

**261**  
**LIT**

Bl. Donggala

**Laporan Akhir Penelitian**

**MONITORING PENGOBATAN *ARTESUNATE AMODIAQUINE*(AAQ)  
PADA PENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* TANPA KOMPLIKASI  
DI PROVINSI SULAWESI TENGGARA**



- Junus Widjaja  
Hayani A  
Pamela PF  
Leonardo TL  
Avib Febrianto

**BALAI PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN PENGENDALIAN  
PENYAKIT BERSUMBER BINATANG Donggala**

Jln.Masitudju No.58 Labuan Panimba Kecamatan Labuan Kabupaten Donggala

**2012**

Laporan Akhir Penelitian

**MONITORING PENGOBATAN *ARTESUNATE AMODIAQUINE*(AAQ)  
PADA PENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* TANPA KOMPLIKASI  
DI PROVINSI SULAWESI TENGGARA**



Junus Widjaja

Hayani A

Pamela PF

Leonardo TL

Avib Febrianto

**BALAI PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN PENGENDALIAN  
PENYAKIT BERSUMBER BINATANG Donggala**

Jin.Masitudju No.58 Labuan Panimba Kecamatan Labuan Kabupaten Donggala

**2012**

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
**PERPUSTAKAAN**  
Tanggal : 14-16-2013  
No. Induk : \_\_\_\_\_  
No. Klass : 281  
                  17

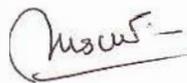
**LEMBAR PENGESAHAN**

Judul Penelitian :

**MONITORING PENGOBATAN *ARTESUNATE AMODIAQUINE*  
PADA PENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* TANPA KOMPLIKASI  
DI SULAWESI TENGGARA TAHUN 2012**

**Disetujui**

Mengetahui,  
Panitia Pembina Ilmiah PTIKM  
Ketua



DR. Ir. Inswiasri, M.Kes  
NIP. 195410071983112001

Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala



Jastal, SKM, M.Si  
NIP. 197001021995011001

Disetujui reviewer pada tanggal: 18 Januari 2013

## **SUSUNAN TIM PENELITI**

1. Junus Widjaja,SKM.,M.Sc sebagai Ketua Tim Penelitian
2. Hayani Anastasia, SKM., MPH sebagai Anggota Tim Penelitian
3. Pamela Phetisya F.S., S.Si sebagai Anggota Tim Penelitian
4. Leonardo TL, S.Si sebagai Anggota Tim Penelitian
5. Avib Febrianto, S.Sos sebagai Anggota Tim Penelitian



**KEPUTUSAN  
KEPALA BALAI PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN  
PENGENDALIAN PENYAKIT BERSUMBER BINATANG  
(BALAI LITBANG P2B2) DONGGALA  
NOMOR : LB.01.03/XVII/806/2012**

**TENTANG  
PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENELITIAN  
BALAI LITBANG P2B2 DONGGALA  
TAHUN 2012**

**KEPALA BALAI PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN  
PENGENDALIAN PENYAKIT BERSUMBER BINATANG  
(BALAI LITBANG P2B2) DONGGALA**

**Menimbang**

- a. bahwa untuk melaksanakan kegiatan Penelitian di Balai Litbang P2B2 Donggala tahun 2012, perlu dibentuk Tim Pelaksana Penelitian;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a, maka dipandang perlu menetapkan Keputusan Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian;

**Mengingat**

1. undang-undang Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
2. Undang-undang Nomor 18 tahun 2002 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan, Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (Lembaran Negara Republik Indonesia TAHUN 2002 Nomor 84, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4219);
3. Undang-undang Nomor 14 Tahun 2001 tentang Paten (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2002 Nomor 109, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4130);

4. Peraturan Pemerintah Nomor 39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Lembaran Negara Tahun 1995 Nomor 67, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3609);
5. Peraturan Pemerintah Nomor 20 Tahun 2005 tentang Alih Teknologi Kekayaan Intelektual serta Hasil Penelitian dan Pengembangan oleh Perguruan Tinggi dan Lembaga Penelitian dan Pengembangan (Lembaran Negara tahun 2005 Nomor 43, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4497);
6. Peraturan Presiden Nomor 10 Tahun 2005 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Kementerian Negara Republik Indonesia sebagaimana telah diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 50 tahun 2008;
7. Instruksi Presiden Nomor 4 Tahun 2003 tentang Pengkoordinasian Perumusan dan Pelaksanaan Kebijakan Strategis Pembangunan Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1179A/Menkes/SK/X/1999 tentang Kebijakan Nasional Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
10. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan sebagaimana telah diubah terakhir dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 439/Menkes/Per/VI/2009 tentang Perubahan kedua atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata kerja Departemen Kesehatan;
11. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 331/Menkes/SK/V/2006 tentang Rencana Strategis Departemen Kesehatan Tahun 2005-2009.

**Memperhatikan**

Keputusan Kepala Balai Litbang P2B2 Nomor LB.01.03/XVII/806/2012 tentang Tim Pelaksana Penelitian Balai Litbang P2B2 Donggala Tahun 2012;

**MEMUTUSKAN**

**Menetapkan**

**KESATU**

: Keputusan Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian Tahun 2012;

**KEDUA**

: Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian tahun 2012 dengan Susunan Tim sebagaimana tersebut dengan lampiran keputusan ini;

**KETIGA**

: Biaya pelaksanaan kegiatan penelitian ini dibebankan pada DIPA Balai Litbang P2B2 Donggala Tahun 2012;

**KEEMPAT**

: Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan bulan Desember 2012. dengan ketentuan apabila di kemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dalam penetapan ini, akan diadakan perubahan dan perbaikan kembali sebagaimana mestinya.

**Ditetapkan di Donggala  
Pada tanggal 07 Mei 2012**

**Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala**



**Jastal, SKM, M.Si  
NIP. 197001021995011001**

Lampiran SK Nomor : LB.01.03/XVII/806/2012

| No. | Judul Penelitian  | Nama Anggota Tim   | Kedudukan dalam Penelitian   |
|-----|---|--|--|
| 1.  | Monitoring Pengobatan Artesunate Amodiaquine (AAQ) pada Penderita Malaria Falciparum tanpa Komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara | 1. Junus Widjaja, SKM, M.Sc<br>2. Hayani Anastasia, SKM, MPH<br>3. Phetisya Pamela F. Sumolang S.Si<br>4. Leonardo, SKM<br>5. Avib Febrianto | Ketua Pelaksana<br>Peneliti<br>Peneliti<br>Teknisi<br>Administrasi |

Ditetapkan di Donggala  
Pada tanggal 07 Mei 2012

Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala



Jastal, SKM, M.Si  
NIP. 197001021995011001

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan kesehatan, pemikiran dan kesempatan kepada peneliti sehingga dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul: *Monitoring Pengobatan Artesunate Amodiquine Pada Penderita Malaria tanpa Komplikasi di Wilayah Sulawesi Tenggara Tahun 2012*”

Terlaksananya penelitian ini mulai perencanaan sampai dengan penulisan hasil penelitian adalah berkat dukungan dari berbagai baik lembaga maupun individual. Untuk itu kami mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara
2. Kepala Litbang P2B2 Lititbang P2B2 Donggala Kabupaten Donggala
3. Kepala Dinas Kesehatan Kab. Buton
4. Kepala Dinas Kesehatan Kab. Bombana
5. Kepala Dinas Kesehatan Kota Bau-Bau
6. Dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan moril selama penelitian ini berjalan.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam laporan akhir ini. Untuk itu penulis berterima kasih atas kritik, saran dan masukan yang diberikan demi perbaikan laporan penelitian ini. Akhirnya penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Donggala, Desember 2012

Penulis

## RINGKASAN EKSEKUTIF

### MONITORING PENGOBATAN *ARTESUNATE AMODIAQUINE*(AAQ) PADA PENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* TANPA KOMPLIKASI DI PROVINSI SULAWESI TENGGARA

Junus Widjaja, Hayani Anastasia, Phetisya Pamela, Leonardo TL, Avib Vebrianto

Penyakit malaria sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan terbesar di dunia, terutama di negara-negara yang sedang berkembang dan terletak di daerah tropis dan sub tropis. *World Health Organization* (WHO) tahun 2004 merekomendasikan penggunaan obat anti malaria kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Combination Therapy/ ACT*) sebagai terapi lini pertama dalam penanganan malaria tanpa komplikasi di daerah yang telah dikonfirmasi resistensi *multidrug* untuk mencegah kegagalan terapi yaitu resistensi dan relaps.

Salah satu kendala yang dihadapi dalam rangka pengendalian malaria yakni kegagalan terapi karena resistensi parasit terhadap obat anti malaria. Resistensi *Plasmodium* timbul akibat adanya mutasi-mutasi gen yang terjadi secara spontan, yang mempengaruhi struktur dan aktivitas sasaran obat pada tingkat molekul atau mempengaruhi akses obat terhadap sasarannya pada parasit malaria. Implikasi resistensi tersebut adalah penyebaran malaria ke daerah baru atau munculnya kembali malaria di daerah yang telah bebas malaria.

Selama 3 tahun terakhir (2009-2011) jumlah kasus malaria di wilayah Sulawesi Tenggara meningkat, beberapa Kabupaten/Kota merupakan daerah endemis malaria, berbagai upaya pengendalian malaria telah dilakukan salah satunya pengobatan malaria akan tetapi belum berhasil termasuk penggunaan AAQ yang belum optimal, sehingga dapat menyebabkan resistensi AAQ yang cukup tinggi.

Tujuan penelitian untuk memonitor efikasi terapeutik dari AAQ pada penderita malaria yang disebabkan *P. falciparum* tanpa komplikasi di wilayah Sulawesi Tenggara. Penelitian ini merupakan studi prospektif *single-arm* yang memungkinkan dilakukannya evaluasi respons klinis dan parasitologi dengan mengamati secara langsung pengobatan terhadap malaria *falciparum* tanpa komplikasi. Penelitian ini dilakukan di wilayah Sulawesi Tenggara dan waktu penelitian mulai April sampai dengan Desember 2012.

Hasil penelitian pasien laki-laki sebesar 89% sedangkan perempuan sebesar 11%, dan pada umumnya pasien berusia produktif sebesar 78% dan anak-anak 22%. Gejala

klinis awal yaitu menggigil, nyeri otot, sakit kepala dan pusing, Hasil pemeriksaan parasitologis 56% trophozoit dan gametosit dan 44% hanya trophozoit sedangkan kepadatan *P.falciparum* 56% kepadatan >10.000-50.000. Rerata densitas *P.falciparum* pada penderita malaria tanpa komplikasi pada densitas parasit <1.000 yaitu  $751 \pm 111$   $\mu$ l darah, rerata kepadatan *P. falciparum* pada densitas 1.000-10.000 yaitu  $7.660 \pm 2.679$   $\mu$ l darah dan rerata kepadatan pada densitas >50.000-100.000 yaitu  $33.198 \pm 17.791$   $\mu$ l darah. Respon parasitologis sesudah pengobatan berupa hari bebas parasit pada hari ke-2 (H2) pengamatan. Respon gametosida berupa hari bebas parasit ditemukan pada hari ke-3 (H3). Rerata suhu pasien sebelum pengobatan AAQ (H0) 37°C dan setelah pengobatan AAQ rerata suhu badan pasien 36,5°C. Tidak ditemukan kegagalan pengobatan dini (ETF), kegagalan pengobatan kasep (LCF), dan Kegagalan Parasitologi (LPF).

Kesimpulan *Artesunate Amodiaquine* (AAQ) yang diberikan selama 3 hari pada pasien malaria *falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara selama periode penelitian menunjukkan respon klinik yang baik yaitu respon parasitologis dan klinis yang memadai (ACPR) sebesar 100%. Gejala klinis yang ditemukan pada penderita malaria *falcipari* tanpa komplikasi berupa menggigil, sakit kepala, pusing dan nyeri otot, efek samping pengobatan AAQ pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi berupa muntah, mual, sakit kepala dan pusing, Adanya peningkatan kadar hemoglobin pada hari ke 3 (H3) dan tidak ditemukan pasien yang rekrudensi setelah pengobatan AAQ

Saran penerapan modifikasi konsumsi obat untuk mengurangi efek samping dan perlu pengawasan minum obat penderita malaria selama 3 hari pengobatan.

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Penyakit malaria sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan terbesar di dunia, terutama di negara-negara yang sedang berkembang dan terletak di daerah tropis dan sub tropis. Masih meningkatnya insiden malaria di wilayah Sulawesi Tenggara serta upaya pengendalian malaria yang belum berhasil termasuk penggunaan AAQ yang belum optimal, sehingga dapat menyebabkan resistensi AAQ yang cukup tinggi. Tujuan penelitian Memonitor efikasi terapeutik dari AAQ pada pengobatan malaria yang disebabkan *P. falciparum* tanpa komplikasi di wilayah Sulawesi Tenggara waktu penelitian April-November 2012.

**Metoda penelitian :** Penelitian ini merupakan studi prospektif *single-arm* yang memungkinkan dilakukannya evaluasi respons klinis dan parasitologi dengan mengamati secara langsung pengobatan terhadap malaria *falciparum* tanpa komplikasi.

**Hasil penelitian :** Pasien laki-laki sebesar 89% sedangkan perempuan sebesar 11%, dan pada umumnya pasien berusia produktif sebesar 78% dan anak-anak 22%. Gejala klinis awal yaitu menggigil, nyeri otot, sakit kepala dan pusing, Hasil pemeriksaan parasitologis 56% trophozoit dan gametosit dan 44% hanya trophozoit sedangkan kepadatan *P.falciparum* 56% kepadatan >10.000-50.000. Rerata densitas *P.falciparum* pada penderita malaria dengan densitas parasit <1000 yaitu  $751 \pm 111$   $\mu$ l darah, densitas antara 1.000-10.000 yaitu  $7.660 \pm 2.679$   $\mu$ l darah dan densitas >50.000-100.000 yaitu  $33.198 \pm 17.791$   $\mu$ l darah. Respon parasitologis sesudah pengobatan berupa hari bebas parasit pada hari ke-2 (H2). Respon gametosida berupa hari bebas parasit ditemukan pada ke-3 (H3). Rerata suhu pasien sebelum pengobatan AAQ (H0) 37°C dan setelah pengobatan AAQ rerata suhu badan pasien 36,5°C.

**Kesimpulan Artesunate Amodiaquine (AAQ)** yang diberikan selama 3 hari pada pasien malaria *falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara selama periode penelitian menunjukkan respon klinik yang baik yaitu respon parasitologis dan klinis yang memadai (ACPR) sebesar 100%. Gejala klinis yang ditemukan pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi berupa menggigil, sakit kepala, pusing dan nyeri otot, efek samping pengobatan AAQ pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi berupa muntah, mual, sakit kepala dan pusing, Adanya peningkatan kadar hemoglobin pada hari ke 3 (H3) dan tidak ditemukan pasien yang rekrudensi setelah pengobatan AAQ

**Kata kunci :** Malaria, *falciparum*, Artesunate Amodiaquine (AAQ), Sulawesi Tenggara

## DAFTAR ISI

|                                  | Halaman |
|----------------------------------|---------|
| Judul Penelitian                 | i       |
| Susunan Tim Peneliti             | ii      |
| Surat Keputusan Penelitian       | iii     |
| Kata Pengantar                   | iv      |
| Ringkasan Eksekutif              | v       |
| Abstrak                          | vii     |
| Daftar Isi                       | viii    |
| Daftar Tabel                     | ix      |
| Daftar Gambar                    | x       |
| 1. Pendahuluan                   | 1       |
| 2. Tinjauan Pustaka              | 4       |
| 3. Tujuan dan Manfaat Penelitian | 5       |
| 4. Metode Penelitian             | 6       |
| 5. Hasil Penelitian              | 23      |
| 6. Pembahasan                    | 33      |
| 7. Kesimpulan dan Saran          | 40      |
| 8. Ucapan Terima Kasih           | 41      |
| 9. Daftar Kepustakaan            | 42      |
| Lampiran                         |         |

## DAFTAR TABEL

|   | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 1. Dosis Obat AAQ pada penderita Malaria <i>P.falciparum</i>  | 20      |
| Tabel 2. Jumlah penemuan kasus malaria, API dan Jumlah kasus <i>P.falciparum</i> selama Tahun 2009-2011 di Prov.Sulawesi Tenggara | 23      |
| Tabel 3. Jumlah Penemuan kasus malaria dan API di Daerah Endemis Malaria di Prov. Sulawesi Tenggara                               | 24      |
| Tabel 4. Karakteristik Subyek Penelitian  | 24      |
| Tabel 5. Hasil pemeriksaan klinis dan parasitologis penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa komplikasi sebelum pengobatan       | 25      |
| Tabel 6. Rerata densitas parasit pada penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa komplikasi sebelum pengobatan                     | 26      |
| Tabel 7. Respon parasitologi pada penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa Komplikasi sesudah pengobatan                         | 26      |
| Tabel 8. Hasil efikasi AAQ pada penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa komplikasi  | 29      |

## DAFTAR GAMBAR

|   | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 1. Kerangka Teori  | 6       |
| Gambar 2. Kerangka Konsep   | 7       |
| Gambar 3. Bagan Disain Penelitian   | 8       |
| Gambar 4. Bagan alur pelaksanaan penelitian   | 21      |
| Gambar 5. Gejala klinis awal penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa komplikasi                         | 25      |
| Gambar 6. Respon pengobatan terhadap gametosida pada penderita malaria <i>falciparum</i> tanpa komplikasi | 27      |
| Gambar 7. Respon suhu pada penderita malaria <i>P.falciparum</i> tanpa komplikasi                         | 28      |
| Gambar 8. Rerata Hemoglobin pada penderita malaria tanpa komplikasi                                       | 28      |
| Gambar 9. Efek samping pengobatan AAQ pada penderita malaria tanpa komplikasi                             | 30      |
| Gambar 10. Spesiasi <i>Plasmodium</i>   | 31      |
| Gambar 11. Genotyping MSP 1 dan MSP 2   | 31      |
| Gambar 12. Genotyping Glurp   | 32      |

## I. PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di lebih dari 100 negara. Prevalensi penyakit ini di dunia diperkirakan sekitar 300-500 juta kasus klinis setiap tahun<sup>(1)</sup>. *Plasmodium falciparum* merupakan spesies yang paling berbahaya dan menyebabkan tingginya angka kesakitan dan kematian (1 juta per tahun)<sup>(2)</sup>.

Di Indonesia malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat dan merupakan salah satu penyebab kematian terutama pada kelompok resiko tinggi seperti bayi, balita dan ibu hamil. *Annual Parasite Incidence* (API) malaria pada tahun 2009 sebesar 1,85‰ dengan angka kematian sebesar 3,4% dan diperkirakan 70% penduduk Indonesia tinggal di daerah endemis malaria<sup>(3)</sup>.

Salah satu kendala yang hadapi dalam rangka pemberantasan malaria yakni kegagalan terapi karena resistensi parasit terhadap obat anti malaria. Resistensi *Plasmodium* timbul akibat adanya mutasi-mutasi gen yang terjadi secara spontan, yang mempengaruhi struktur dan aktivitas sasaran obat pada tingkat molekul atau mempengaruhi akses obat terhadap sarannya pada parasit malaria<sup>(4)</sup>.

Implikasi resistensi tersebut adalah penyebaran malaria ke daerah baru atau munculnya kembali malaria di daerah yang telah bebas malaria. Resistensi dapat berdampak pada kegagalan pengobatan yang ditandai berupa menetapnya atau muncul kembali parasit aseksual di darah perifer (rekrudesensi) yang bisa disertai gejala klinis malaria. Kegagalan pengobatan atau tertundanya pengobatan awal akan meningkatkan *gametocyte carriage* yang merupakan sumber (reservoir) penularan dan berpotensi menimbulkan epidemi/ kejadian luar biasa (KLB) malaria<sup>(5)</sup>.

Resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin muncul pertama kali di Thailand tahun 1961 dan di Amerika Serikat tahun 1962. Dari kedua fokus ini resistensi meluas ke seluruh dunia. Di Indonesia, resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin ditemukan pertama kali di Kalimantan Timur pada tahun 1974, kemudian resistensi ini terus meluas hingga tahun 1996 kasus resistensi klorokuin sudah dilaporkan di seluruh Indonesia<sup>(6)</sup>.

*World Health Organization* (WHO) tahun 2004 merekomendasikan penggunaan obat anti malaria kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Combination Therapy*/ACT) sebagai terapi lini pertama dalam penanganan malaria tanpa komplikasi di daerah yang telah dikonfirmasi resistensi *multidrug* untuk mencegah kegagalan terapi, resistensi

dan relaps. Penggunaan ACT merupakan kombinasi dari dua atau lebih obat anti malaria berdasarkan potensi sinergistik bertujuan meningkatkan efikasi dan mencegah resistensi dari masing-masing obat<sup>(5)</sup>.

Penggunaan ACT di Indonesia dimulai sejak tahun 2004. Di Indonesia saat ini terdapat 2 regimen ACT yang digunakan dalam program malaria yaitu *Artesunate Amodiaquine* (AAQ) dan *Dihydroartemisinin Piperaquin* (DHP). ACT dapat memberikan hasil yang cepat namun memiliki efek samping yang sering dilaporkan misalnya keluhan gastrointestinal (mual dan muntah)<sup>(5)</sup>. Di Papua, melaporkan AAQ memiliki efikasi yang lebih kecil dan efek samping yang lebih berat dari pada DHP<sup>(7)</sup>. Hal ini mendorong Komisi Ahli Bidang Diagnosis Malaria Indonesia (KOMLI) merekomendasikan penggunaan DHP menggantikan AAQ di Papua. Selanjutnya regimen tersebut diharapkan dapat digunakan di seluruh Indonesia terutama jika terjadi efek samping yang berat dari AAQ<sup>(3)</sup>.

Resistensi parasit malaria terhadap obat anti malaria adalah kemampuan parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit walaupun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi, yang masih bisa ditoleransi oleh pemakai obat. Batasan ini umumnya untuk *P.falciparum* terhadap obat anti malaria yang bersifat skizontosida darah.<sup>(8)</sup>

Penurunan sensitivitas atau resistensi *Plasmodium* terhadap obat anti malaria akan muncul sejalan dengan meluasnya penggunaan ACT<sup>(9)</sup>. Indikasi menurunnya sensitivitas *P. falciparum* terhadap AAQ/DHP dilaporkan di Papua Selatan dengan kegagalan pengobatan AAQ 45% dan DHP 13%<sup>(7)</sup>, di Purworejo thn 2005 AAQ 12,9%<sup>(9)10</sup>, di Gabon (2004-2005) kegagalan pengobatan AAQ 13,8%, di Gana kegagalan pengobatan dengan AAQ 14%, di Kenya AAQ13% dan DHP 8,3%, Madagascar AAQ 8,7%, Rwanda AAQ 22,5%, Siera Leone AAQ 27% , Zanzibar 13,4% AAQ, Myanmar AAQ 19,2%.

Resistensi *P.falciparum* merupakan hasil mutasi yang mempengaruhi struktur tingkat molekuler target obat pada parasit atau mempengaruhi akses obat terhadap targetnya<sup>(11)</sup>. Laporan resistensi *P.falciparum* terhadap klorokuin telah dilaporkan berhubungan dengan terjadinya mutasi gen *Pfmdr1* seperti yang dilaporkan di Toronto Kanada<sup>(12)</sup>. Penelitian di Sudan dan menemukan *P.falciparum* mengalami polimerfisme gen *pfcr*.<sup>(13,14)</sup> *Merozoite Surface Protein* (MSP) adalah protein terbanyak yang diekspresikan pada permukaan merozoit *P.falciparum* sebesar 195kDA dibandingkan dengan protein permukaan lainnya<sup>(15)</sup>

Provinsi Sulawesi Tenggara masih merupakan salah satu daerah endemis malaria di Indonesia, Laporan Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara selama tahun 2010 ditemukan 28.205 kasus malaria dan tahun 2011 ditemukan 32.040 kasus malaria, masih tingginya insiden malaria di wilayah Sulawesi Tenggara dan Upaya pengendalian malaria yang sudah dilakukan melalui intensifikasi kegiatan Gebrak Malaria berupa kegiatan surveilans, pengendalian vektor, penemuan dan pengobatan penderita dengan ACT, akan tetapi upaya pengendalian ini belum berhasil dengan maksimal, Hal ini mungkin disebabkan antara lain penggunaan klorokuin yang sampai saat masih digunakan dan pengobatan AAQ yang belum maksimal, sehingga dapat menyebabkan resistensi terhadap *Plasmodium falciparum* yang cukup tinggi. Seorang penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi dapat menjadi berat dan complicated kalau tidak diobati dengan benar.

Monitoring pengobatan AAQ baik efektivitas dan keamanan pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi perlu dilakukan, Hal ini disebabkan sensitifitas parasit dan faktor penderita mempengaruhi efektivitas dan keamanan pengobatan AAQ. Sehingga diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pengendalian malaria selanjutnya dan pengobatan AAQ yang dikombinasikan dengan primakuin belum pernah di monitoring maka perlu dilakukan penelitian tentang efikasi regimen tersebut dan keamanannya serta profil gejala klinis sehingga dapat digunakan pengendalian malaria .

## II. TINJAUAN PUSTAKA

Sejak Tahun 2004 *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat anti malaria kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Combination Therapy*/ ACT) sebagai terapi lini pertama dalam penanganan malaria tanpa komplikasi di daerah yang telah dikonfirmasi resistensi *multidrug* untuk mencegah kegagalan terapi, resistensi dan relaps. Artemisinin yang digunakan secara benar yaitu dikombinasikan dengan obat antimalaria lain melalui metode pengobatan *Artemisinin Combination Therapies* (ACTs) dan

Penggunaan ACT merupakan kombinasi dari dua atau lebih obat anti malaria berdasarkan potensi sinergistik bertujuan meningkatkan efikasi dan mencegah resistensi dari masing-masing obat<sup>(5)</sup>. Penggunaan ACT di Indonesia dimulai sejak tahun 2004. Di Indonesia saat ini terdapat 2 regimen ACT yang digunakan dalam program malaria salah satunya yaitu *Artesunate Amodiaquine* (AAQ).

Artesunate merupakan turunan dari artemisinin yang merupakan obat antimalarial yang bersifat skizontosida darah pada *P.falciparum* & *P.vivax*. Mekanisme kerja artemisinin adalah dengan cara berinteraksi dengan ion besi dan heme di dalam hemozoin malaria. Artemisinin dapat membunuh semua *plasmodium* stadium aseksual maupun seksual. Hasil penelitian di beberapa daerah di Indonesia *Artesunate Amodiaquine* (AAQ) menunjukkan efikasi yang baik.

### III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

#### a. Tujuan Umum:

Memonitor efikasi terapeutik dari AAQ pada pengobatan malaria yang disebabkan *P. falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara.

#### b. Tujuan Khusus:

1. Menentukan efikasi klinis dan parasitologi dari pengobatan AAQ pada pasien malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* tanpa komplikasi, dengan mengukur proporsi *adequate clinical and parasitological response (ACPR)*, *early treatment failure*, *late clinical failure*, dan *late parasitological failure*.
2. Menentukan *fever clearance time*, *parasite clearance time*, response hematologi, dan *post-treatment* gametosit dari pengobatan AAQ.
3. Membedakan rekrudensi dan infeksi baru dengan analisis PCR
4. Mengevaluasi adanya *adverse events*

#### c. Manfaat Penelitian

1. Bahan informasi tentang efektifitas AAQ pada pengobatan malaria yang disebabkan *P. falciparum*.
2. Bahan pertimbangan bagi pengelola program malaria dan kebijakan kesehatan dalam pengendalian malaria.
3. Bahan informasi untuk penelitian selanjutnya.
4. Bahan ilmu pengetahuan bagi peneliti

#### IV.METODE PENELITIAN

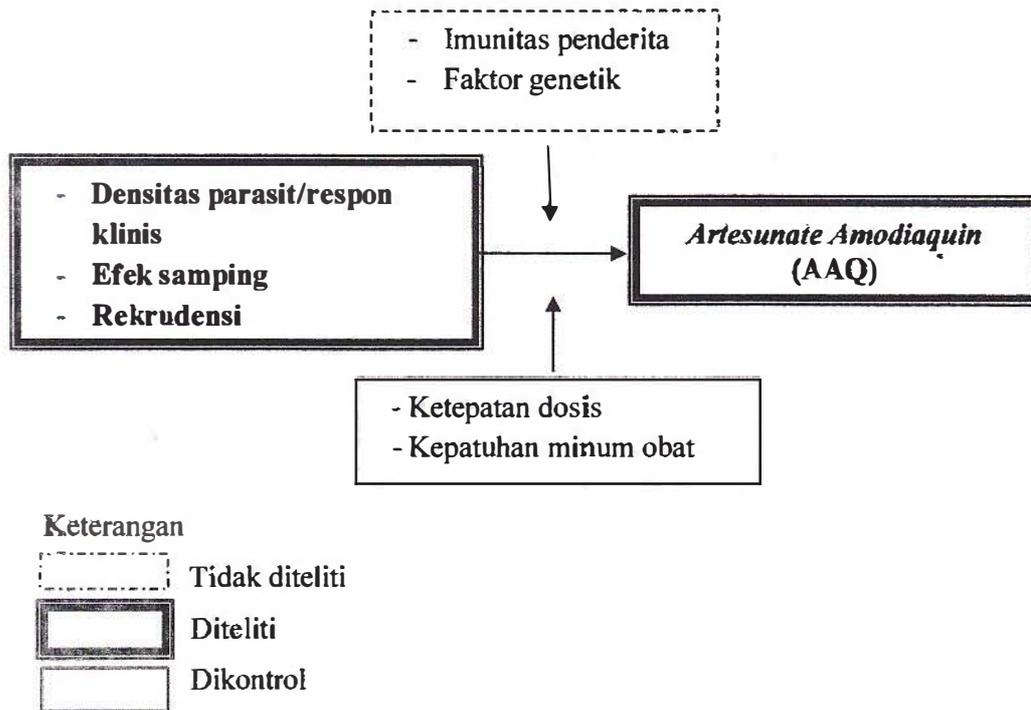
##### a. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

Terjadinya mutasi gen akan menyebabkan resistensi obat anti malaria sehingga dapat terjadi kegagalan pengobatan mengakibatkan terjadinya peningkatan kasus, KLB dan kematian akibat malaria. Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya mutasi gen dihidropteroat (*dhfr*), hidrofolat reduktase (*dhps*), *Plasmodium falciparum* cloroquine resistance (*pfcr1*), *Plasmodium falciparum* multidrug resistance 1 (*pfmdr1*) yaitu faktor operasional, farmakologi dan transmisi malaria.

## b. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

Sejak tahun 2004 WHO merekomendasikan penggunaan obat anti malaria kombinasi berbasis Artemisinin (*Artemisinin Combination Therapy/ ACT*) sebagai terapi lini pertama dalam penanganan malaria tanpa komplikasi di daerah yang telah dikonfirmasi resistensi *multidrug* untuk mencegah kegagalan terapi, resistensi dan relaps.

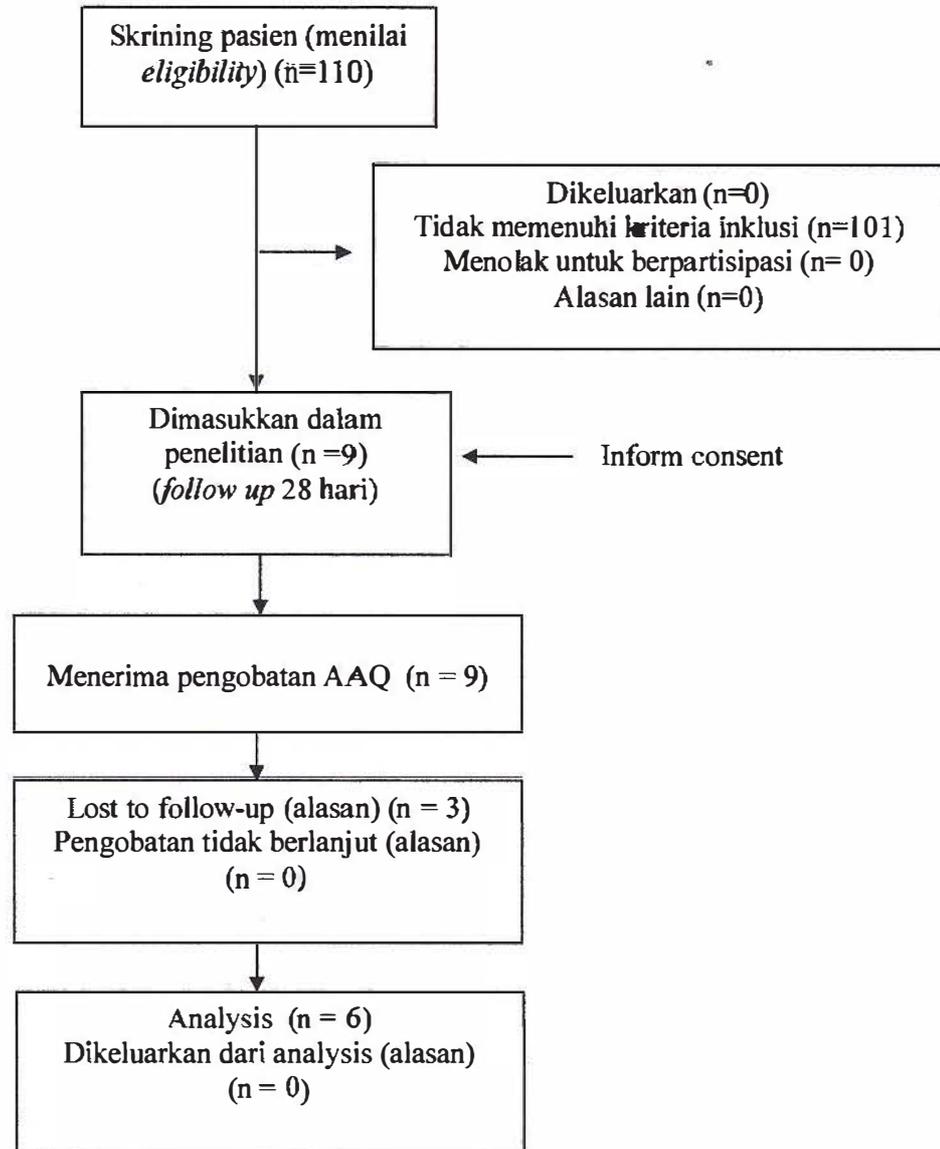
Beberapa penelitian di daerah Indonesia antara lain di Purworejo pengobatan AAQ mengalami penurunan sensitivitas, mempunyai respon klinis dan efek samping yang cukup berat. Propinsi Sulawesi Tenggara belum pernah dilakukan penelitian monitoring evaluasi pengobatan AAQ. Pada penelitian ini ketepatan dosis dan kepatuhan minum obat dikontrol dengan cara mengawasi langsung pasien minum obat AAQ, sedangkan imunitas penderita dan faktor genetik tidak diteliti pada penelitian ini.

## c. Tempat dan Waktu

Penelitian akan dilakukan di Provinsi Sulawesi Tenggara dan waktu penelitian mulai April sampai dengan Desember 2012.

#### d. Desain Penelitian

Penelitian surveilans ini merupakan studi prospektif *single-arm* yang memungkinkan dilakukannya evaluasi respons klinis dan parasitologi dengan mengamati secara langsung pengobatan terhadap malaria *falciparum* tanpa komplikasi<sup>(16)</sup>



Gambar 3. Bagan disain Penelitian

#### e. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah seluruh penduduk yang tinggal di lokasi penelitian yaitu di wilayah Sulawesi Tenggara.

Sampel penelitian adalah penduduk yang di diagnosis sebagai penderita malaria *falciparum* berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis.

**f. Besar sampel, Cara Pemilihan atau Penarikan Sampel**

Penghitungan besar sampel didasarkan pada pada perkiraan proporsi kegagalan pengobatan dengan AAQ, *confiden e level*, dan presisi yang diinginkan<sup>(16)</sup>. Dengan asumsi proporsi kegagalan pengobatan AAQ di area penelitian sebesar 13%, pada *confidence level* 95% dan presisi 10%, dibutuhkan besar sampel minimum sebanyak 44 pasien. Untuk memungkinkan *loss to follow-up* dan *withdrawal* sebesar 20% selama 28 hari waktu *follow-up*, dibutuhkan sebanyak total 55 pasien untuk diikuti dalam penelitian.

**g. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria inklusi adalah penderita umur  $\geq 1$  thn, tidak menderita gizi buruk, ditemukan infeksi tunggal stadium aseksual dengan densitas parasitemia 1.000 - 100.000/ $\mu$ l darah, memiliki riwayat demam dalam 3 hari terakhir atau temperatur aksila  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .

Kriteria esklusi adalah adanya gejala dan tanda malaria berat dan komplikasi malaria, mix atau mono infection dengan spesies lain *Plasmodium* berdasarkan pemeriksaan mikroskopis, menderita malnutrisi, wanita hamil dan menyusui, penderita dalam kondisi kehamilan atau menyusui dari pasien, adanya penyakit parah kronis misalnya jantung, ginjal, penyakit hati, HIV AIDS dan lain-lain, telah mengkonsumsi obat antimalaria sebelum pemeriksaan awal, dan adanya sejarah reaksi hipersensitivitas terhadap obat.

**h. Variabel**

Variabel bebas yaitu densitas parasit/respon klinis, efek samping dan rekrudensi dan variabel terikat adalah *Artesunate Amodiaquine* (AAQ).

**i. Definisi Operasional**

| No. | Variabel   | Definisi Operasional  | Metode pengukuran       |
|-----|--|---|-------------------------|
| 1.  | Penderita malaria <i>P.falciparum</i> tanpa komplikasi | Orang yang ditemukan <i>P.falciparum</i> dan tidak ditemukan penyakit lainnya | Pemeriksaan mikroskopis |
| 2.  | <i>Artesunate Amodiaquine</i>                          | Obat malaria kombinasi derivat artemisinin, Artesunate dengan Amodiaquin      |                         |
| 3.  | Densitas parasit/respon                                | Jumlah parasit aseksual dari hasil  | Pemeriksaan             |

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
|    | klinis  | pemeriksaan laboratorium dengan rumus perhitungan: $N \text{ parasit}/200 \times 8.000$ untuk menentukan satuan ul .  | mikroskopis                                       |
| 4. | <p>a. Kegagalan pengobatan dini/<i>Early Treatment Failure (ETF)</i></p> <p>b. Kegagalan pengobatan kasep/<i>Late treatment Failure(LTF)</i></p> <p>c. Respon klinis dan parasitologis memadai/<i>Adequate Clinical and Parasitological Respons(ACPR)</i></p> | <p>Bila penderita yang telah diobati berkembang dengan salah satu keadaan sebagai berikut:</p> <p>a. Munculnya tanda bahaya atau malaria berat pada hari ke-1, 2, atau 3 dengan disertai parasitaemia.</p> <p>b. Parasitemia pada hari ke-2 lebih tinggi dari pada hari ke-0 (<math>H_2 &gt; H_0</math>)</p> <p>c. Parasitemia pada hari ke-3 lebih besar atau sama dengan 25% parasitaemia hari ke-0 (<math>H_3 \geq 25\% H_0</math>)</p> <p>d. Parasitemia pada hari ke-3 dengan temperatur aksila <math>\geq 37,5^\circ\text{C}</math>.</p> <p>Berkembangnya salah satu kondisi antara H14-H28 dibagi dalam 2 sub grup</p> <p>1. <i>Late Clinical Failure (LCF)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parasetemia dengan komplikasi malaria berat setelah H3</li> <li>- Suhu aksila <math>\geq 37,5^\circ\text{C}</math> disertai parasetemia antara H4-H28</li> </ul> <p>2. <i>Late Parasitological Failure (LPF)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parasetemia pada H7, H14, H21 atau H28 tanpa disertai peningkatan suhu aksila <math>&lt; 37,5^\circ\text{C}</math> (transmisi tinggi)</li> </ul> <p>Bila penderita sebelumnya tidak berkembang dengan satu kriteria ETF dan LTF :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak ditemukan parasitemia sampai pada H28 pada daerah transmisi rendah sampai sedang</li> <li>- Tidak ditemukan parasetemia pada H14 (transmisi tinggi)</li> </ul> | Pemeriksaan mikroskopis dan pengukuran suhu tubuh |
| 5. | <i>Parasite clearance time (PCT)</i> (waktu hilangnya parasit)  | Waktu antara saat pengobatan dimulai sampai hilangnya parasit pada pasien   | Pemeriksaan mikroskopis                           |
| 6. | <i>Fever clearance time (FCT)</i> (waktu hilangnya demam)   | Waktu antara saat pengobatan dimulai sampai hilangnya demam atau panas  | Thermometer badan                                 |
| 7. | <i>Gametocyte carriage rates (GCR)</i>  | Proporsi pasien dengan gametosit positif di antara pasien yang terapi dengan obat anti malaria pada H7,H14, H21 dan H28.  |   |
| 8. | Suhu Tubuh  | Nilai hasil pengukuran dalam <i>Celcius</i>   | Thermometer tubuh                                 |

|     |                   |   |            |
|-----|-------------------|---|------------|
|     |                   | ( <sup>0</sup> C) dari subyek,  |            |
| 9.  | Respon hematologi | Nilai hasil pengukuran dalam g/dl dari subyek   | Haemometer |
| 10. | Gejala Klinis     | Gejala yang timbul pertama kali saat didiagnosis malaria  | Wawancara  |
| 11. | Efek samping obat | Gejala atau Efek yang ditimbul segera setelah minum obat  | Observasi  |
| 12. | Rekrudensi        | Ditemukannya minimal 1 alele yang sama pada satu lokus dari 1 pasang sampel (H0-Hx) berdasarkan hasil uji PCR | PCR        |
| 13. | Reinfeksi         | Adanya perbedaan minimal 1 alele pada satu lokus dari 1 pasang sampel (H0-Hx) berdasarkan hasil uji PCR       | PCR        |

#### a. Instrumen dan cara pengumpulan data

##### Instrumen

Lapangan : - mikroskop, alat pemeriksaan fisik, alat pengambilan darah vena dan tepi serta kuesioner. Laboratorium : alat untuk isolasi DNA yaitu falcone tube, micropipet, vortex, hitbloc, blue dan yellow tip, sentrifuge dan mesin PCR. Alat untuk amplifikasi gen MSP1, MSP2 dan GLURP yaitu ultraviolet pada geldoc 1000 imaging system.

##### Cara pengumpulan data

#### 1. Pemeriksaan Klinis<sup>15</sup>

##### a. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan oleh dokter puskesmas dan dilakukan pada *baseline* (H0, sebelum pemberian pengobatan) dan pada hari pengamatan (H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28).

##### ✓ Berat badan

Berat badan akan diukur pada hari nol (H0) dengan timbangan yang terkalibrasi. Berat badan akan digunakan untuk menghitung dosis pengobatan yang akan diberikan pada pasien dan untuk skrining pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eskultasi untuk status gizi.

##### ✓ Suhu tubuh

Temperature aksila akan diukur pada pada hari nol (H0) dan hari-hari pengamatan (H1, H2, H3, H7, H14, H21 dan H28). Menggunakan thermometer dengan ketepatan 0,1°C akan digunakan dalam pengukuran. Pengukuran akan diulang jika hasilnya menunjukkan < 36,0°C.

- ✓ Hemaglobin  
Haemoglobin pasien akan diukur selama hari nol (H0) dan hari pengamatan (H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28).
- 2. Pengambilan sediaan darah  
Pengambilan sediaan darah malaria pada subyek penelitian sebanyak delapan kali pada hari nol (H0) dan saat hari pengamatan (H1,H2,H3,H7,H14,H21,H28).
- 3. Blood blots sebanyak 20 $\mu$ l dan tetesi pada kertas whatman no.3 dilakukan pada hari dimana pasien diambil darahnya untuk sediaan darah tebal (H0,H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28) untuk mengurangi ketidaknyamanan pasien karena pengambilan darah berulang, dan hari dimana pasien mengeluh demam kembali atau terjadi parasitemia.
- 4. Pengambilan darah vena dilakukan 1 kali sebanyak 1 ml (dilakukan pada H0).
- 5. Wawancara  
Wawancara dengan kuesioner terstruktur akan dilakukan pada pasien saat skrining. Pasien yang berusia kurang dari 15 tahun akan diwakilkan oleh orang tua atau wali.

## **K. Bahan dan Prosedur Kerja**

1. Tahap persiapan  
Mempersiapkan peralatan dan bahan survei dan membentuk tim pelaksana di Propinsi dan Kabupaten
2. Tahap Pelaksanaan
  - a. Penemuan penderita malaria *P.falciparum* tanpa komplikasi
    - Penemuan penderita pasif yaitu menunggu penderita demam yang datang ke Puskesmas.
    - Penemuan penderita aktif yaitu pencarian penderita malaria di lapangan. Pencarian penderita malaria *P.falciparum* dilapangan akan dilakukan di desa yang endemis malaria. Survei ini akan dilakukan oleh peneliti dan petugas puskesmas.
    - Penemuan penderita malaria selain *P.falciparum* segera diobati dengan obat anti malaria yang sama.
    - Penemuan pasien dilakukan dengan cara pasif (pasien datang kepuskesmas) dan aktif (melakukan survei malaria), pasien yang datang kepuskesmas atau

dilapangan dalam keadaan demam akan diambil data demografi dasar (nama, umur, dan jenis kelamin) dan dilakukan pemeriksaan fisik (suhu tubuh, berat badan dini, dan hemoglobin) oleh dokter puskesmas yang kemudian akan dicatat dalam form skrining.

- Setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sediaan darah, kepada pasien atau orang tua pasien (untuk pasien anak-anak) diberikan penjelasan yang cukup dan mengisi *informed consent*.

b. Pemeriksaan klinis dan parasitologis

- Dokter, paramedis dan mikroskopis puskesmas dilatih terlebih dahulu sebelum penelitian ini dilaksanakan. Gejala dan tanda klinik semua pasien dicatat di dalam kartu malaria.
- Jika pasien memenuhi semua kriteria klinis untuk disertakan dalam penelitian, maka akan dilakukan pemeriksaan darah awal untuk mengukur parasitaemia.
- Pengambilan sediaan darah tepi akan dilakukan dan akan dibuat sediaan tebal dan tipis oleh petugas mikroskopis puskesmas dan selanjutnya akan diperiksa dengan mikroskop. Sediaan darah tebal dan tipis dibuat dua buah dan diwarnai dengan zat pewarna giemsa 10%.
- Semua sediaan darah diperiksa oleh mikroskopis yang telah dilatih dan tidak mengetahui keadaan pasien. Kepadatan parasit dihitung per 200 leukosit dan dihitung dengan asumsi jumlah leukosit pada orang normal rata-rata  $8000/\mu\text{L}$ . Sediaan hapus tebal dikatakan positif jika didapatkan setidaknya satu bentuk parasit aseksual setelah diperiksa 200 lapangan pandang dengan pembesaran 1000 kali. Usapan darah tebal dianggap negatif jika tidak ditemukan parasit dalam 200 lapangan pandang dengan pembesaran 1000 kali. Usapan darah tipis digunakan untuk identifikasi spesies parasit.
- Sampel darah tepi yang diambil juga akan diperiksa dengan menggunakan *Rapid Diagnosis Test (RDT)* combo.
- Pemeriksaan hemoglobin dilakukan menggunakan alat haemometer digital dengan metoda Cyanmethemoglobin pada hari nol dan hari-hari pengamatan (H0, H1, H2, H3, H7, H14, H21 dan H28)
- Pengambilan darah vena dilakukan 1 kali sebanyak 1 ml (dilakukan pada H0 sebelum pengobatan).
- Membuat apusan sediaan darah dibuat sesuai prosedur yang ditetapkan WHO (1991), sebagai berikut:

- ujung jari yang telah dibersihkan dengan kapas alkohol 70%, diusuk dengan lancet steril, tetes darah pertama dihapus dengan kapas kering dan tetes darah kedua ditempelkan pada kaca sediaan yang telah diberi nomor, kode dan tanggal pemeriksaan, diambil sebanyak 2-3 tetes darah dan kemudian diebarkan dengan ujung gelas objek, sehingga membentuk lingkaran dengan diameter kira-kira 1 cm.
- Sediaan darah tetes tebal dibiarkan di udara terbuka, kemudian diwarnai dengan giemsa 10% dibiarkan selama 15-20 menit. Sediaan darah kemudian dicuci dengan hati-hati, dikeringkan dan diperiksa dibawah mikroskop. Pemeriksaan dibawah mikroskop untuk mengetahui jenis *Plasmodium* yang menginfeksi. Kepadatan parasit dihitung dengan menghitung jumlah parasit per 200 leukosit dalam sediaan darah tebal dan jumlah leukosit rata-rata 8000/ $\mu$ l darah, sehingga jumlah parasit dapat dihitung dengan cara :

$$\text{Jumlah parasit}/\mu\text{l darah} = \frac{\text{jumlah parasit yang terhitung} \times 8000}{\text{Jumlah leukosit terhitung}}$$

c. Pengobatan

- Pasien yang dinyatakan positif malaria *P.falciparum* tanpa komplikasi, akan mendapatkan obat anti malaria yang digunakan program malaria yaitu Artesunate tables+Amodiaquine Hydrochloride tablets 25 mb basa/kg BB yang digunakan dalam 3 hari dengan pembagian dosis 10 mg basa/kgBB/hari/oral pada hari nol (H0) dan hari pertama (H1) serta 5 mg basa/kgBB/hari/oral pada hari kedua (H2). Pemberian obat AAQ akan dilakukan oleh dokter puskesmas. (table.1 Dosis obat).
- Semua pasien juga mendapatkan Primaquine (Kimia Farma : 25 mg gram/tablet setara 15 mg basa) dengan dosis 0,75 mg basa/kgBB/oral pada hari pertama pengobatan.
- Untuk mendapatkan compliance pengobatan yang baik, semua pasien diawasi oleh petugas puskesmas saat minum obat dan diobservasi adanya perubahan gejala dan keluhan selama pengobatan yang sebelumnya tidak ada. Jika suhu aksila  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , pasien diberi paracetamol 10 mg/kgBB setiap 8 jam.
- Bila selama pemantauan ini terdapat gejala atau tanda malaria berat atau komplikasi, pasien dikeluarkan dari penelitian dan dirujuk ke rumah sakit untuk diterapi sesuai dengan standar pengobatan malaria berat, misalnya

dengan *Quinine dihydrochloride* per intravena dan terapi penunjang lainnya sesuai dengan kondisi pasien.

d. Blood blots

- Blood blots (20µl) pada kertas whatman no.3 dilakukan pada hari dimana pasien diambil darahnya untuk sediaan darah tebal (H0,H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28) untuk mengurangi ketidaknyamanan pasien karena pengambilan darah berulang, dan hari dimana pasien mengeluh demam kembali atau terjadi parasetemia.

e. Wawancara

- Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi juga akan diminta mengisi kuesioner yang telah disediakan untuk mengetahui riwayat penyakit malaria dan obat anti malaria yang telah digunakan sebelumnya.

f. Hari Pengamatan

- Observasi klinik terhadap kemungkinan terjadinya efek samping obat dan kemungkinan adanya tanda atau gejala malaria berat dilakukan selama periode penelitian. Data hasil pengamatan dicatat di dalam form. Sediaan darah diambil dari ujung jari dengan usapan tebal dan tipis diambil pada hari pengamatan (H1, H2, H3, H7, H14, H21,H28) dan pada hari lain dimana pasien mengeluh demam lagi.
- *Loss to follow* terjadi ketika pasien sebagai subyek penelitian tidak kembali pada saat kunjungan yang telah dijadwalkan atau pasien tersebut tidak dapat ditemukan. Segala usaha akan dilakukan untuk menjadwalkan kunjungan untuk pasien yang gagal kembali pada jadwal kunjungannya, selama dan setelah pemberian pengobatan. *Loss to follow-up* juga termasuk kegagalan menemukan pasien yang tidak datang pada jadwal kunjungannya atau pindah dari area penelitian<sup>15</sup>.
- Pasien subyek penelitian dikatakan *withdrawn* ketika memenuhi kriteria berikut ini<sup>(16,17)</sup>
  - Mengundurkan diri dengan keputusan sendiri dari penelitian.
  - Gagal menyelesaikan pengobatan karena:
  - Muntah terus menerus. Pasien yang muntah dua kali setelah diberi pengobatan akan dikeluarkan dari penelitian dan diberikan pengobatan penyelamatan.

- Tidak datang pada kunjungan yang telah dijadwalkan pada 3 hari pertama.
  - Munculnya *adverse event* yang serius yang mengharuskan pemberhentian pengobatan sebelum waktu penelitian selesai.
  - Pelanggaran terhadap kriteria pemilihan sampel:
    - Munculnya tanda malaria berat pada hari ke-0, atau
    - Kesalahan memilih pasien yang sebenarnya tidak memenuhi kriteria pemilihan sampel
  - Pelanggaran protokol oleh pasien atau subyek penelitian atau pihak lain yang disebabkan oleh pemberian obat antimalaria atau antibiotik dengan kemampuan antimalaria.
  - Munculnya penyakit lain selama hari pengamatan yang mempengaruhi kejelasan klasifikasi hasil pengobatan.
  - Adanya mono-infeksi dengan spesies *Plasmodium* lainnya selama waktu pengamatan.
  - Misklasifikasi pasien karena kesalahan laboratorium (parasitemia), yang menyebabkan harus diberikannya pengobatan penyelamatan.
  - Adanya re-infeksi yang teridentifikasi pada saat analisis PCR.
- g. Cross check
- Pelaksanaan *cross check* slide dilakukan di Laboratorium Parasitologi Universitas Gadjah Mada.
- h. Identifikasi spesies *plasmodium* dan genotyping
- Identifikasi spesies *plasmodium* dan genotyping dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan untuk membedakan spesies *plasmodium* serta reinfeksi dan rekrudensi akibat kegagalan terapi, dengan menggunakan genotype markers: *Merozoite Surface Protein 1* (MSP1) dan *Merozoite Surface Protein 2* (MSP2) dan *Glutamate Rich Protein* (GLURP).

#### Pemeriksaan Laboratorium

- a. Bahan yang disiapkan untuk spesiasi *plasmodium* buffer AW2, buffer AW1, buffer AE, buffer AL, buffer ATL, Coulom dan tabung eppendorfyang steril
- b. Bahan yang digunakan dilapangan yaitu alkohol, methanol, giemsa, lancet, slide, kapas, emersi oil dan bahan penyimpanan sampel darah yaitu vacutener dan kertas saring serta kantung plastik.

- c. Bahan yang digunakan dilaboratorium yaitu untuk isolasi DNA metode Chelex 100, amplifikasi gen MSP 1, MSP2 dan GLURP menggunakan 2 pasang primer forward dan reverse dengan menggunakan nested PCR

Prosedur kerja penentuan spesies *Plasmodium*

Preparation PCR

|        | 1x     | 13x     |
|--------|--------|---------|
| NFW    | 16,275 | 211,575 |
| Buffer | 2,5    | 32,5    |
| DNTP   | 0,5    | 6,5     |
| Mgcl2  | 2,5    | 32,5    |
| Revnal | 0,3    | 3,9     |
| Pf/pv  | 0,3    | 3,9     |
| Tag    | 0,125  | 1,625   |
| Sampel | 2,5    | 2,5     |

Membuat GEL 100 ml

- Agarose 2 %
- ETBR 3 m
- Buffer TAE 1x

#### **PRIMER PCR MALARIA**

##### **1. PRIMER UNTUK SPESIASI PARASIT MALARIA**

- Universal reverse primer
- RevMal : GTA TCT GAT CGT CTT CAC TCCC
- Species specific forward primers
- For PF : AAC AGA CGG GTA GTC ATG ATT GAG
- For PV : CGG CTT GGA AGT CCT TGT
- For PO : CTG TTC TTT GCA TTC CTT ATG C
- For PM : CGT TAA GAA TAA ACG CCA AGC G

##### **2. PRIMER UNTUK GENOTYPING MSP1, MSP2 DAN GLURP**

**Primer sequences (primary and nested PCR) for length polymorphism analysis at three gene loci of *Plasmodium falciparum*:**

MSP-1 P1: 5' outer - cAc ATg AAA gTT ATc AAg AAc TTg Tc - 3' (26 mer)

MSP-1 P2: 3' outer - gTA cgT cTA ATT cAT TTg cAcg - 3' (22 mer)

MSP-1 N1: 5' nested - gcA gTA TTg AcA ggT TAT gg- 3' (20 mer)

MSP-1 N2: 3' nested - gAT TgA AAg gTA TTT gAc -3' (18 mer)

MSP-2 P1: 5' outer - gAA ggT AAT TAA AAc ATT gTc -3' (21 mer)

MSP-2 P2: 3' outer - gAg ggA TgT Tgc Tgc Tcc AcA g -3' (22 mer)

MSP-2 N1: 5' nested - cTA gAA ccA Tgc ATA TgT cc - 3' (20 mer)

MSP-2 N2: 3' nested - gAg TAT AAg gAg AAg TAT g - 3' (19 mer)

GLURP P1: 5' outer - AcA Tgc AAg TgT TgA Tcc (18 mer)

GLURP P2: 3' outer - gAT ggT TTg ggA gTA Acg (18 mer)

GLURP N1: 5' nested - TgA ATT cgA AgA TgT TcA cAc TgA Ac (26 mer) (Borre MB *et al.*, 1991)

GLURP N2: 3' nested - TgT Agg TAc cAc ggg TTc TTg Tgg (24 mer) (Vithyakasol *et al.*, 1994)

## **Prosedur kerja genotyping**

### **A. Ekstraksi DNA**

1. Memberi label pada tube ependorf
2. Gunting kertas saring kecil-kecil atau bulat-bulat.
3. Bersihkan gunting dengan alkohol, lakukan berulang kali setiap mengunting kertas saring.
4. Masukkan guntingan kertas saring kedalam tabung ependorf
5. Ganti alas kertas dengan kertas yang baru sesudah potongan kertas saring dimasukkan kependorf
6. Lakukan terus sampai semua sampel masukke tabung ependorf tube
7. Tambahkan buffer ATL sebanyak 180 ul
8. Diincubasi dengan hitblok selama 10 menit dengan suhu 85°C , kemudian centrifuse
9. Tambahkan Proteinase K sebanyak 20ul, kemudian divortex
10. Di inkubasikan selama 1 jam di hitblok pada suhu 56°C dan sentrifuse lagi
11. Tambahkan buffer AL 200ul, divortex dan dinkubasikan selama 10 menit suhu 70°C kemudian sentrifuse
12. Tambahkan etanol 200ul(96-100%), vortex dan sentrifuse lagi.
13. Pindahkan dengan hati-hati larutan kedalam Qiamp spin colum (dalam tabung koleksi) tanpa membasahi mulut tabung kemudian sentrifuse pada 6000 g atau 8000

rpm selama 1 menit. Pindahkan lagi ke Qiamp spin colum ke dalam tabung koleksi yang baru (tersedia dalam kit), buang tabung bekasnya.

14. Buka Qiamp spin colum dengan hati-hati dan tambahkan buffer AW1 500 ul & sentrifuse pada 20000 g atau 14.000 rpm selama 3 menit dan ulangi sentrifuse 20.000 g atau 14.000 rpm selama 1 menit dengan membuang isi tabung.
15. Letakkan Qiamp spin colum ke dalam tabung micro sentrifuse 1,5 ml bersih dan buang tabung koleksi (bekasnya). Buka Qiamp spin colum dengan hati-hati tambahkan 75ul buffer AE atau distaled water. Inkubasikan 1 menit dalam temperatur kamar dan sentrifuse 6000 g atau 8000 rpm selama 1 menit.

#### B. Amplifikasi gen MSP 1, MSP2, GLURP

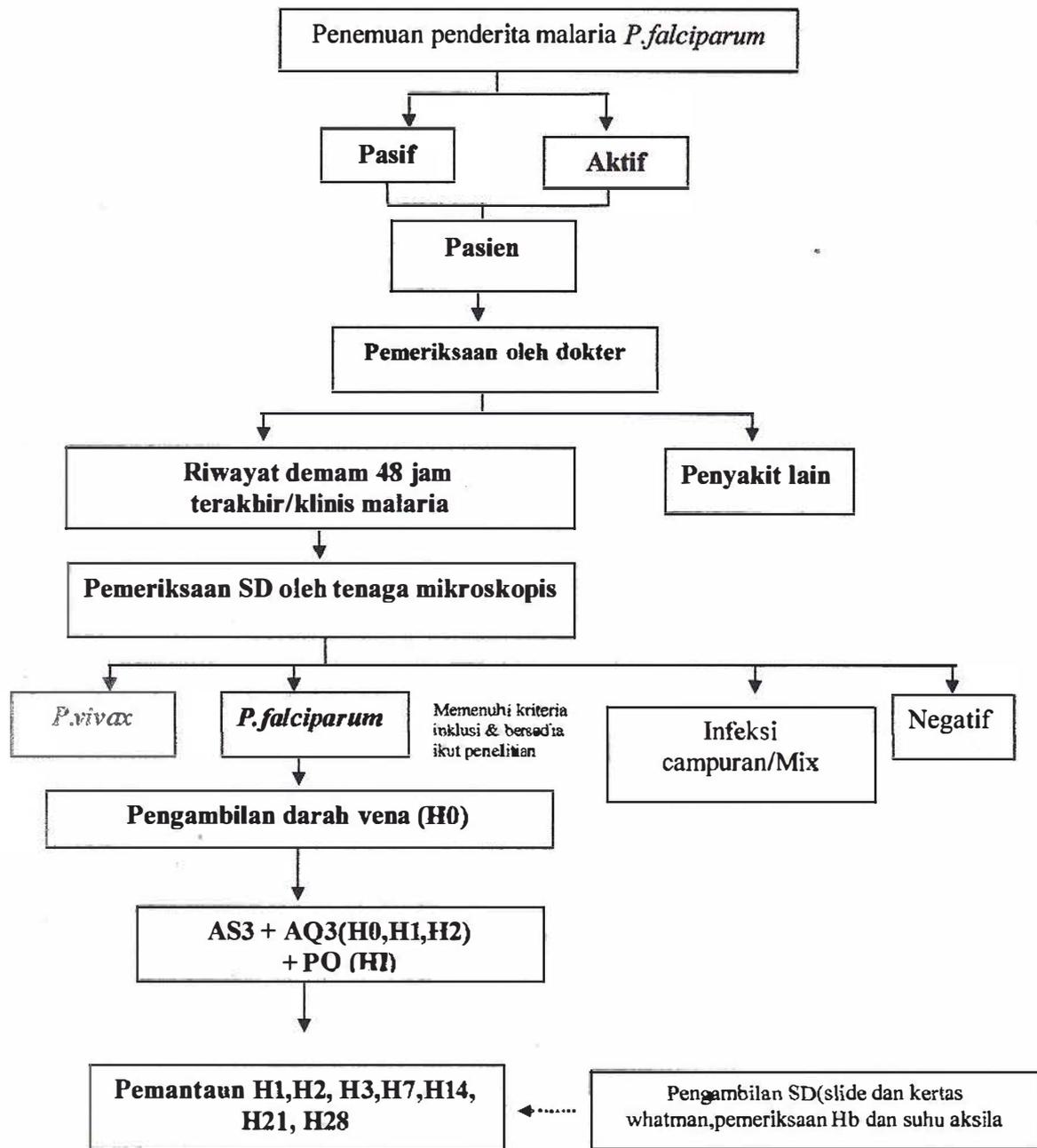
DNA yang diperoleh dari hasil isolasi selanjutnya diamplifikasi dengan menggunakan satu pasang primer untuk mendeteksi gen MSP-1. Kombinasi primer yang digunakan adalah primer forward dan primer reverse 5' Reaksi PCR dilakukan pada total volume 2,5 ul yang terdiri dari 211 ul DNA templet, 1,5 ul kombinasi masing-masing primer MSP1 forward dan primer reverse 5' dan primer MSP2 primer forward 5' dan primer reverse dan dan primer GLURP primer forward 5' dan primer reverse dengan konsentrasi 10 pmol/ul, dan 6,5 ul ddH<sub>2</sub>O PCR grade. Amplifikasi dilakukan sebanyak 35 siklus pada mesin PCR. Profil amplifikasi DNA dimulai dengan inisiasi denaturasi pada suhu 94°C selama 2 menit, diikuti dengan follow denaturasi pada 72°C selama 2 menit. Setelah itu mulai memasuki 35 siklus amplifikasi DNA dengan suhu denaturasi pada suhu 94°C selama 30 detik, anealing pada suhu 55°C dipakai sebagai template bagi amplifikasi alel-alel MSP-1, MSP-2 dan GLURP.

#### C. Deteksi hasil PCR

Hasil amplifikasi DNA diperiksa secara elektroforesis pada gel agarose 2% dalam buffer TrisBoric acid-EDTA/TBE (Tris Borate 0,045M; ethylene diamine tetra acetic acid 0,001 P pH 8,0) yang mengandung 1 ug/ml etidium dromida dan mengandung aparatus elektroforesis Horizontal Mini Sub DNA (Bio-Rad Lab). Sebanyak 7 ul larutan DNA hasil PCR dipisahkan dengan tegangan 100 volt selama 20 menit. Visualisasi pita DNA yang telah diwarnai dengan etidium bromida dilakukan dengan menggunakan ultra violet pada geldoc 1000 imaging system.

Tabel 1. Dosis Obat AAQ Pada Penderita Malaria *P.falci parum*

| Jenis obat  | Hari   | Umur          |               |               |     |
|-------------|--------|---------------|---------------|---------------|-----|
|             |        | 1-4           | 5-9           | 10-15         | >15 |
| Artesunate  | Hari 1 | 1             | 2             | 3             | 4   |
|             | Hari 2 | 1             | 2             | 3             | 4   |
|             | Hari 3 | 1             | 2             | 3             | 4   |
| Total       |        | 3             | 6             | 9             | 12  |
| Amodiaquine | Hari 1 | 1             | 2             | 3             | 4   |
|             | Hari 2 | 1             | 2             | 3             | 4   |
|             | Hari 3 | 1             | 2             | 3             | 4   |
| Total       |        | 3             | 6             | 9             | 12  |
| Primaquine  | Hari 1 | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{2}$ | 1   |



AS: Artesunate AQ: Amodiaquine PQ: Primaquine

Gambar 4 : Bagan alur pelaksanaan penelitian

#### L. Manajemen dan Analisis Data

Manajemen dan analisis data yang dikumpulkan selama 28 hari pengamatan akan dianalisis dengan menggunakan lembar analisis pada *Excel spreadsheet* yang didesain oleh *Global Malaria Programme*. Program yang dikembangkan tersebut juga

mendukung *double data entry* untuk mengurangi risiko *data entry error* dan langsung menyediakan informasi tentang kriteria yang dievaluasi pada penelitian ini<sup>(16)</sup>

Outcome utama (proporsi kesembuhan pada hari ke-28 dan proporsi kegagalan pengobatan) yang diukur pada setiap hari pengamatan akan dianalisis dengan menggunakan metode Kaplan-Meier, yang memungkinkan data dari pasien yang mundur dari penelitian (*withdrawn*) atau yang *loss to follow-up* untuk diikutsertakan dalam analisis. Proporsi pasien yang sembuh dan proporsi kegagalan pengobatan pada hari ke-28 pengamatan berdasarkan *PCR-corrected* dan *PCR-uncorrected* akan dianalisis dengan menggunakan metode ini. Sebagai pembanding analisis "*per-protocol*" berdasarkan *PCR-corrected* dan *PCR-uncorrected* juga akan dilakukan dalam menghitung kesembuhan pada hari ke-28 dan proporsi kegagalan pengobatan (ACPR, ETF, ECF, LPF). Analisis dengan metode ini hanya mengikutkan data dari pasien dengan data *primary outcome* yang lengkap selama periode pengamatan.

*Fever clearance time*, *parasite clearance time*, dan kadar hemoglobin akan dianalisis dengan menggunakan mean dan standar deviasi jika datanya terdistribusi normal dan menggunakan median, inter quartile range dan range jika datanya tidak terdistribusi normal (*skewed*). *Adverse events*, *loss to follow-up*, *withdrawn*, *hematologic recovery* pada hari ke-28, dan gametosit pada hari ke-7, 14, dan 28 akan dianalisis dengan menghitung proporsi dan *95% confidence intervalnya*.

## V. HASIL PENELITIAN

### a. Jumlah kasus malaria dan *Annual Parasite Incidence* (API)

Jumlah kasus malaria yang ditemukan diwilayah Provinsi Sulawesi Tenggara selama 3 tahun terakhir (2009 s/d 2011), dapat dilihat pada tabel dibawah ini

Tabel 2. Jumlah penemuan kasus malaria, API dan Jumlah kasus *P.falciparum* selama Tahun 2009-2011 di Prov. Sulawesi Tenggara

| No | Tahun | Jumlah penemuan kasus | API (permil) | Jumlah kasus <i>P.falciparum</i> |
|----|-------|-----------------------|--------------|----------------------------------|
| 1. | 2009  | 28.372                | 0,21         | 26                               |
| 2. | 2010  | 28.205                | 1,04         | 864                              |
| 3. | 2011  | 32.040                | 1,45         | 1.612                            |

Sumber : Dinas Kesehatan Prov.Sultra

Pada Tabel di atas jumlah kasus malaria di Prov.Sultra tahun 2009 sebanyak 28.372 kasus, tahun 2010 sebanyak 28.205 dan tahun 2011 sebanyak 32.040 kasus sedangkan angka API juga mengalami peningkatan setiap tahunnya. Tahun 2009 API sebesar 0,21 permil, tahun 2010 API sebesar 1,04 permil dan tahun 2011 API sebesar 1,45 permil. Demikian juga jumlah kasus malaria *P.falciparum* juga meningkat selama 3 tahun terakhir tahun 2009 sebesar 26 kasus, tahun 2010 sebesar 864 kasus dan tahun 2011 sebesar 1.612 kasus.

### b. Jumlah Daerah Endemis Malaria

Selama tahun 2011 ada beberapa kabupaten/kota di Provinsi Sultra merupakan daerah endemis malaria untuk jelasnya dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 3 Jumlah penemuan kasus malaria dan API di Daerah Endemis Malaria di Prov. Sulawesi Tenggara

| No | Kabupaten/kota | Jumlah Penduduk berisiko | Jumlah penemuan kasus | API (pernil) |
|----|----------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| 1. | Buton          | 287.872                  | 6.407                 | 3,84         |
| 2. | Bombana        | 135.785                  | 2.431                 | 3,26         |
| 3. | Muna           | 279.315                  | 4.515                 | 2,85         |
| 4. | Bau-bau        | 129.114                  | 3.364                 | 2,36         |

Sumber : Dinas Kesehatan Prov.Sultra

Berdasarkan data diatas pada tahun 2011 ada 4 kabupaten/kota yang merupakan daerah endemis malaria yaitu Kabupaten Buton, Kabupaten Bombana, Kabupaten Muna dan Kota Bau-Bau sedangkan angka API berturut-turut sebagai berikut 3,84 permil, 3,26 permil, 2,85 permil dan 2,36 permil.

### c. Karakteristik Subyek Penelitian

Jumlah penderita malaria *P.falciparum* yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eskresi sebanyak 9 pasien, adapun karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.

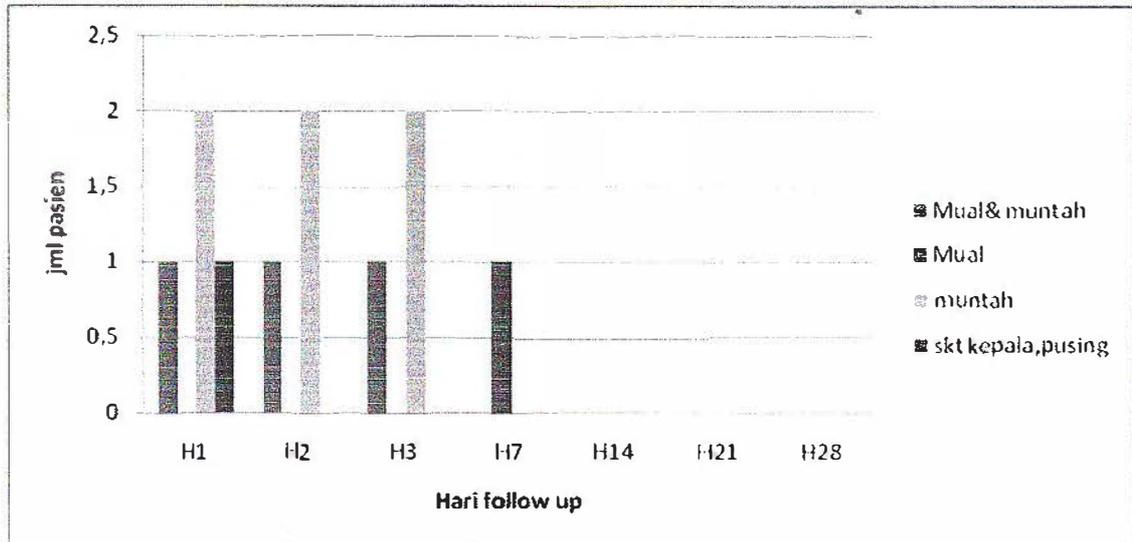
Tabel 4. Karakteristik Subyek Penelitian

| Jenis Kelamin dan Usia       | Jumlah penderita | %   |
|------------------------------|------------------|-----|
| Laki-laki                    | 8                | 89  |
| Perempuan                    | 1                | 11  |
| Total                        | 9                | 100 |
| Anak-anak (5-15 thn)         | 2                | 22  |
| Usia produktif (16-45 thn)   | 7                | 78  |
| Lanjut usia ( $\geq 46$ thn) | 0                | 0   |
| Total                        | 9                | 100 |

Pada tabel diatas subyek penelitian paling banyak yaitu laki-laki sebesar 89% sedangkan perempuan sebesar 11%, dan pada umumnya subyek penelitian berusia produktif sebesar 78% dan anak-anak 22%.

**d. Gejala Klinis Malaria dan Pemeriksaan Parasitologis**

Gejala klinis awal penderita tersebut yaitu menggigil, nyeri otot, sakit kepala dan pusing. Adapun gambaran skematis gejala klinis awal penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi:



Gambar 5. Gejala klinis awal penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

Sedangkan data basil pemeriksaan parasitologis penderita sebelum diterapi dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan klinis dan parasitologis penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi sebelum pengobatan

| Stadium                | Jumlah Penderita                      |   | %          |
|------------------------|---------------------------------------|---|------------|
|                        | Demam ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) | Tidak Demam ( $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) |            |
| <i>Std. Plasmodium</i> |                                       |   |            |
| Tropozoit              | 0                                     | 4   | 44         |
| Tropozoit+ Gametosit   | 0                                     | 5   | 56         |
| Gametosit              | 0                                     | 0   | 0          |
| Skizon                 | 0                                     | 0   | 0          |
| <b>Total</b>           | <b>0</b>                              | <b>9</b>                                    | <b>100</b> |
| Densitas parasit       |                                       |   |            |
| <1000                  | 0                                     | 2   | 22         |
| 1000-10.000            | 0                                     | 2   | 22         |
| >10.000-50.000         | 0                                     | 5   | 56         |
| >50.000-100.000        | 0                                     | 0   | 0          |
| <b>Total</b>           | <b>0</b>                              | <b>9</b>                                    | <b>100</b> |

Pada tabel diatas hasil pemeriksaan parasitologis 56% trophozoit dan gametosit dan 44% hanya trophozoit saja sedangkan densitas *P.falciparum* 56% dengan kepadatan >10.000-50.000.

Rerata densitas parasit dari penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi sebelum pengobatan dapat diperlihatkan pada tabel di bawah ini.

Tabel 6. Rerata densitas parasit pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi sebelum pengobatan

| Densitas parasit | Rerata densitas/ $\mu$ l darah |                     |
|------------------|--------------------------------|---------------------|
|                  | Demam                          | Tidak Demam         |
| <1.000           | -                              | 751 $\pm$ 111       |
| 1.000-10.000     | -                              | 7.660 $\pm$ 2.679   |
| >10.000-50.000   | -                              | 33.198 $\pm$ 17.791 |
| >50.000-100.000  | -                              | -                   |

Pada tabel 6 diatas rerata densitas *P.falciparum* pada penderita malaria pada densitas parasit <1000 yaitu 751 $\pm$ 111  $\mu$ l darah sedangkan densitas antara 1.000-10.000 yaitu 7.660 $\pm$ 2.679  $\mu$ l darah dan rerata densitas >10.000-100.000 yaitu 33.198 $\pm$ 17.791  $\mu$ l darah.

## e. Respon Pengobatan

### 1. Respon Parasitologis

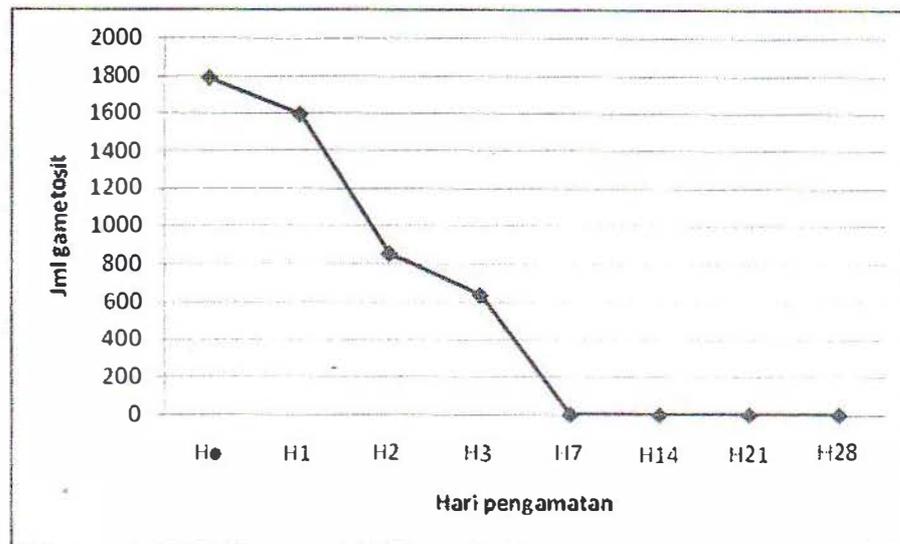
Respon parasitologis pada penderita malaria *falciparum* setelah diobati AAQ dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 7. Respon parasitologis pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi sesudah pengobatan

| Hari | $\bar{x}$ Densitas parasitologis / $\mu$ l darah |                  |          |
|------|--|------------------|----------|
|      | 1.000-10.000                                     | >10.000-50.000   | >100.000 |
| H1   | 1.440 $\pm$ 1.240                                | 15.141 $\pm$ 581 | 0        |
| H2   | 0  | 0                | -        |
| H3   | 0  | 0                | -        |
| H7   | 0  | 0                | -        |
| H14  | 0  | 0                | -        |
| H21  | 0  | 0                | -        |
| H28  | 0  | 0                | -        |

Pada tabel diatas respon parasitologis sesudah pengobatan AAQ berupa hari bebas parasit pada semua kelompok densitas parasit ditemukan pada hari ke-2 (H2), dengan rerata densitas pada kelompok 1.000-10.000 dan >10.000-50.000 yaitu  $1.440 \pm 1.240$  dan rerata jumlah parasit pada densitas >10.000-50.000 adalah  $15.141 \pm 581$ .

Selain itu dilakukan juga evaluasi respon pengobatan terhadap parasit stadium gametosit. Evaluasi ini dilakukan terhadap orang 5 orang pasien yang ditemukan stadium gametosit *P.falciparum*, Adapun respon pengobatan terhadap gametosit pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

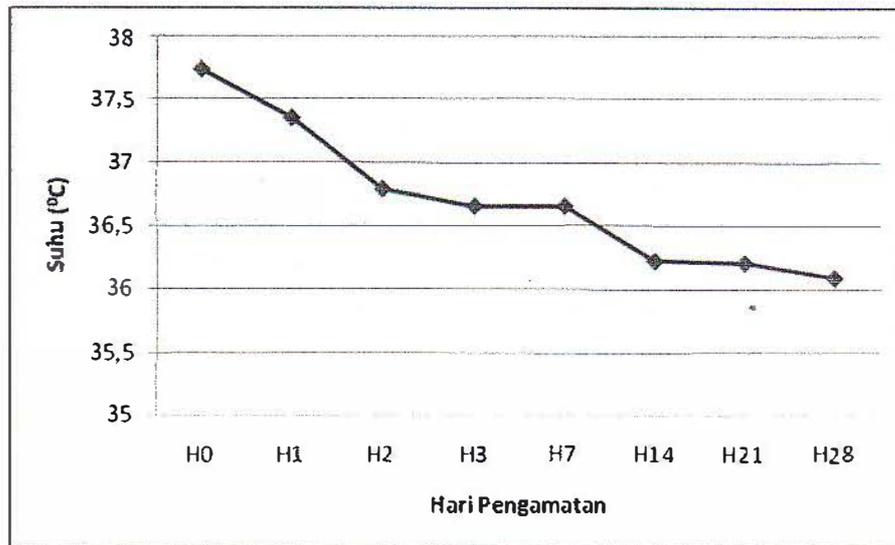


Gambar 6. Respon pengobatan terhadap gametosida pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

Pada gambar diatas menunjukkan respon pengobatan terhadap gametosida berupa hari bebas parasit ditemukan pada hari ke-3 (H3) setelah pengobatan AAQ.

## 2. Respon Klinis

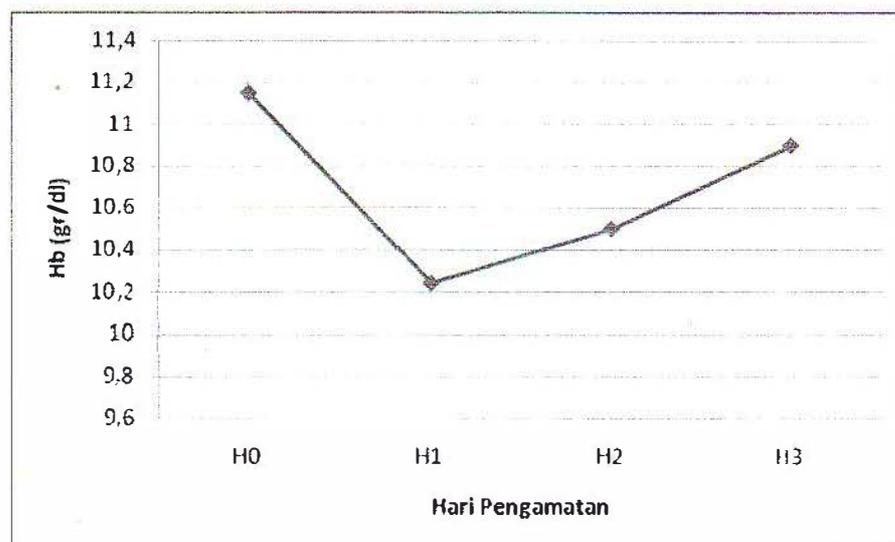
Respon klinis adalah penurunan suhu tubuh pada penderita yang demam. Adapun penurunan suhu tubuh pada penderita *P.falciparum* tanpa komplikasi dapat dilihat pada gambar dibawah ini



Gambar 7. Respon suhu pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

Pada gambar diatas rerata suhu tubuh pasien sebelum pengobatan AAQ (H0) diatas 37°C dan rerata suhu tubuh pasien setelah pengobatan AAQ yaitu 36,5 °C.

Adapun hasil pengukuran Hb pada penderita malaria *P.falciparum* sebelum dan setelah pengobatan AAQ, dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 8. Rerata Hemoglobin pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

Pada gambar diatas rerata Hb sebelum pengobatan AAQ adalah 11,15 gr/dl dan rerata Hb setelah pengobatan (H1) adalah 10,2 gr/dl dan rerata Hb semakin baik pada hari ke-2 (H2) sampai hari ke-3 (H3) pengamatan.

Respon pengobatan berdasarkan kriteria WHO (2009) yaitu kegagalan pengobatan dini (ETF), kegagalan pengobatan kasep (LTF) dan respon klinis dan parasitologis memadai (ACPR), dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

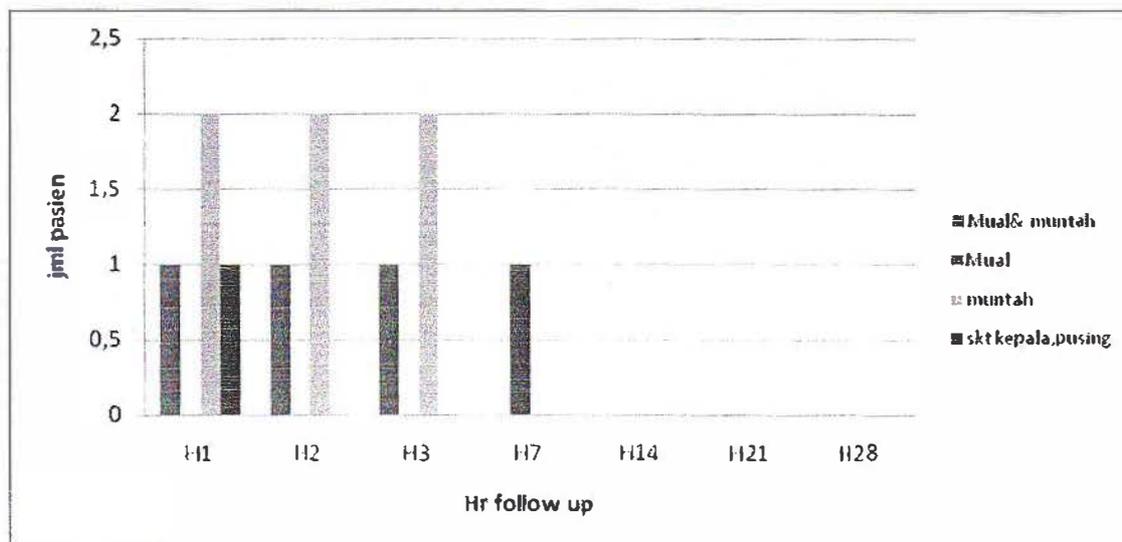
Tabel 8. Hasil Efikasi AAQ pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

| Respon Pengobatan   | Kepadatan parasit   |   |   |
|---|---|---|---|
|   | < 1.000   | 1.000-10.000  | 10.000-100.000  |
| <b>1. Kegagalan Pengobatan Dini (KPD) (ETF; <i>Early Treatment Failure</i>)</b>                         |   |   |   |
| a. Komplikasi/malaria berat H1,H2 dan H3  | 0   | 0   | 0   |
| b. H2 > H0  | Rerata parasit<br>H0 =751±111<br>H1 = 0<br>H2 = 0         | Rerata parasit<br>H0 =<br>7.660±2679<br>H1 =<br>1.440±1.240<br>H2 = 0 | Rerata parasit<br>H0 =<br>33.198±17.791<br>H1 =<br>15.141±581<br>H2 = 0 |
| c. H3 ≥ 25 % H0   | Rerata parasit<br>H3 =0                                   | Rerata parasit<br>H3 =0   | Rerata parasit<br>H3 =0   |
| d. H3 + dan suhu ≥ 37,5 <sup>0</sup>  | Rerata parasit<br>H3 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C       | Rerata parasit<br>H3 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C                   | Rerata parasit<br>H3 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C                     |
| <b>2. Kegagalan Pengobatan Kasep(KPK) (H4 –H28)</b>   |   |   |   |
| a. <i>late clinical failure</i> (LCF)<br>- komplikasi/ malaria berat setelah H3                         | 0   | 0   | 0   |
| - muncul parasitemia dan suhu ≥ 37,5 <sup>0</sup> C   | Rerata parasit<br>H4 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C | Rerata parasit<br>H4 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C             | Rerata parasit<br>H4 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C               |
| b. <i>late parasitological failure</i> (LPF) parasitemia H7 hingga H28 tanpa suhu ≥37,5 <sup>0</sup> C. | Rerata parasit<br>H7 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C | Rerata parasit<br>H7 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C             | Rerata parasit<br>H7 - H28 = 0<br>t = 36,5 <sup>0</sup> C               |
| <b>Respon klinis dan parasitologis memadai (ACPR)</b>   |   |   |   |
| a.Tidak ditemukan parasitemia pada H28 pada daerah transmisi rendah-sedang                              | Parasit H28 = 0   | Parasit H28 = 0   | Parasit H28 = 0   |
| b.Tidak ditemukan parasitemia pada H14 pada daerah transmisi tinggi                                     | Parasit H14 = 0   | Parasit H14 = 0   | Parasit H14 = 0   |

Pada tabel diatas hasil pengamatan sampai 28 hari pada semua pasien penderita malaria *P.falciparum* tidak ditemukan adanya kegagalan pengobatan baik ETF, LTF, dan LPF dan menunjukan respon klinis dan parasitologis memadai 100%.

#### d.Efek samping pengobatan AAQ

Evaluasi efek samping pengobatan AAQ selama pengamatan 28 hari dilakukan pada semua pasien. Efek samping terjadi pada beberapa pasien setelah pengobatan dapat dilihat pada gambar dibawah ini

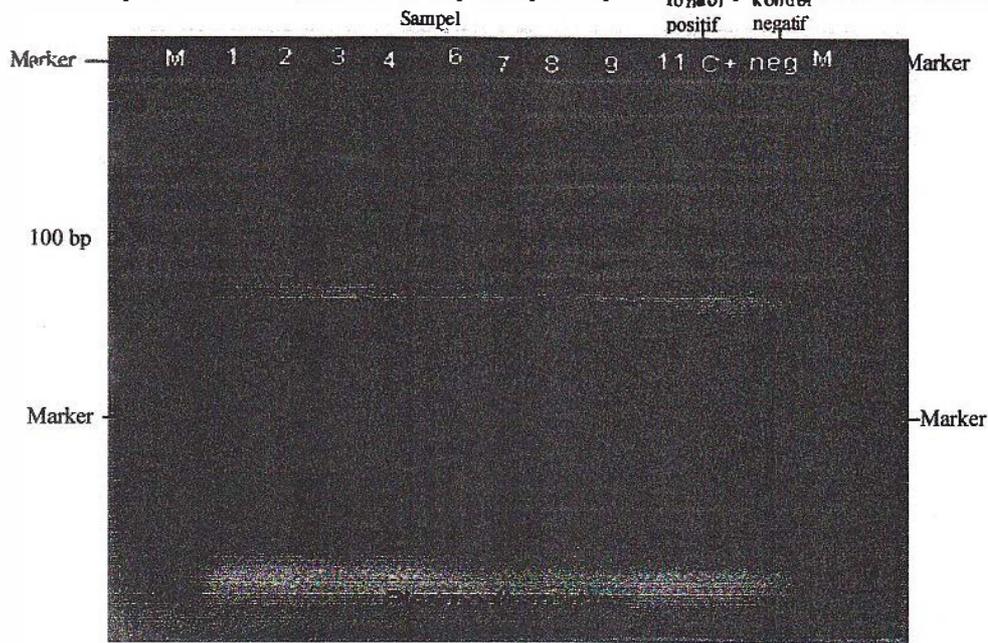


Gambar 9. Efek samping pengobatan AAQ pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi

Pada gambar diatas ditemukan efek samping pada pengobatan AAQ pada beberapa pasien yaitu mual,muntah, sakit kepala serta pusing dan dialami sampai pada hari ke-7 (H7) pada hari pengamatan.

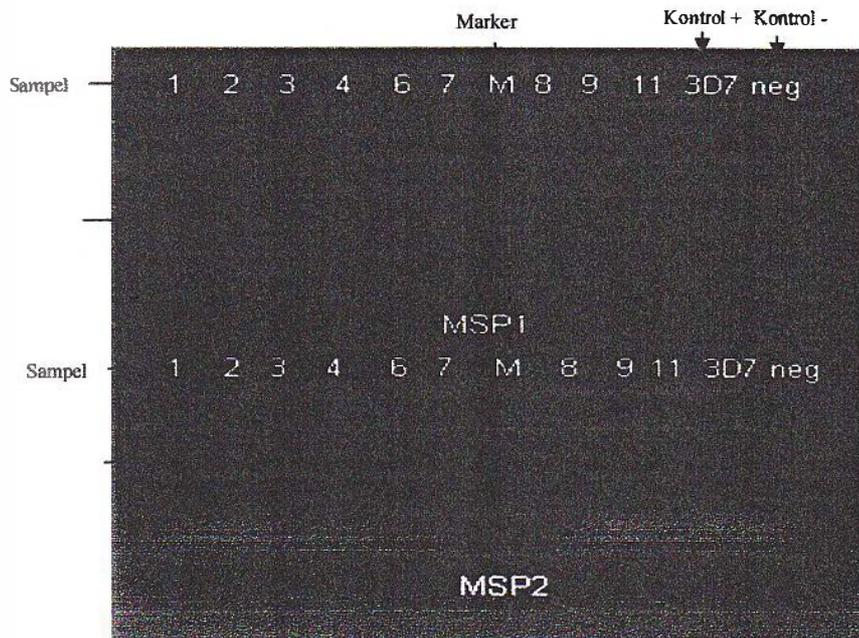
**e. Analisis PCR**

Hasil analisis spesiasi *Plasmodium* terhadap sampel dapat dilihat pada gambar dibawah ini

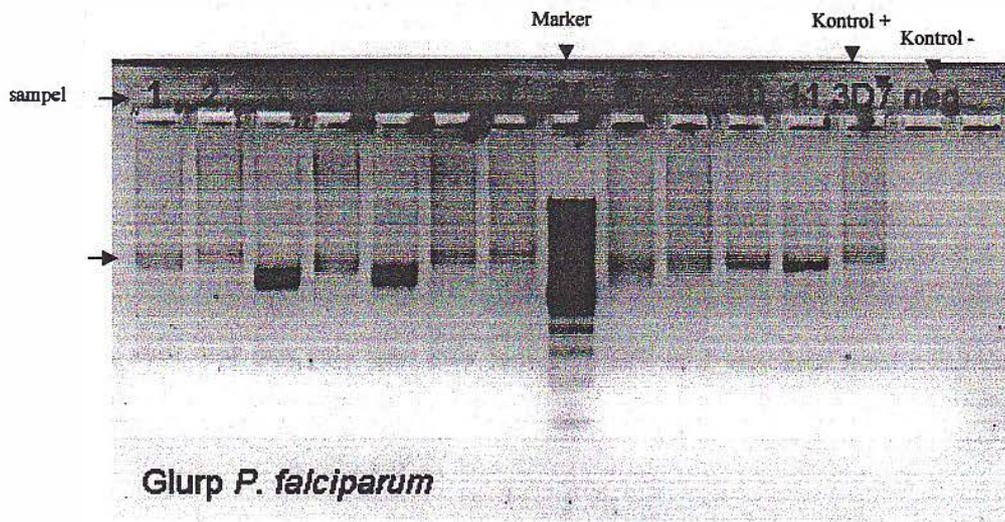


Gambar 10. Spesiasi *Plasmodium*

Hasil analisis genotyping *Plasmodium* terhadap sampel dapat dilihat pada gambar dibawah ini



Gambar 11. Genotyping MSP 1 & MSP 1 *P. falciparum*



Gambar 12. Genotyping Glurp

Pada gambar 10 menunjukan semua sampel yang diamati selama 28 hari merupakan monoinfeksi *P. falciparum*. Sedangkan gambar 11 dan gambar 12 adanya MSP 1, MSP 2 dan Glurp *P. falciparum* pada sampel yang diperiksa.

## VI. PEMBAHASAN

### 1. Daerah endemis di Provinsi Sulawesi Tenggara

Penentuan lokasi survei didasarkan dari hasil asesment pada awal penelitian, menemukan beberapa wilayah kabupaten/kota di wilayah Provinsi Sulawesi Tenggara merupakan daerah endemis malaria antara lain kabupaten Buton, kabupaten Muna, kabupaten Bombana dan kota Bau-bau, hal ini didasarkan pada data penemuan kasus malaria selama 3 tahun terakhir (2009-2011) dan data menunjukkan bahwa jumlah kasus malaria semakin meningkat setiap tahunnya (tabel 3).

Hasil *cross check* slide malaria yang telah dilakukan berjenjang mulai petugas puskesmas, Kabupaten sampai pada petugas Provinsi, menunjukkan adanya perbedaan hasil pemeriksaan mikroskopis antara petugas puskesmas, kabupaten dan provinsi. Slide malaria yang dinyatakan positif oleh petugas puskesmas dan Kabupaten tetapi hasil pemeriksaan petugas Provinsi negatif. Hasil asesment kebeberapa puskesmas yang banyak menemukan kasus malaria positif menemukan beberapa tenaga mikroskopis masih belum terampil mengidentifikasi spesies *plasmodium*.

Pemeriksaan mikroskopis ini menjadi sangat penting untuk menentukan suatu daerah endemis atau tidak dan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kegagalan pengobatan. Untuk diagnosis penderita malaria di Indonesia saat ini ada 3 cara yaitu Rapid diagnosis test, mikroskopis dan klinis. Sampai saat ini pemeriksaan mikroskopis malaria merupakan *gold standard* dalam diagnosis suatu kasus malaria.

### 2. Keadaan Subjek penelitian

Jumlah sampel penderita malaria *falciparum* pada penelitian ini sangat kurang dari sampel yang diharapkan hal ini mungkin disebabkan karena penurunan angka kasus malaria di tiga lokasi penelitian, Penemuan semua pasien dalam penelitian ini hanya dengan cara *Active Case Detection* (ACD) sedangkan *Passive Case Detection* (PCD) di Unit pelayanan kesehatan tidak menemukan pasien.

Hasil pengamatan selama 28 hari tidak semua pasien malaria *falciparum* dapat mengikuti hal ini dikarenakan pasien tersebut kembali bekerja, tempat kerja pasien tersebut diluar pulau sehingga tidak dapat dilakukan pengamatan pada pasien tersebut. Pada umumnya pasien yang berusia produktif sering melakukan pekerjaan di luar pulau seperti di pulau Kalimantan, Sumatera dan Papua. Sedangkan yang perempuan dan anak-anak sering

mengikuti keluarganya kepulau-pulau tersebut dan biasanya subyek penelitian pulang dalam keadaan sakit pada umumnya malaria.

Pasien pada umumnya laki-laki dan berusia produktif hal ini dikarenakan sering melakukan pekerjaan yang berisiko untuk terinfeksi malaria ditempat pasien bekerja. Hal ini juga dinyatakan oleh Maude et al bahwa kasus malaria banyak terjadi pada usia > 15 tahun hal ini disebabkan karena pekerjaan yang berisiko<sup>(18)</sup>

### 3. Respon Pengobatan

Respon pengobatan adalah pemeriksaan terhadap respon klinis dan laboratorium, menurut adanya kegagalan pengobatan dini (ETF), kegagalan pengobatan kasep (LTF) dan respon klinis dan parasitologi memadai (ACPR).

Berdasarkan hasil pengamatan dilapangan tidak ditemukan adanya kegagalan pengobatan dini pada pengobatan AAQ, hal ini dimungkinkan karena efektifitas AAQ untuk menurunkan densitas parasit sampai dengan 3 hari pengobatan sangat baik<sup>(19)</sup>. Demikian juga respon kegagalan pengobatan kasep (LTF) tidak ditemukan.

Respon klinis dan parasitologi memadai (ACPR) tingkat keberhasilan pengobatan AAQ pada penelitian ini 100%. Hal ini menunjukkan perbaikan klinis yang cepat dari regimen tersebut. Sehingga dapat diasumsikan penggunaan regimen AAQ di Provinsi Sulawesi Tenggara memiliki efikasi yang baik. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Santoso (2010) di Ogan Komirin Ulu (OKU) dimana respon parasitologis dan klinis memadai dari AAQ 100%<sup>(20)</sup>. Di Waropen Papua oleh Manangsang (2007) menunjukkan respon parasitologis dan klinis memadai 100%<sup>(21)</sup>. Di Banjarnegara oleh Susiawan (2006) melaporkan respon parasitologis dan klinis memadai sebesar 100%<sup>(22)</sup>

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Kusumaningsih (2005) di Purworejo, dimana efikasi AAQ dengan respon klinis dan parasitologis memadai sebesar 87,1%<sup>(10)</sup>. Di Banjarnegara melaporkan respon parasitologis dan klinis memadai sebesar 95,3%<sup>(23)</sup>. Perbedaan efektifitas juga dilaporkan oleh Hasugian *et al* di Papua Selatan dimana kegagalan pengobatan 45% untuk AAQ dan 13% untuk DHP<sup>(7)</sup>.

### 4. Respon pengobatan terhadap densitas parasit

Densitas parasit ( $\mu$ l) pada masa observasi dilakukan mulai dari hari nol (H0) sampai dengan hari ke 28 (H28). Rerata densitas parasit pada penderita dibagi dalam 3 kelompok. Penelitian ini penderita yang tidak demam ditemukan pada semua kelompok. Variasi rerata densitas parasit pada penderita sebelum pengobatan dapat dipengaruhi oleh imunitas

penderita dan endemisitas daerah. Pada penderita non imun dengan parasitemia > 5% serta adanya skizon dikategorikan hiperparasitemia.

Hari bebas parasit (PCT) dari pengobatan AAQ ditemukan pada hari kedua (H2) dari penderita dengan densitas parasit > 1000-10.000. Kadar maksimal AAQ dalam plasma lebih besar dari DHP sehingga ini memungkinkan kecepatan dalam menghilangkan parasitemia<sup>(24)</sup>

Menurut Ganiswama (2003), regimen AAQ diabsorpsi dengan cepat, kemudian hampir seluruhnya terhidrolisa menjadi dihidroartemisinin (DHA) dan desetilamodiakuin, DHA merupakan salah satu derivat metabolit artemisinin terbesar serta memiliki ikatan peroksida yang terurai dalam parasit, membentuk oksigen tunggal dan radikal bebas serta merupakan metabolit yang memiliki aktifitas antimalaria dengan waktu paruh dalam plasma rata-rata 1-2 jam, sehingga dimungkinkan proses penurunan parasit dalam darah lebih cepat.<sup>(25)</sup> Rerata penurunan densitas parasit untuk regimen AAQ sebesar  $1,25 \pm 0,44$ , rerata penurunan densitas AAQ lebih cepat dari Kina + Doxycycline. Sehingga waktu hilangnya parasit pada pengobatan AAQ berkisar antara 1-7 hari<sup>(21)</sup>.

Senyawa AAQ menunjukkan sifat skizontosid yang cepat in vitro maupun in vivo, agaknya ikatan endoperoksida dalam senyawa ini berperan dalam penghambatan sintesis protein yang diduga merupakan mekanisme kerja antiparasit.

##### 5. Respon pengobatan terhadap suhu dan hemoglobin

Pada penelitian ini ditemukan rerata suhu pasien menunjukkan gejala klinis pada penderita malaria pada umumnya yaitu  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .

Respon pengobatan terhadap suhu pasien (*Fever clearance time*) diidentifikasi berdasarkan hasil pengamatan yaitu pada hari ketiga (H3) setelah pengobatan. Hal ini menunjukkan pengobatan AAQ juga berfungsi sebagai *antipiretika* pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi. Rerata suhu tubuh pasien pada hari nol (H0) yaitu  $37^{\circ}\text{C}$  dan setelah pengobatan rerata suhu  $36,5^{\circ}\text{C}$ . Dalam penelitian ini tidak ditemukan penderita dengan parasit bentuk skizon. Parasit bentuk skizon umumnya ditemukan pada penderita yang hiperparasitemia dan penderita yang bersuhu badan  $41^{\circ}\text{C}$ . Kombinasi AAQ memberikan respon klinik dengan cepat, hal ini ditunjukkan dari waktu hilangnya demam (FCT) rata-rata hanya 1 hari pada kelompok pasien ACPR<sup>(23)</sup>.

Menurut Picot, dkk (1990) dan Warrell (1993) mengidentifikasi gejala klinis khas malaria dari satu individu dengan yang lainnya sebagai tolok ukur pada rancangan penelitian ini adalah kenaikan suhu. Hal ini mengacu pada mekanisme patofisiologi timbulnya kenaikan bermakna suhu tubuh, sebagai akibat interaksi zat inflamotorik sitokin (TNF-alfa) yang

dihasilkan oleh monosit (makrofag) oleh rangsangan merozoit dan atau sekresi toksin (GPI: Glycocyphosphatidilinositol), pada saat terjadi sporulasi. Merozoit dan metabolit inilah yang akan memicu pelepasan tumor necrosis factor(TNF)- alfa oleh makrofag sebagai penyebab meningkatnya temperatur tubuh inang, yang secara klinis dikenal dengan demam malaria yang intermitten<sup>(26)</sup>

Rerata Hb pada seluruh pasien pada penelitian ini masih relatif dengan konsentrasi hemoglobin antara 10-11 gr/dl. Pada penderita malaria *falciparum*, kadar Hb yang rendah sangat wajar. Merozoit dalam eritrosit mengalami pertumbuhan dan pembelahan. Pada awalnya merozoit dalam bentuk eritrosit berbentuk cincin (ring form) dan diikuti dengan pertambahan volume merozoit (membentuk trophozoit)<sup>(27,28)</sup>. Pertambahan volume merozoit terjadi karena merozoit melakukan metabolisme aktif termasuk mengingesti sitoplasma eritrosit hospes dan menghancurkan hemaglobin menjadi asam amino. Akibatnya, penderita mengalami gejala anemia<sup>(29)</sup>.

Malaria dapat menimbulkan anemia melalui beberapa mekanisme, diantaranya melalui lisisnya sel darah merah oleh merozoit *plasmodium* dalam sel darah merah. Selain itu pula malaria menimbulkan anemia melalui sederetan peristiwa imunologis yang saling berkaitan dan berujung pada supresi eritroid yang akhirnya menimbulkan anemia<sup>(30)</sup>. Selain itu karena berada di wilayah endemik malaria yang memungkinkan terjadinya infeksi berulang atau infeksi kronis yang dapat menimbulkan anemia, berbagai faktor lain juga sangat mempengaruhi seperti pola konsumsi pangan (Metz, 2008) dan status sosial ekonomi (Mamabolo, 2005). Hasil penelitian di Banjarnegara peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan bermakna, sehingga secara tidak langsung membuktikan efektivitas terapi dari AAQ<sup>(23)</sup>.

## 6. Gejala klinis

Gejala klinis pada fase pengobatan dan masa observasi dalam penelitian ini didapatkan keluhan subjektif berupa gejala klinis yang identik pada penderita malaria *P.falciparum*. Gejala klinis awal (H0) yang dominan pada semua pasien adalah Menggigil, sakit kepala, pusing dan nyeri otot. Hasil ini berbeda yang dilaporkan oleh Kusumaningsih (2005) adalah demam, sakit kepala, menggigil<sup>(10)</sup> dan hal yang sama yang dilaporkan Santoso (2010) di kabupaten OKU bahwa gejala klinis penderita malaria tanpa komplikasi yang banyak adalah demam, menggigil, anoreksia dan nyeri otot<sup>(20)</sup>.

Gejala klinis yang muncul juga disebabkan oleh variasi antigenik strain *Plasmodium* sehingga sistem imunitas tubuh membutuhkan waktu yang lama untuk mengenal antigen spesifik. Variasi gejala klinis juga dipengaruhi oleh variasi antigen dari parasit.

Menurut Toshihiro (2003), faktor lain yang dimungkinkan oleh tingkat endemisitas suatu daerah, sehingga adanya resistensi terhadap obat malaria, karena kemampuan suatu alel tertentu pada gen parasit untuk beradaptasi terhadap obat tertentu dan berdampak kepada manifestasi klinis penyakit, baik berupa hilangnya gejala klinis yang disertai dengan hilangnya maupun hilangnya gejala klinis tanpa disertai hilangnya parasit<sup>(31)</sup>.

Pada penelitian ini semua penderita tanpa gejala klinis demam, terdapat 3 kemungkinan penderita malaria tanpa gejala klinis, yaitu kemampuan respon imun untuk mengendalikan kepadatan parasit di bawah batas patogenesis (penyebab demam), kepadatan parasit rendah dan kemampuan mitosis yang rendah dan kecepatan pergerakan parasit<sup>(32)</sup>, Secara klinik, gejala malaria terdiri dari atas beberapa serangan demam dengan interval tertentu (parokisme), yang diselingi oleh suatu periode (periode laten) yaitu penderita bebas sama sekali dari demam<sup>(22)</sup>.

#### **7. Pemunculan gametosit**

Pada penelitian ini ditemukan stadium gametosit pada 5 orang pasien dari 9 pasien atau sekitar 55%. Munculnya gametosit mulai hari 0 (H0) dan sampai hari pengamatan ke-3 (H3). Hasil penelitian ini pengobatan AAQ dapat mencegah munculnya gametosit dalam darah sebesar 100%. Hasil ini berbeda dengan penelitian Kusumaningsih (2005) menemukan gametosit karier pada pengobatan AAQ hari ke-7 (H7), hari ke-14(H14) dan hari ke-21(H21)<sup>(10)</sup>, perbedaan ini disebabkan pengobatan AAQ merupakan obat baru yang efektif (spektrum luas) dan memiliki ikatan endoperoksida yang berperan dalam penghambatan sintesis protein terhadap pemunculan gametosit di dalam sel darah merah, sehingga menghambat penyebaran melalui mekanisme di dalam tubuh nyamuk yaitu menggagalkan terbentuknya sporozoit yang siap ditularkan oleh nyamuk<sup>(25)</sup>, Stadium gametosit dapat menjadi sumber penularan malaria di sekitar penderita karena stadium gametosit adalah stadium yang *Plasmodium* yang dapat menjadi sumber transmisi penyakit malaria.

Hasil evaluasi respon gametosida pengobatan AAQ ditemukan hari bebas parasit pada hari ketiga (H3). Keterlambatan kemampuan AAQ dalam membunuh gametosit hingga hari kedua (H2) dan hari ketiga (H3) tersebut akan memungkinkan terjadinya transmisi malaria pada 2 hari pertama sesudah minum obat. Oleh karena itu upaya proteksi penderita terhadap gigitan nyamuk selama perawatan berupa penggunaan repelent, obat nyamuk dan

berkelambu saat tidur perlu dilakukan agar tidak terjadi penularan malaria di sekitar penderita.

### **8. Efek samping obat**

Efek samping suatu obat adalah segala sesuatu yang tidak diinginkan dari tujuan khasiat obat tersebut pada dosis yang dianjurkan. Obat yang ideal hendaknya bekerja dengan cepat, untuk waktu tertentu saja dan secara selektif, artinya hanya berkhasiat terhadap penyakit tertentu tanpa aktivitas lain<sup>(33)</sup>. Sehingga masalah efek samping obat tidak dapat dikesampingkan begitu saja oleh karena kemungkinan dampak negatif yang terjadi misalnya kegagalan pengobatan, timbulnya keluhan penderita atau penyakit baru karena obat yang semula tidak pernah diderita pasien, pembiayaan yang harus ditanggung sehubungan dengan kegagalan terapi dan timbulnya penyakit atau memberatnya penyakit, efek fisiologik terhadap penderita diperkirakan ikut mempengaruhi keberhasilan terapi lebih lanjut misalnya menurunnya kepatuhan minum obat.

Efek samping yang ditemukan selama masa pengamatan pada semua penderita *P.falciparum* yang terbanyak yakni mual, muntah, sakit kepala dan pusing. Efek samping pengobatan ini relatif berkurang dan cenderung hilang dari Hari ke-7 (H7). Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Kusumaningsih di Purworejo menemukan efek samping AAQ mual, muntah, lemah, sakit kepala, sulit tidur dan gatal-gatal<sup>(10)</sup>. Penderita yang diobati dengan AAQ akan 2-3 kali lipat mengalami efek samping mual, muntah dan anoreksia dari pada yang diberikan DHP<sup>(7)</sup>

Efek samping muntah menyebabkan absorpsi obat tidak sempurna terutama jika terjadi beberapa saat setelah menelan obat. Hal ini bisa menjadi potensi ketidakpatuhan penderita dalam pengobatan, sehingga dibutuhkan pengawas menelan obat dalam penggunaan AAQ<sup>(34)</sup>.

### **9. Hasil PCR**

Hasil identifikasi spesies *Plasmodium* dengan PCR menemukan semua sampel selama pengamatan 28 hari adalah *P.falciparum*. Hasil PCR tidak menemukan pasien selama 28 hari yang mengalami rekrudensi atau tidak ada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan AAQ.

#### **10. Kelemahan Penelitian**

Pada penelitian ini mempunyai terbatasan yaitu jumlah sampel yang sangat kurang dari jumlah sampel yang diharapkan hal ini mungkin disebabkan karena jumlah kasus malaria yang menurun.

## VII.KESIMPULAN DAN SARAN

### 1.Kesimpulan

*Artesunate Amodiquine (AAQ)* yang diberikan selama 3 hari pada pasien malaria *falciparum* tanpa komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara selama periode penelitian menunjukkan respon klinik yang baik yaitu respon parasitologis dan klinis yang memadai (ACPR) sebesar 100%. Gejala klinis yang ditemukan pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi berupa menggigil, sakit kepala, pusing dan nyeri otot, efek samping pengobatan AAQ pada penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi berupa muntah, mual, sakit kepala dan pusing, Adanya peningkatan kadar hemoglobin pada hari ke 3 (H3) dan tidak ditemukan pasien yang reludensi setelah pengobatan AAQ

### 2 .Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini adalah :

1. Penerapan modifikasi konsumsi obat untuk mengurangi efek samping.
2. Perlu pengawasan minum obat penderita malaria selama 3 hari pengobatan

## UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian ini di wilayah Provinsi Tenggara. Ucapan terimakasih penulis sampaikan pula pada Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Buton, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Bombana dan Kepala Dinas Kesehatan Kota Bau-Bau yang telah memberikan ijin dan fasilitas selama penelitian ini, Ucapan terima kasih penulis sampaikan pula pada Kepala Balai Litbang P2B2 Donggala yang telah memberikan arahan dan masukan dalam penelitian ini. Ucapan terimakasih ini juga penulis sampaikan kepada Kepala Puskesmas Lasalimu Selatan, kepala Puskesmas Poleang Selatan, Kepala Puskesmas Bungi dan Kepala Puskesmas Sioumpu barat yang telah membantu dilapangan dalam pelaksanaan penelitian ini.

## Daftar Kepustakaan

1. World Health Organization, *Susceptibility of Plasmodium Falciparum to Antimalarial Drugs*. Report on global monitoring 1996-2004 WHO Press Geneva Switzerland, 2005.
2. Noviyanti, R, *Patogenesis Molekuler Plasmodium Falciparum Dalam malaria dari molekuler ke klinis*. Ed P.N Harijanto, 2009.
3. Depkes RI., *Data Base Per Propinsi Indonesia*. Jakarta :Managed By Bank Data Pusdatin-Depkes RI, 2009.
4. Syafruddin D. *Dasar Molekul Resistensi Parasit terhadap Obat Antimalari*. Dalam : *Malaria dari molekuler ke klinis*. EGC. Jakarta , 2008.
5. Tjitra E., *Pengobatan Malaria dengan Kombinasi Artemisinin*. In : *Simposium nasional Pengendalian Malaria di Surabaya*, tgl 29-30 Nov 2004.
6. Zein U, *Penanganan Terkini Malaria falciparum*, Medan, Sumut. 2005.
7. Hasugian AR, Purba HLE, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela L, Panttinen PMP, Laihadi F, Anstey NM, Tjitra E, and Price RN. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinic Infect Dis*; 44(8): 1067-1074. 2007,
8. Tjitra E. *Obat anti malaria*. Dalam Harijanto PN, ed *malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganan*, Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC: 194-211. 2000,
9. Afonso A, Hunt P, Cheesman S, Alves AC, Cunha CV, do Rosario V and Cravo P., *Malaria Parasites Can Develop Stable Resistance to Artemisinin but Lack Mutations in Candidate Genes atp6 (Encoding the Sarcoplasmic and Endoplasmic Reticulum Ca, 2ATPase), tctp, mdrl, and cg10*. *Antimicrob Agents Chemother*. 50: 480-489. 2006.
10. Kusumaningsih, M. *Uji efikasi kombinasi Artesunat-Amodiakuin dibandingkan dengan Sulfadoksin-Pirimetamin dan Primakuin pada penderita malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Purworejo*. ,2005.
11. World Health Organization, *Expert Committee on Malaria, Twentieth report Drug Resistance of Malaria Parasites*, Geneva, 8-10,2000.
12. Labbe AC, Pacht,S., Cranndall, I and Kain, KC. *A Molekuler Surveillance Sistem for Global Pattern of Drug Resistance IN Imported Malaria*, *CDC Emerging Infectious Disease* 9:33-36, 2003.
13. Babiker HA, Pringle SJ, Muhsin AA, Mackinson M, Hunt P, Waliker D, *High level Chloroquine Resistance in Sudanese Isolat of P.falciparum is associated with mutations in the Chloroquine resistance transporter gene pfcrt and the multidrug resistance gene pfmdr1*, *L.Inf.,Dis* 183:1535-1545, 2001.
14. Djimde A, Phann D, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbos, Diourte Y, Dicko A, Zhuan SU, X, Nomura, T, Fidock DA, Wellems TE, Plowe CV, *A Molekuler Marker for Chloroquine resistance Falciparum Malaria*, *N,Eng, J, Med* Vol.344(4): 257-63, 2001.
15. Hofman SL, Sedegah M, Headstrom RC, *Protection against malaria by immunization with plasmodium yoelii circumsporozoite protein nucleic acid vaccine*. *Vaccine*; 12: 1529-33, 1994.
16. World Health Organization, *Methods for Surveillance of Antimalarial Drug Efficacy*, Geneva, p.21, 2009.
17. World Health Organization. *Susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs: report on global monitoring 1996-2004*. Geneva Switzerland: WHO Press, 2005.

18. Maude RJ., Dondorp AM, Faiz MA, Yunis E., Sama R., Hossain A & Rahman MR, Malaria in southeast Bangladesh: A descriptive study, *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2008; 34:87-89, 2008.
19. Adjuik M, Agunamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M et al, Amodiaquine artesunate versus amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Afrika children. *The Lancet*: 359:1365-72, 2002.
20. Santoso, Evaluasi Penggunaan Artesunat-Amodiaquin (Artesdiaquin) pada pengobatan Malaria tanpa komplikasi di Kabupaten OKU. Tesis, UGM, 2010.
21. Manangsang F. Efikasi Artesdiaquine dan Kina + Doxycycline terhadap densitas parasit dan suhu pada penderita Malaria Falciparum tanpa Komplikasi di Kabupaten Waropen Provinsi Papua, Tesis, UGM. 2007,
22. Susiawan LD, Efikasi Artesdiaquine Pada Pengobatan Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi di Kabupaten Banjarnegara, Tesis, UGM, 2006.
23. Jatmiko W. Uji Efikasi Terapi Kombinasi Artesunate Amodiaquine Pada Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi Di Kab. Banjar Negara Provinsi Jawa Tengah, Tesis, UNPAD, 2005.
24. Sinou V, Taudon N, Mosnier J, Aglioni J, Bressolle M, Parzy D. Pharmacokinetics of artesunate in the domestic pig. *J of Antimicrob Chemother*; 62(3):566-574, 2008.
25. Ganiswarna.S.G, Farmakologi dan Teraupetik. Edisi 4. Gaya Baru. Jakarta, 2003.
26. Picot S.Peyron F, Vuillez JP, Barbe G, Marsh K, Abroise Thomas P, Tumor necrosis factor production by human macrophages stimulated in vitro by Plasmodium falciparum. *Infect Immun* 58 (1):214-216, 1990.
27. Wakelin, N, J.. The treatment of malaria, *The New England Journal of Medicine*, Vol:335;No.11;800-806, 1996.
28. Wiser, MF, 2004 Plasmodium life cycle. <http://www.tulane.edu/wiser/malaria/defs.html#eg#.10> oktober 2004
29. Hyde, JE, Molekuler Parasitology. Vn Nostrand Reinhold. New York. Ifediba, TC, Stren, A, Ibrahim, A, and Rieder, RF, 1985. Plasmodium falciparum in vitro: diminished growth in hemoglobin H disease erythrocytes. *Blood*. 65:452-455, 1990.
30. Toshihiro M, Kaneko A, Kojilum J, Bwijo B, Tachechi M, Zungu IL, Recovery of chloroquine sensitivity and low prevalence of the plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter gene mutation K76T following the discontinuance of chloroquine use in malawai. *Am. J.Trop.Med. Hyg*, 68 (4):413-415, 2003.
31. White NJ, Antmalarial Drug Resistance, *J. Clin. Invest*, 113(8), 2004.
32. Tjay TH., Raharja K, Obat-obat Penting , Jakarta, Gramedia, 2005.
33. World Health Organization, 2010. Lembar Fakta Malaria 24 April 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en> diakses 25 Agustus 2010

## Lampiran

### LEMBAR PERSETUJUAN

#### TANDA TANGAN

Saya telah membaca atau dibacakan pada saya apa yang tertera di atas ini dan saya telah diberi kesempatan untuk mengajukan pertanyaan dan membicarakan proyek penelitian ini dengan anggota tim penelitian. Saya memahami maksud, risiko, waktu dan prosedur penelitian ini. Dengan membubuhkan tanda tangan saya di bawah ini, saya menyatakan keikutsertaan saya secara sukarela dalam penelitian ini.

| <b>Nama Responden</b> | <b>Tanggal/bulan/tabun</b> | <b>Tanda tangan/cap jempol</b> |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|
|                       |                            |                                |

| <b>Nama Orangtua/Wali</b> | <b>Tanggal/bulan/tabun</b> | <b>Tanda tangan/cap jempol</b> |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|                           |                            |                                |

| <b>Nama Saksi</b> | <b>Tanggal/bulan/tabun</b> | <b>Tanda tangan/cap jempol</b> |
|-------------------|----------------------------|--------------------------------|
|                   |                            |                                |

#### Keterangan:

- Persetujuan dan tanda tangan responden diwakili orang tua/wali
- Nama saksi diwakili oleh ketua RT/RW atau Lurah setempat

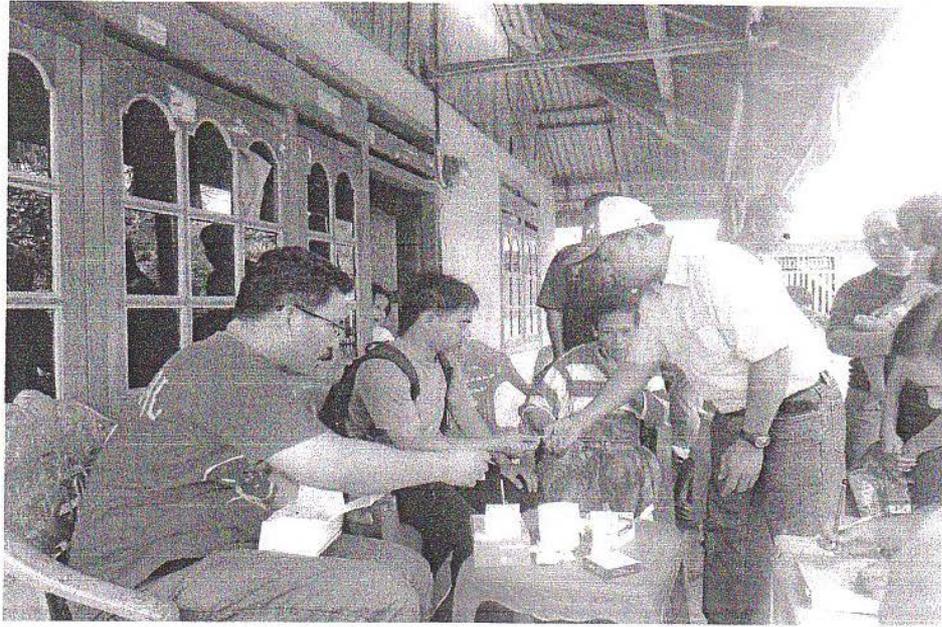
### KUESIONER UJI EFEKTIFITAS ACT

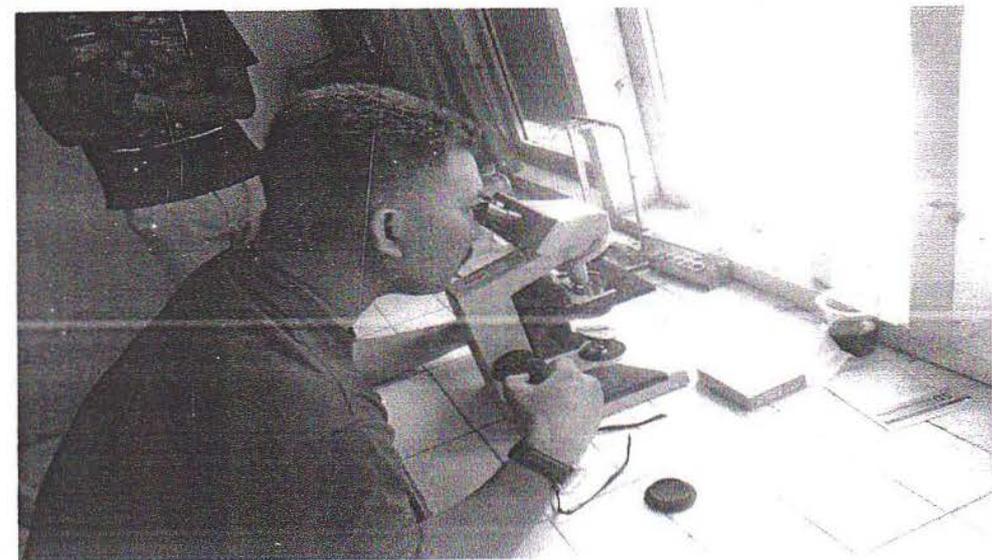
| A. Pengenalan Lokasi |                          |  |
|----------------------|--------------------------|--|
| 1                    | No rumah :               |  |
| 2                    | No kode :                |  |
| 3                    | Propinsi :               |  |
| 4                    | Kecamatan :              |  |
| 5                    | Kelurahan :              |  |
| 6                    | Puskesmas :              |  |
| 7                    | Desa :                   |  |
| 8                    | RT/RW :                  |  |
| 9                    | Nama Kepala Rumah Tangga |  |

1. Apakah ada minum obat anti malaria sebelum berobat?
  - A. Ya (lanjut ke no. 2)
  - B. Tidak
2. Obat apa yang diminum?
  - A. Klorokuin
  - B. SP
  - C. ACT
  - D. Lainnya...
3. Apakah ada kelainan yang dirasakan saat minum obat?
  - A. Mual
  - B. Pusing
  - C. Lain....
  - D. Tidak ada
4. Dimana mendapat obat anti malaria :
  - A. Puskesmas
  - B. Warung
  - C. Tetangga
  - D. Lainnya....
5. Berapa dosis obat anti malaria yang diminum:.....
6. Bagaimana cara minum obat anti malaria
  - A. Sekaligus
  - B. Bertahap .....

|   |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
|---|--|--|--------------|--|--------------|----------|---------------------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------|------------|------------|------------|
| <b>LOKASI</b>                                     | Puskesmas                                |  | Kecamatan    |  | Kabupaten    |          | Provinsi            |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>PASIE</b>                                      | Nomor identitas:                         |  | Nama pasien: |  | Umur(tahun): |          | Jenis kelamin (L/P) |           | Berat (kg):           |           | Tinggi badan (cm): |            |            |            |
|   | Nama orang tua/KK/wali                   |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>OBAT ANTI MALARIA</b>                          | Nama obat                                |  | Pabrik       |  | Nomor Bacth  |          | Tanggal kadaluarsa  |           | Total dosis (mg basa) |           |                    |            |            |            |
|   | Obat sebelumnya<br>(ya/tidak/tidak tahu) |  |              |  | Nama obat    |          | Tanggal             |           | Dosis total (mg basa) |           |                    |            |            |            |
| <b>HARI</b>                                       |  |  |              |  |              |          | <b>H0</b>           | <b>H1</b> | <b>H2</b>             | <b>H3</b> | <b>H7</b>          | <b>H14</b> | <b>H21</b> | <b>H28</b> |
| <b>TANGGAL</b>                                    |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Tanda bahaya (ya/tidak):</b>                   |  | 1. Tidak muntah<br>2. Muntah terus<br>3. Tidak dapat makan/minum   |              | 4. Kejang-kejang<br>5. Kesadaran menurun<br>6. Tidak dapat duduk/berdiri                 |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Suhu ketiak (°C):</b>                          |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Hb (gr%):</b>                                  |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Gejala klinis:</b>                             |  | 1. Tidak ada keluhan<br>2. Menggigil<br>3. Sakit kepala<br>4. Pusing   |              | 5. Anoreksia<br>6. Nyeri otot<br>7. Lain-lain.....<br>8. ....                            |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Tanda klinis:</b>                              |  | 1. Tidak ada kelainan<br>2. Anemik<br>3. Ikterik<br>(bila 4 sebutkan ukurannya dlm cm BAC, bila dlm suffner, 6 keduanya) |              | 4. Hepatomegali<br>5. Splenomegali<br>6. Hepatosplenomegali                              |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Jumlah parasit aseksual (per ml):</b>          |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Pengobatan (mg/kg):</b>                        |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Pengobatan lainnya (ya/tidak):</b>             |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Kemungkinan efek samping obat antimalaria:</b> |  | 1. Tidak ada efek samping<br>2. Gatal<br>3. Rash<br>4. Pusing<br>5. Mual   |              | 6. Muntah<br>7. Diare<br>8. Kencing warna coklat<br>9. Nyeri lambung<br>10. Lainnya..... |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Derajat efek samping:</b>                      |  | 1. Ringan  |              | 2. Sedang  |              | 3. Berat |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Drop out: (ya/tidak)</b>                       |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |
| <b>Penilaian:</b>                                 |  |  |              |  |              |          |                     |           |                       |           |                    |            |            |            |







Data Pasien Penelitian Monitoring Pengobatan Artesunate Amodiaquine Pada Penderita Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi  
Di Sulawesi Tenggara tahun 2012

| Kode  | Nama | JK | Umur | Lokasi           | Tanggal    |            |            |            |            |            |            |            |
|-------|------|----|------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|       |      |    |      |                  | H0         | H1         | H2         | H3         | H7         | H14        | H21        | H28        |
| 01AT  | Erw  | L  | 10   | Lasalimu selatan | 27/06/2012 | 18/06/2012 | 19/06/2012 | 20/06/2012 | 24/07/2012 | 01/07/2012 | 08/07/2012 | 15/07/2012 |
| 02AT  | Ek   | L  | 9    | Lasalimu selatan | 27/06/2012 | 18/06/2012 | 19/06/2012 | 20/06/2012 | 24/07/2012 | 01/07/2012 | 08/07/2012 | 15/07/2012 |
| 03AT  | Shm  | L  | 21   | Lasalimu selatan | 27/06/2012 | 18/06/2012 | 19/06/2012 | 20/06/2012 | 24/07/2012 | 01/07/2012 | 08/07/2012 | 15/07/2012 |
| 04BB  | Mus  | L  | 36   | Bungin           | 24/06/2012 | 25/06/2012 | 26/06/2012 | 27/06/2012 | 01/07/2012 | 08/07/2012 | 15/07/2012 | 22/07/2012 |
| 06SB  | Rsi  | P  | 25   | Sioumpu barat    | 11/10/2012 | 12/10/2012 | 13/10/2012 | 14/10/2012 | 18/10/2012 | 25/10/2012 | 01/11/2012 | 08/11/2012 |
| 07SB  | Tas  | L  | 18   | Sioumpu barat    | 11/10/2012 | 12/10/2012 | 13/10/2012 | 14/10/2012 | 18/10/2012 | 25/10/2012 | 01/11/2012 | 08/11/2012 |
| 08SB  | Lade | L  | 37   | Sioumpu barat    | 20/10/2012 | 21/10/2012 | 22/10/2012 | 23/10/2012 | 27/10/2012 |            |            |            |
| 09SB  | Ed   | L  | 34   | Sioumpu barat    | 23/10/2012 | 24/10/2012 | 25/10/2012 | 26/10/2012 |            |            |            |            |
| 011SB | Fyan | L  | 17   | Sioumpu barat    | 28/10/2012 | 29/10/2012 | 30/10/2012 | 31/10/2012 | 07/11/2012 | 14/11/2012 |            |            |
|       |      |    |      |                  |            |            |            |            |            |            |            |            |



**PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL APPROVAL)**

Nomor : KE.01.04/EC/300/2012

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

**"Monitoring Pengobatan Artesunate Amodiaquine (AAQ) Pada Penderita Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi di Provinsi Sulawesi Tenggara"**

yang mengikutsertakan manusia sebagai subyek penelitian, dengan Ketua Pelaksana / Peneliti Utama :

**Junus Widjaja, SKM., M.Sc.**

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 27 April 2012

Ketua  
Komisi Etik Penelitian Kesehatan  
Badan Litbang Kesehatan,

Prof. Dr. M. Sudomo