

# Efikasi terapi artemeter dan primakuin versus klorokuin dan primakuin pada anak-anak penderita malaria tanpa komplikasi di wilayah Puskesmas Kokap, Samigaluh, Girimulyo Kabupaten Kulon Progo

Margareta Yuliani, Soeroyo Machfudz, Tonny Sadjimin

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada /RS Dr. Sardjito Yogyakarta

## ABSTRACT

Margareta Yuliani, Soeroyo Machfudz, Tonny Sadjimin - *The efficacy of artemether and primaquine versus chloroquine-primaquine on uncomplicated malaria: A study on children in Kokap, Samigaluh area, and Girimulyo Puskesmas, Kulon Progo*

**Background:** Malaria is one of infectious diseases influencing mortality of newborns, infants, and delivering mothers. Chloroquine is a standard anti-malaria or first-line antimalarial drug for treatment and chemoprophylaxis of susceptible uncomplicated malaria in Indonesia. Increased resistance toward standard medications turns out to be one of difficulties in malaria prevention, especially in endemic areas. To solve the problem, a new antimalaria drugs i.e. artemether is now under extensive studies.

**Objective:** To know the efficacy of artemether-primaquine therapy compared to chloroquine-primaquine therapy in children with uncomplicated malaria.

**Methods:** Sixty-three children were enrolled in this study through active case detection (ACD) and passive case detection (PCD) from April to July 2004 in Kokap, Samigaluh and Girimulyo Puskesmas, Kulon Progo; they fulfilled inclusion criteria of uncomplicated malaria, were willing to participate in 28-day study by signing informed consent form. Subjects were randomly divided into two groups of treatment. Clinical and parasitological observation were done on D0, D1, D2, D3, D7, D14, D21, D28. WHO (2003) therapeutic response criteria was used to evaluate the therapeutic efficacy. The result of academic clinical and parasitological response (ACPR) was compared to treatment failure (early treatment failure/ETF and late treatment failure/LTF). Statistical analysis was done using Pearson  $\chi^2$ .

**Results:** Final results revealed that artemether-primaquine group showed ACPR and failed therapy of 30/32 (93.8%) and 2/32 (6.3%) respectively, while chloroquine-primaquine group 22/31 (71%) and 9/31 (92%) respectively. These results were statistically significant ( $p < 0.05$ ). The average rate of fever clearance time (FCT) and parasite clearance time (PCT) in artemether-primaquine group were  $24.63 \pm 8.65$  hours and  $32.61 \pm 13.1$  hours, respectively, while in chloroquine-primaquine group were  $42 \pm 8.65$  hours and  $32.61 \pm 18.9$  hours, respectively. Nausea and abdominal pain as side effects of both therapy occurred in 18.8% and diarrhea in 6.3% of subjects, they recovered with no treatment. In chloroquine-primaquine group nausea or vomiting were found in 22.6% of subjects; in addition abdominal pain, headache, blurred vision and itching in 12.9%, 32.3%, 6.5%, and 3.2% respectively.

**Conclusion:** Artemether-primaquine showed better therapeutic efficacy (92,8%) compared to chloroquine-primaquine (71%) on children with uncomplicated malaria.

**Key words:** artemether-primaquine - chloroquine-primaquine - uncomplicated malaria - therapeutic response - side effects

## ABSTRAK

Margareta Yuliani, Soeroyo Machfudz, Tonny Sadjimin - *Efikasi artemeter bersama primakuin versus klorokuin bersama primakuin pada malaria tanpa komplikasi: Penelitian pada anak di Puskesmas Kokap, Samigaluh, dan Girimulyo, Kabupaten Kulon Progo.*

**Latar Belakang:** Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang mempengaruhi mortalitas bayi, anak, dan ibu melahirkan. Klorokuin merupakan antimalaria standar atau obat lini pertama untuk terapi dan kemoprofilaksi malaria tanpa komplikasi di Indonesia. Peningkatan resistensi terhadap pengobatan standar mengakibatkan kesulitan dalam pencegahan malaria, terutama di daerah endemik. Untuk memecahkan masalah tersebut, suatu antimalaria baru yaitu artemeter kini banyak diteliti.

**Tujuan:** Mengetahui efikasi terapi artemeter bersama primakuin dibandingkan dengan klorokuin bersama primakuin pada anak dengan malaria tanpa komplikasi.

**Bahan dan Cara:** Enam puluh tiga anak diikutsertakan dalam penelitian ini melalui penemuan kasus aktif (ACD) dan penemuan kasus pasif (PCD) dari bulan April sampai Juli 2004 di Puskesmas Kokap, Samigaluh, dan Girimulyo, Kulon Progo; mereka memenuhi kriteria inklusi malaria tanpa komplikasi, bersedia mengikuti penelitian selama 28 hari dengan menandatangani lembar *informed consent*. Subjek dibagi secara random ke dalam dua kelompok terapi: artemeter bersama primakuin dan klorokuin bersama primakuin. Observasi klinis dan parasitologis dilakukan pada HO, H1, H2, H3, H7, H14, dan H21. Kriteria WHO (2003) untuk respons terapi digunakan untuk mengevaluasi efikasi terapi. Respons klinis akademis dan parasitologi (ACPR) dibandingkan dengan kegagalan terapi (kegagalan terapi awal/ETF dan kegagalan terapi tertunda/LTF). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan Pearson  $\chi^2$ .

**Hasil:** Kelompok terapi artemeter bersama primakuin menunjukkan ACPR 30/32 (93,8%) dan gagal terapi 2/32 (6,3%), sedangkan kelompok klorokuin bersama primakuin terturut-turut 22/31 (71%) dan 9/31 (29%). Hasil ini secara statistik berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ). Nilai rerata bebas panas (FCT) adalah 24,63 ± 8,65 jam dan waktu lenyap parasit (PCT) pada kelompok artemeter bersama primaquine 32,61 ± 13,1 jam, sedangkan pada kelompok klorokuin bersama primakuin nilai-nilai tersebut berturut-turut 42 ± 8,65 jam dan 32,61 ± 18,9 jam. Mual dan nyeri perut sebagai efek samping terapi terjadi pada kedua kelompok, yaitu 18,8% dan diare pada 6,3% dari subjek, efek samping tersebut menghilang tanpa terapi. Pada kelompok klorokuin bersama primakuin mual atau muntah terjadi pada 22,6% dari subjek; nyeri perut, nyeri kepala, penglihatan kabur, dan gatal pada subjek terjadi berturut-turut 12,9%, 32,3%, 6,5%, dan 3,2%.

**Simpulan:** Artemeter bersama primakuin menunjukkan efikasi terapi lebih baik (92,8%) dibanding klorokuin bersama primakuin (71%) pada anak dengan malaria tanpa komplikasi.

(B.I.Ked. Vol. 37, No.1: 13-19, 2005)

## PENGANTAR

Penyakit malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat mempengaruhi angka kematian bayi, anak balita, ibu hamil serta dapat menurunkan produktivitas kerja<sup>1</sup>. Salah satu kendala dalam penanggulangan malaria adalah masalah pengobatan, walaupun Badan Kesehatan Dunia/World Health Organization (WHO) maupun Departemen Kesehatan telah mempunyai pedoman penatalaksanaan kasus malaria<sup>2</sup>.

Obat antimalaria sudah sejak lama dikenal dan sudah banyak ditemukan tetapi sampai kini belum ada yang ideal. Obat antimalaria yang ideal adalah yang efektif terhadap semua jenis dan stadium parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, cara pemakaiannya mudah, harganya terjangkau

oleh semua lapisan penduduk dan efek samping ringan serta toksisitas rendah<sup>2</sup>.

Klorokuin merupakan obat pilihan untuk terapi maupun prevensi terhadap infeksi *P. falciparum* dan *P. vivax* yang sensitif klorokuin<sup>3</sup>. Di Indonesia klorokuin dan primakuin merupakan terapi lini pertama yang menjadi pilihan utama untuk terapi malaria sejak Repelita I tahun 1969<sup>1</sup>. Klorokuin bekerja cepat, dapat melenyapkan parasitemia dalam waktu 48 sampai 72 jam setelah pemberian dosis obat dengan cara pemberian standar<sup>3</sup>, dan efektif memberantas semua stadium parasit malaria, murah, dan memiliki efek samping yang ringan sehingga aman pemakaiannya bagi anak dan perempuan hamil<sup>4</sup>. Peningkatan resistensi, terutama pada *Plasmodium falciparum* terhadap obat-obat standar, serta adanya resistensi vektor malaria

terhadap insektisida merupakan penyulit pemberantasan malaria di daerah endemis<sup>2</sup>.

Penelitian obat malaria baru selalu dilakukan karena sampai dewasa ini belum ada obat antimalaria yang ideal terutama untuk kasus resisten yang sudah menyebar dan bertambah berat. Penelitian obat antimalaria baru umumnya bertujuan mempersiapkan obat antimalaria alternatif yang efektif untuk pengobatan malaria resisten *multidrug* dan malaria berat.

Pemilihan obat antimalaria di suatu daerah tergantung pada sensitivitas parasit terhadap obat antimalaria di lokasi terinfeksi tersebut<sup>5</sup>. Apabila resistensi sudah terbukti > 25 % harus dilakukan penggantian klorokuin dengan obat alternatif lain<sup>6</sup>. Untuk mengantisipasi masalah resistensi terhadap klorokuin, sejumlah obat antimalaria baru telah dan sedang diuji coba, antara lain: *meflokuin*, *halofantrin*, *artemisinin* (*qinghaosu*), *yinghaosu*, *pironaridine*, *piperakuin* dan *atovakoin*<sup>2,7</sup>. Berdasarkan kecepatan kerja, keamanan penggunaan serta struktur molekul yang baru maka *qinghaosu* yang merupakan obat tradisional Cina diramalkan cukup baik untuk terapi malaria di masa yang akan datang<sup>8</sup>. Terapi artemeter per-oral yang merupakan golongan *qinghaosu* diharapkan dapat memiliki efektivitas yang lebih baik bagi malaria falsiparum yang resisten terhadap klorokuin.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas terapi obat antimalaria artemeter bersama primakuin dibandingkan dengan klorokuin bersama primakuin pada anak penderita malaria tanpa komplikasi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi pengetahuan dan menjadi tambahan referensi tentang terapi penyakit malaria pada anak, khususnya yang resisten *multidrug*. Untuk kepentingan praktis, hasil ini dapat dipakai sebagai asupan bagi pengelola program pemberantasan penyakit malaria, khususnya di Kabupaten Kulon Progo sebagai terapi alternatif pada anak dengan malaria yang telah resisten terhadap obat antimalaria klorokuin.

## CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental lapangan (*field trial*), dengan menggunakan rancangan uji klinis acak. Variabel yang diamati dalam penelitian ini ada 2 kelompok, yaitu: (1)

Variabel terikat (*dependent*) adalah respon terapi/efikasi terapi yang dinilai melalui respon klinis dan parasitologis menurut kriteria WHO<sup>9</sup> dan efek samping obat. Dan (2) Variabel bebas (*independent*) adalah a) terapi artemeter bersama primakuin, b) terapi klorokuin bersama primakuin.

Populasi penelitian adalah penduduk di wilayah kerja Puskesmas Kokap, Samigaluh, dan Girimulyo, Kabupaten Kulon Progo, Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Subjek penelitian adalah semua penderita malaria vivaks dan malaria falsiparum yang ditemukan secara *active case detection* (ACD) dan *passive case detection* (PCD) di wilayah kerja Puskesmas Kokap, Samigaluh, dan Girimulyo, Kabupaten Kulon Progo pada bulan April sampai Juli 2004. Kriteria Inklusi adalah 1). Umur penderita antara 6 bulan – 14 tahun, 2). Tidak ada tanda-tanda malnutrisi berat, 3). Infeksi tunggal *P. falciparum* atau *P. vivax* dengan jumlah parasit aseksual 1.000 – 100.000/ml darah atau *P. vivax* dengan jumlah parasit 250 – 100.000/ml darah, 4). Pengukuran suhu ketiak =37,5°C, 5). Tidak ada penyakit lain yang menyebabkan demam: tonsilitis, otitis media, campak, abses, dan pneumonia yang ditandai dengan sesak nafas, 6). Tidak ada riwayat alergi obat, 7). Tidak ditemukan tanda malaria berat, 8). Bersedia mengikuti *follow up* sesuai dengan jadwal yang sudah ditentukan, 9). Orang tua menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi 1). Menderita malaria berat, 2). Ada riwayat alergi/hipersensitif terhadap klorokuin, primakuin, atau artemeter, 3). Ada tanda bahaya umum yang ditemukan.

Pemberian obat disesuaikan dengan nomor urut obat yang sudah dipilih secara random. Kemasan obat A dan B dibuat sama dalam bungkus kertas higroskopis. Peneliti, petugas laboratorium, juru malaria desa (JMD) maupun subjek penelitian tidak mengetahui isi obat A maupun B. Hanya petugas farmasi yang meracik obat (tidak terlibat langsung dalam penelitian) yang mencatat dan mengetahui isi obat tersebut. Penderita yang telah meminum obat kemudian dievaluasi oleh JMD/petugas Puskesmas dengan mengambil sediaan darah tetes tebal dan melakukan pengukuran suhu tubuh penderita dengan menggunakan termometer badan pada hari H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28 untuk melihat respon terhadap efikasi obat dinilai menurut protokol WHO<sup>9</sup>.

Hasil penelitian dianalisis secara deskriptif dalam bentuk narasi dan tabel. Data diolah dengan menggunakan bantuan program SPSS versi 9 for windows dan EPI Info 2000. Respon pengobatan dengan uji t (*Student's t test*) dan uji  $X^2$  (*Pearson Chi-Square*) one tail. Untuk data kontinu dengan distribusi tidak normal dilakukan koreksi dengan uji non parametrik *Mann-Whitney Rank*

kelompok A adalah 30 pasien (93,8%) dan pada kelompok B adalah 22 pasien (71%), sedangkan yang mengalami kegagalan pengobatan dini (KPD/ETF) maupun kasep (KPK/LTF) pada kelompok A sebanyak 2 pasien (6,3%) dan kelompok B sebanyak 9 pasien (29%). Uji beda proporsi respon pengobatan antara terapi artemeter bersama primakuin dibanding terapi klorokuin bersama

TABEL 1. Karakteristik dasar 63 penderita malaria tanpa komplikasi yang memenuhi kriteria

Karakteristik	Kelompok A (n=32) Rerata ± SD	Kelompok B (n=32) Rerata ± SD	p
Jenis kelamin			
▪ Laki-laki	16 (50%)	16 (50%)	0,89
▪ Wanita	16 (50%)	15 (50%)	
Umur (tahun)	7,58 ± 4,34	7,41 ± 4,29	0,87*
Berat badan	21,45 ± 10,94	20,32 ± 9,03	0,66*
Suhu saat Ho (°C)	38,21 ± 0,76	38,16 ± 0,52	0,77
Angka parasit Ho	2656,25 ± 1466,90	2494,19 ± 1000,51	0,61*
Kadar Hb (g %)	10,74 ± 0,81	10,92 ± 1,01	0,77

Kelompok A : terapi Artemeter + Primakuin  
 Kelompok B : terapi Klorokuin + Primakuin  
 Ho : hari pertama minum obat  
 Hb : Hemoglobin  
 SB : simpang baku  
 IK : interval kepercayaan

TABEL 2. Respon klinis dan laboratoris terhadap terapi

Respon Terapi	Kelompok A (n=32)	Kelompok B (n=31)	p
ACR / ACPR	30 (93,8%)	22 (71%)	0,017
ETF / LTF	2 (6,3%)	9 (29%)	

ACR / ACPR : Adequat clinical respon/adequat clinical and parasitology response  
 ETF : Early treatment failure  
 LTF : Late treatment failure

*Sum W Test*. Interval kepercayaan yang digunakan adalah 95%.

## HASIL PENELITIAN

Karakteristik dasar 63 pasien subjek penelitian dapat didistribusikan seperti tercantum dalam TABEL 1.

Pada evaluasi selama 28 hari didapat respon terapi yang berbeda pada 32 pasien dari kelompok A dan 31 pasien dari kelompok B. Respon klinis dan parasitologis memadai (RKPM/ACPR) pada

primakuin secara statistik bermakna ( $p = 0,017$ ). Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa pengobatan dengan menggunakan artemeter bersama primakuin memberi respon yang lebih baik dibanding pengobatan dengan menggunakan klorokuin bersama primakuin.

Uji beda proporsi respon penurunan demam terhadap terapi artemeter bersama primakuin dibanding terapi klorokuin bersama primakuin secara statistik bermakna ( $p = 0,001$ ). Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa terapi artemeter bersama primakuin menghasilkan respon penurunan demam

TABEL 3. Respon penurunan demam terhadap terapi

	Kelompok A (n=32) Rerata ± SD	Kelompok B (n=31) Rerata ± SD	IK 95%	p
Penurunan suhu (dalam jam)	24,63 ± 8,65	42,35 ± 18,19	-24,87 ~ -10,59	0,001

Kelompok A : terapi Artemeter + Primakuin  
 Kelompok B : terapi Klorokuin + Primakuin  
 Dengan uji non parametrik *Mann-Whitney Rank Sum W Test* untuk penurunan suhu didapatkan nilai  $z = -4,30$  dan nilai  $p = 0,001$ .  
 IK : Interval kepercayaan  
 SB : Simpang baku

yang lebih cepat dibanding pengobatan dengan klorokuin bersama primakuin, yaitu berturut-turut 24,63 ± 8,65 jam dan 42,35 ± 18,19 jam.

Uji beda proporsi respon penurunan waktu bebas parasit terhadap terapi artemeter bersama

dibanding terapi klorokuin bersama primakuin, yaitu berturut-turut 32,91 ± 13,15 jam dan 68,48 ± 6,69 jam.

Uji beda proporsi respon penurunan angka bebas parasit terhadap terapi artemeter bersama

TABEL 4. Respon penurunan waktu bebas parasit

	Kelompok A (n=32) Rerata ± SD	Kelompok B (n=31) Rerata ± SD	IK 95%	p
Waktu bebas parasit (dalam jam)	32,91 ± 13,15	68,48 ± 6,69	-40,86 ~ -30,30	0,001

Kelompok A : terapi Artemeter + Primakuin  
 Kelompok B : terapi Klorokuin + Primakuin  
 Dengan uji non parametrik *Mann-Whitney Rank Sum W Test* untuk waktu bebas parasit didapatkan nilai  $z = -6,589$  dan nilai  $p = 0,001$ .  
 IK : Interval kepercayaan  
 SB : Simpang baku

primakuin dibanding terapi klorokuin bersama primakuin secara statistik bermakna ( $p = 0,001$ ). Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa terapi artemeter bersama primakuin menghasilkan respon penurunan waktu bebas parasit yang lebih cepat

primakuin dibanding terapi klorokuin bersama primakuin secara statistik bermakna ( $p = 0,001$ ) pada H1 dan H2. Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa terapi artemeter bersama primakuin menghasilkan respon penurunan angka bebas parasit

TABEL 5. Respon penurunan angka bebas parasit

Hari Observasi	Kelompok A 32 pasien Rerata ± SD	Kelompok A 31 pasien Rerata ± SD	IK 95%	p
H0	2656,25 ± 1466,90	2494,19 ± 1000,51	-193,73 ~ 1160,43	0,16
H1	166,00 ± 214,43	738,58 ± 482,81	-759,78 ~ (-85,38)	0,001
H2	0	134,58 ± 125,62	-178,97 ~ -90,19	0,001
H3	0	0	0	-
H7	0	0	0	-
H14	0	0	0	-
H21	0	15,48 ± 86,21	-45,95 ~ 14,98	0,31
H28	15,63 ± 75,13	75,61 ± 220,33	-142,39 ~ 22,42	0,15

Kelompok A : terapi Artemeter + Primakuin  
 Kelompok B : terapi Klorokuin + Primakuin  
 Dengan uji non parametrik *Mann-Whitney Rank Sum W Test* untuk H0 didapatkan nilai  $z = -1,11$  dan  $p = 0,26$ ; Untuk H1 didapatkan nilai  $z = -4,98$  dan  $p = 0,001$ ; untuk H2 didapatkan nilai  $z = -6,77$  dan  $p = 0,001$ ; untuk H21 didapatkan nilai  $z = -1,02$  dan  $p = 0,31$ ; dan untuk H28 didapatkan nilai  $z = -1,31$  dan  $p = 0,19$ .

yang lebih baik dibanding terapi klorokuin bersama primakuin. Rerata respon penurunan angka parasit H1 pada kelompok A adalah  $166,00 \pm 214,43/i$  darah dan pada kelompok B  $738,58 \pm 482,81/i$  darah. Mengingat distribusi angka parasit memiliki simpang baku yang cukup besar maka dilakukan uji non parametrik *Mann - Whitney Rank Sum W Test* dan didapatkan hasil  $z = -4,98$  dan  $p = 0,001$  di mana hasilnya secara statistik bermakna. Densitas/angka parasit H2 pada kelompok A sudah tidak dapat terdeteksi lagi di bawah mikroskop (negatif), sedangkan pada kelompok B masih ada/terdeteksi yaitu  $134,58 \pm 125,62/i$  darah, dengan *t-test* didapatkan  $p = 0,001$ . Hasilnya secara statistik bermakna. Pada H21 dan H28 beberapa pasien ada yang mengalami *rekrudensi*/kegagalan pengobatan kasep (KPK/LTF), parasit muncul kembali dalam darah. Densitas parasit H21 pada kelompok A masih negatif dan pada kelompok B  $15,48 \pm 86,21/i$  darah, dengan *t-test* di dapatkan  $p = 0,31$ . Hasilnya secara statistik tidak bermakna. Pada H28, rerata respon penurunan angka parasit pada kelompok A adalah  $15,63 \pm 75,13/i$  darah dan pada kelompok B adalah  $75,61 \pm 220,33/i$  darah, dengan *t-test* di dapatkan  $p = 0,15$ . Hasilnya secara statistik tidak bermakna.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini penilaian respon pengobatan mengacu pada protokol WHO<sup>9</sup>; yaitu berdasarkan penilaian klinis dan parasitologis sampai dengan hari ke-28. Tampak pada pengobatan dengan terapi artemeter dan primakuin sampai dengan H28 ada 2 penderita (6,3%) yang mengalami kegagalan pengobatan kasep (KPK/LTF). Hasil tersebut hampir sama dengan penelitian Tjitra<sup>10</sup> yang melaporkan tingkat kesembuhan artemeter pada hari ke-7, 14, 21 adalah 100%, dan pada hari ke-28 adalah 90,3% pada penderita malaria tanpa komplikasi. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Bhatracharya<sup>11</sup> yang melaporkan angka rekrudensi artemeter hanya sebesar 4,55% pada penderita malaria sedang dan berat. Dapat disimpulkan bahwa artemeter merupakan obat yang efektif sebagai obat antimalaria.

Mekanisme spesifik kerja artemeter adalah proses oksidatif dan kerja peroksidase yang menyebabkan desintegrasi struktur membran subselular yang mematikan parasit sehingga *mutant* susah

terbentuk. Selain itu waktu paruh yang pendek menyebabkan paparan senyawa yang lama dengan kadar rendah pada parasit tidak pernah terjadi sehingga terhindari terbentuknya *mutant* yang resisten.

Pada kelompok klorokuin bersama primakuin, 9 penderita (29%) yang mengalami kegagalan pengobatan terdiri dari 3 penderita (9,7%) mengalami kegagalan pengobatan dini (KPK/ETF) dan 6 penderita (19,4%) mengalami kegagalan pengobatan kasep (KPK/LTF). Hasil tersebut hampir sama dengan hasil penelitian resistensi obat anti-malaria di Kecamatan Pituruh (Kabupaten Purworejo) dan Kecamatan Salaman (Kabupaten Magelang), yang merupakan daerah endemis malaria yang wilayahnya secara geografis berbatasan dengan Kabupaten Kulon Progo. Hasil penelitian tersebut melaporkan angka resistensi klorokuin pada malaria falsiparum sebesar 30% di Kecamatan Pituruh dan 31,4% di Kecamatan Salaman<sup>12</sup>. Prevalensi kegagalan pengobatan lebih dari 25% sudah merupakan indikasi digantinya jenis obat lini pertama dengan obat alternatif<sup>9</sup>.

Artemeter adalah obat antimalaria yang menjanjikan bagi malaria yang resisten terhadap banyak obat. Penelitian serupa di Irian Jaya menggunakan artemeter oral pada orang dewasa dengan dosis 3,2 mg/kgBB/hari pada hari pertama kemudian dilanjutkan 1,6 mg/kgBB/hari pada hari berikutnya, sehingga dosis total 480 mg untuk 5 hari, memberi kesembuhan 90,3%, dengan waktu bebas panas dan waktu bebas parasit  $8 \pm 10$  jam dan  $29 \pm 9$  jam. Obat ini telah terbukti dalam hal kecepatan aksi dan keamanannya, khususnya pada penderita malaria berat dan malaria yang resisten *multidrug*.

Hasil penelitian White pada anak-anak penderita malaria sedang dan berat di Gambia, menghasilkan waktu bebas parasit 1 hari lebih singkat daripada yang diberi klorokuin (36,7 jam vs 48,4 jam)<sup>13</sup>. Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya yang memperlihatkan keunggulan artemeter dibanding klorokuin pada penderita malaria tanpa komplikasi. Artemeter diberikan per-oral dengan dosis 4 mg/kgBB/hari dilanjutkan 2 mg/kgBB/hari sampai hari kelima. Tingkat pemulihan/derajat sensitivitas/RKPaM/ACPR artemeter 93,8% bersama klorokuin 71%

dengan waktu bebas demam (*FCT: fever clearance time*) dan waktu bebas parasit (*PCT: Parasite Clearance Time*) pada kelompok terapi artemeter bersama primakuin (24,63 dan 32,91 jam) dan kelompok terapi klorokuin bersama primakuin (42,35 dan 68,48 jam). Terlihat bahwa *FCT* dan *PCT* pada kelompok terapi artemeter dan primakuin hasilnya lebih singkat dibandingkan hasil penelitian Karbwang *et.al.*<sup>4</sup> yaitu 30 dan 34 jam, tetapi lebih lama dibandingkan hasil penelitian Tjitra *et.al.* yaitu 8 dan 29 jam<sup>15</sup>. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa artemeter lebih baik dibanding klorokuin sebagaimana terbukti dengan penurunan demam dan penurunan waktu bebas parasit.

Efek samping yang timbul pada pemberian artemeter adalah mual (18,8%), nyeri perut (18,8%), serta diare (6,3%), gejala ini menghilang dalam waktu 1 hingga 5 hari. Penelitian Tjitra *et.al.*<sup>15</sup> di Irian Jaya melaporkan hanya nyeri perut (7,9%) dan diare (5,3%) sebagai efek samping. Penelitian Karbwang *et al* melaporkan adanya bradikardia (29%) di samping keluhan di atas, dan menghilang tanpa terapi setelah 2 hingga 7 hari<sup>14</sup>.

## SIMPULAN DAN SARAN

Obat antimalaria artemeter bersama primakuin mempunyai efikasi terapi yang lebih baik (93,8%) dibanding klorokuin bersama primakuin (71%) pada anak-anak penderita malaria tanpa komplikasi. Perbedaan efikasi terapi antara kedua kelompok terapi tersebut secara statistik bermakna.

Walaupun begitu perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai obat antimalaria yang lain sebagai obat alternatif untuk mengobati malaria yang resisten *multidrug*. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lanjutan penyakit malaria anak di lapangan.

## KEPUSTAKAAN

1. Dep Kes RI, Dir Jen PPM & PLP. Draf penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia, Jakarta: Dep. Kes RI, 2002.
2. Tjitra E. 1994. Obat-obat baru antimalaria, CDK, 94:16-22.
3. Strickland GT. Infection of the blood and reticulo-endothelial system. In: Strickland GT, editor. Hunter's Tropical Medicine, seventh edition. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 586-615.
4. Achmad M F, Sutanto I. Peran gen *pfmdr-1* pada mekanisme resistensi *plasmodium falciparum* terhadap klorokuin, MKI, 2003; 53 (2): 69-75.
5. White N J. The treatment of malaria, N Engl J Med, 1996; 335 (11): 800-806.
6. Sukorban S, Pribadi W. Resistensi *plasmodium falciparum* terhadap obat-obat malaria, MKI, 1992; 42 (3): 155-61.
7. Tjitra E. Manifestasi klinis dan pengobatan malaria, CDK, 1994; 94: 5-12.
8. Gilles HM. Penatalaksanaan malaria berat dan berkomplikasi, hipokrates, Jakarta, 1997: 49-51.
9. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalaria drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, Geneva, 2003.
10. Tjitra E. Comparative study of artemeter and quinine treatment in severe and complicated falciparum malaria at Balikpapan General Hospital, Med J Indones, 1996; 5(1): 33-41.
11. Bhattacharya PC, Pai-hungi AJ, Patel K. Artemeter in moderate to severe malaria: A multicenter trial in India, Shoutheast Asian J Trop Public Health, 1997; 28(4): 736-40.
12. Darodjah S. Uji efikasi klorokuin pada pengobatan malaria falsiparum dan faktor-faktor yang mempengaruhi kegagalan pengobatan, [Tesis] Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 2002.
13. White NJ, Weller D, Crawley J, Nosten F, Chapman D, Brewster D, *et al.* Comparison of artemeter and chloroquine for severe malaria in Gambian Children, Lancet, 1992; 339: 317-21.
14. Karbwang J, Na-Bangchang K, Thanavibul A, Bunnag D, Chongsuphajsiddhi T, Harinastta T. Comparison of oral artemeter and mefloquin in acute uncomplicated falciparum malaria, Lancet, 1992; 340: 245-48.
15. Tjitra E, Pribadi W, Rahardjo K. Treatment of uncomplicated in vitro chloroquine resistant falciparum malaria with artemeter in Irian Jaya. Med J Indones, 1996; 5(1): 33-49.