diseases, World Health Organization.: Geneva 1967.
11. Maguire JD., et al., (2002). Chloroquine or Sulphadoxine/Pyrimethamine for Treatment of Uncomplicated Malaria during an Epidemic in Central Java, Indonesia. Presented in 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Tropical Medicine and Hygiene, 31 Oct 2000 (USA).
12. Atmosudjono S. Malaria Control in Indonesia since World War II. *Wageningen Agriculture University Papers*, 1994;90 (7), 141 – 54.
13. Artemisinin Combination Therapy (ACT) Now - MSF 2003
14. Baird JK. Determinants of the Effectiveness of Antimalarial Drugs. Unpublished 2003.
15. Hofman SL., et al. Absence of Malaria Mortality in Villager with Chloroquine Resistance *P. falciparum* treated with Chloroquine. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.*, 1984;78.
16. Sekar Tuti, et al. Monitoring the Therapeutic Efficacy of Chloroquine and/or Sulphadoxine - Pyrimethamine for the treatment of Incomplicated Falciparum Malaria, in Riau Province of Indonesia. Unpublished. 2003.
17. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah. Laporan hasil pelaksanaan tes resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin. 2000.