

# RESISTENSI *PLASMODIUM FALCIPARUM* TERHADAP ARTEMISININ

Ronald Tambunan

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

e-mail: docrocixking@gmail.com

## ABSTRAK

Malaria masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Pada tahun 2013, WHO memperkirakan terjadi 198.000.000 kasus malaria di seluruh dunia dan diperkirakan 584.000 di antaranya meninggal dunia. Selain dari keberadaan vektor, salah satu faktor pemberat dalam upaya mengatasi endemisitas penyakit menular ini adalah kemampuan dari *Plasmodium* dalam bertahan dari efek obat antimalaria, yang dikenal dengan kemampuan resistensi. Oleh karena itu, Dondorp, dkk. (2008) melakukan penelitian yang bertujuan mendeteksi dan mengidentifikasi adanya fenomena resistensi terhadap terapi tunggal artemisinin dan membuktikan keefektifan model ACT sebagai model terapi malaria yang terbaik. Penelitian tersebut dilakukan di Kamboja dengan alasan negara tersebut adalah bagian dari daerah perlintasan sungai Mekong, yang menjadi wilayah endemis malaria di Asia Tenggara. Metodologi yang digunakan oleh Dondorp, dkk adalah desain RCT, mengambil total 80 subyek penelitian yang didiagnosis menderita malaria falciparum yang tinggal di 2 wilayah, 40 subyek di Pailin dan 40 subjek di Wang Pha. Masing - masing kelompok dibagi menjadi 4 kelompok kecil. Model terapi yang diberikan adalah artesunate tunggal 2mg/kg berat badan/hari selama 7 hari dan artesunate 4 mg/kg berat badan/hari selama 3 hari dilanjutkan dengan mefloquine 15 mg/kg berat badan pada hari ke-3 serta 10 mg/kg berat badan/hari pada hari ke-4 - 7. Analisis data menggunakan uji student's t, chi-square, dan Mann-Whitney. Fenomena resistensi dilihat dari waktu bersihan parasit yang didapatkan dengan estimasi Kaplan-Meier dan Wilcoxon-Breslow-Gehan. Kelompok subyek yang mendapat terapi tunggal artemisinin mempunyai waktu bersihan parasit yang lebih lama dibandingkan dengan kelompok subyek yang mendapat ACT (nilai median 84 jam; 48 jam;  $P < 0,001$ ). Model ACT juga masih terbukti efektif dibandingkan dengan model terapi tunggal artemisinin dilihat dari laju rekrudesensi di kedua kelompok yang lebih rendah (5%; 30% dan 5%; 10%;  $P < 0,001$ ). Fenomena resistensi artemisinin sudah mulai muncul di Asia Tenggara. Hal ini perlu diwaspadai oleh pemerintah Indonesia mengingat wilayah geografis dan keberadaan vektor penyakit. Model ACT masih merupakan model terapi terbaik dalam mengobati malaria.

**Kata Kunci:** Malaria, Resistensi, *Plasmodium falciparum*, Artemisinin

## 1. PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi salah satu penyakit menular yang berbahaya. Pada tahun 2013, diperkirakan terdapat 198.000.000 kasus dimana 584.000 di antaranya meninggal dunia.<sup>1</sup> Penyakit ini disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*, dengan lima spesies yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, yaitu: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*.<sup>2</sup> Di antara kelima spesies

ini, *P. falciparum* adalah yang paling berbahaya dikarenakan pada umumnya kasus – kasus malaria berat, disebabkan oleh spesies tersebut.<sup>1</sup>

Salah satu faktor pemberat dalam upaya mengatasi endemisitas malaria adalah kemampuan dari parasit tersebut untuk bertahan dari efek obat anti malaria yang dimaksudkan untuk dapat membunuh *Plasmodium* dan mencegahnya untuk bermultiplikasi. Kemampuan ini dikenal sebagai “resistensi”, yang oleh *World Health Organization* (WHO)

pada tahun 1963 menggolongkannya berdasarkan sifat yaitu dapat bersifat relatif (dapat dibunuh dengan penambahan dosis yang dapat ditoleransi) dan bersifat komplisit (mampu bertahan dengan penambahan dosis yang dapat ditoleransi).<sup>3</sup>

WHO sejak tahun 2006 merekomendasikan model terapi malaria yang didasarkan pada penggunaan kombinasi obat yang berbeda mekanisme (*Artemisinin-based Combination Therapies/ACT*) untuk mencapai apa yang disebut sebagai sembuh sempurna tanpa komplikasi.<sup>4</sup> Akan tetapi, pemberian terapi dengan dosis yang tidak adekuat, ketidakpatuhan pasien dalam menjalani terapi, kualitas obat yang kurang baik, interaksi obat, absorpsi obat yang kurang sempurna, dan penegakkan diagnosis yang kurang sempurna, menjadi faktor – faktor yang berkontribusi terhadap kegagalan terapi malaria, yang kemudian mengarah kepada resistensi parasit dengan cara melakukan mutasi gen.<sup>5</sup>

Oleh karena kemampuan *P. falciparum* yang cepat melakukan resistensi terhadap antimalaria, maka pada tahun 2008, Dondorp, dkk. melakukan penelitian yang berkaitan dengan resistensi *P. falciparum* terhadap terapi tunggal artemisinin dan keefektifan ACT di wilayah Asia Tenggara, terutama yang terletak di sekitar sungai Mekong, seperti Kamboja, Thailand, dan Myanmar.<sup>6, 17</sup> Hal ini tentunya menjadi kewaspadaan terutama di Indonesia, oleh karena letak geografis Indonesia yang termasuk Asia Tenggara dan berdekatan dengan wilayah - wilayah tersebut, serta beberapa wilayah di negara ini seperti Nusa Tenggara Timur (NTT), Maluku, dan Papua, masih menjadi endemis dari penyakit ini, serta risiko penyebarannya ke propinsi lain oleh karena sebaran geografis dari nyamuk *Anopheles* betina yang menjadi vektor dari penyakit ini.<sup>7</sup>

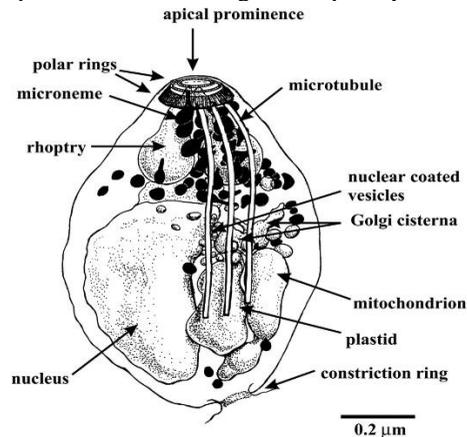
## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### Penyebab

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit protozoa dengan genus *Plasmodium*, famili Plasmodiidae, filum Apicomplexa.<sup>3</sup> Parasit ini mempunyai lima jenis spesies yang dapat menyebabkan penyakit yang

dikenal sebagai malaria, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*.<sup>2</sup> Di antara lima spesies ini, *P. falciparum* adalah yang paling berbahaya oleh karena kasus – kasus berat malaria umumnya disebabkan oleh spesies ini.<sup>1</sup> Prevalensi dari *P. falciparum* berada di seluruh dunia terutama di daerah tropis dan subtropis. Garnham (1966), menjuluki parasit ini sebagai “pembunuh manusia terhebat dan tidak tertandingi di hampir seluruh benua Afrika dan daerah tropis lainnya”.<sup>3</sup>

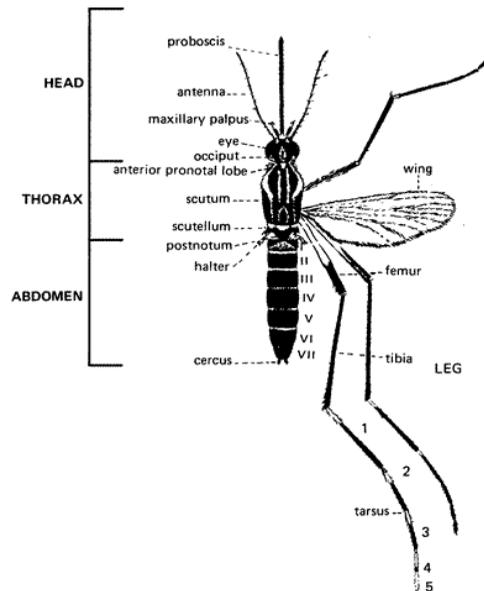
Dari sisi biokimia dan cara metabolisme, *P. falciparum* digolongkan sebagai parasit intraselular yang bersifat obligat. Penelitian yang dilakukan oleh Rudzinska, dkk. (1960, 1965), menyimpulkan bahwa parasit ini memakan sitoplasma dari *host* dengan cara *pinocytosis*.<sup>3</sup>



Gambar 1. Potongan longitudinal merozoit *P. falciparum* dalam perbesaran mikroskop elektron (Sumber: Bannister, Taylor, dan Muller, 1977)

### Vektor Penyakit

Penyebaran dari *P. falciparum* dan *Plasmodium* lainnya, dapat terjadi oleh karena bantuan vektor yang oleh Ross (1923), diidentifikasi adalah nyamuk betina dewasa dari genus *Anopheles*.<sup>7</sup> Selain sebagai vektor penyakit, nyamuk ini juga berperan sebagai *host* definitif, di mana parasit melakukan perkembangan secara seksual.<sup>3</sup>

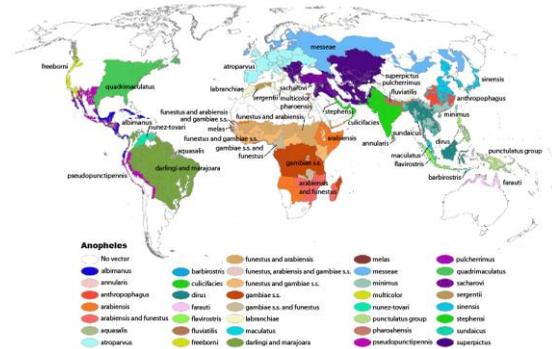


Gambar 2. Struktur anatomi dari nyamuk *Anopheles* betina dewasa (Sumber: CDC, 2012)

### Sebaran Geografis

Nyamuk *Anopheles* dapat ditemukan di seluruh dunia kecuali di wilayah Antartika. Nyamuk ini tidak hanya dapat ditemui di wilayah endemik malaria, tetapi juga di wilayah dimana malaria telah berhasil dieradikasi. Oleh karena itu, daerah – daerah yang termasuk di dalam sebaran geografis nyamuk *Anopheles*, akan terus menerus berada di dalam risiko terjadinya fenomena kemunculan kembali (*reemerging*) dari penyakit malaria.<sup>10</sup>

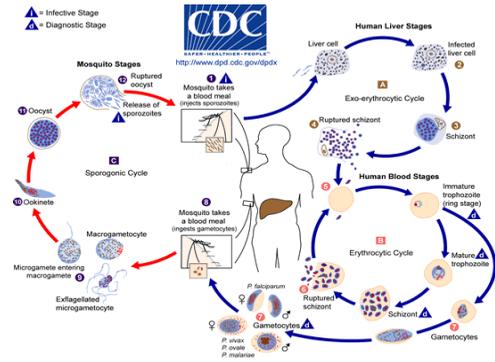
Di Indonesia, malaria ditemukan tersebar di seluruh kepulauan, dengan prevalensi tertinggi di wilayah timur, seperti Nusa Tenggara Barat (NTB), NTT, Sulawesi, Kalimantan, dan Papua. Sedangkan di wilayah barat ditemukan juga di Sumatera oleh karena letak geografisnya yang berdekatan dengan semenanjung Malaysia yang terhubung dengan daratan endemik malaria seperti Kamboja, Myanmar, dan Thailand.<sup>7</sup>



Gambar 3. Sebaran geografis nyamuk *Anopheles* di seluruh dunia (Sumber: Kiszewski, 2004)

### Daur Hidup *Plasmodium*

Daur hidup kelima spesies *Plasmodium* umumnya sama. Proses ini terdiri dari fase seksual eksogen (sporogoni) dalam badan nyamuk *Anopheles* dewasa betina dan fase aseksual (skizogoni) dalam badan manusia. Fase aseksual dimulai saat sporozoit masuk ke dalam badan manusia melalui tusukan probosis. Fase ini mempunyai dua daur yaitu: daur di dalam hepatosit (skizogoni eksoeritrositer) dimana sporozoit dapat melakukan “tidur sementara” (hipnozoid *dormant*) atau langsung melakukan pertumbuhan menjadi skizon. Pada saat skizon telah terbentuk, maka hepatosit akan ruptur dan skizon akan terlepas ke dalam peredaran darah untuk melakukan daur di dalam eritrosit (skizogoni eritrositer), dimana skizon akan menginvasi eritrosit untuk membentuk trofozoit imatur, yang selanjutnya membentuk trofozoit matur untuk kemudian membelah diri menjadi skizon yang bila telah selesai akan menyebabkan ruptur pada dinding eritrosit untuk kemudian menginvasi eritrosit berikutnya. Trofozoit imatur juga dapat membentuk gametosit yang bila terhisap oleh nyamuk *Anopheles* dewasa betina dapat melanjutkan daur hidup seksual di dalam badan nyamuk.<sup>11</sup>



Gambar 4. Daur hidup *Plasmodium* (Sumber: CDC, 2012)

### Diagnosis Malaria

WHO merekomendasikan bahwa pasien – pasien yang dicurigai terjangkit malaria yang disebabkan kelima spesies termasuk *P. falciparum*, untuk menjalani pemeriksaan parasitologi atau uji diagnostik cepat (*Rapid Diagnostic Test/RDT*). Fokus dari prinsip diagnostik ini adalah untuk mengidentifikasi pasien – pasien yang benar – benar mengidap malaria, guna didapatkan indikasi rasional dari obat malaria mana yang akan digunakan. Hal ini disebabkan malaria tidak memiliki tanda dan gejala yang spesifik, maka diagnosis klinis malaria ditegakkan berdasarkan adanya keluhan kenaikan suhu  $\geq 37,5$  °C dan riwayat tinggal menetap di atau berkunjung ke daerah endemik malaria.

Prinsip dari pemeriksaan mikroskopik adalah dengan membuat sediaan apus darah tipis (*thin blood films*) guna mendeteksi dan mengidentifikasi spesies dan tingkat perkembangan *Plasmodium* dan sediaan apus darah tebal (*thick blood films*) guna mendeteksi keberadaan *Plasmodium* di dalam darah. Sedangkan RDT menggunakan prinsip kerja mendeteksi enzim atau antigen *Plasmodium*. Kedua modalitas diagnostik ini menggunakan spesimen yang sama yaitu darah pasien yang dicurigai mengidap malaria.<sup>12</sup>

### Terapi Malaria *falciparum*

Tujuan dari terapi Malaria secara klinis adalah untuk menyembuhkan malaria tanpa

komplikasi. WHO mendefinisikan “sembuh” yaitu mengeliminasi parasit dari tubuh pasien. Selain itu, terapi malaria juga bertujuan untuk mencegah penularan lebih lanjut kepada orang lain dan untuk mencegah timbul kembalinya kasus malaria, serta untuk mencegah timbulnya resistensi *Plasmodium* terhadap obat – obat anti malaria yang diberikan.

Sejak tahun 2006, WHO merekomendasikan penggunaan metode ACT untuk mengobati Malaria *falciparum*. ACT adalah kombinasi terapi obat artemisinin dan turunannya yang mempunyai kerja cepat dan obat anti malaria yang mempunyai kerja lambat. Komponen artemisinin bekerja dengan cara mengeliminasi dengan cepat parasit dari dalam darah baik bentuk aseksual maupun bentuk seksual dari *P. falciparum*. Komponen obat anti malaria kerja lambat berfungsi untuk membersihkan sisa – sisa parasit dan memberikan perlindungan terhadap kemungkinan munculnya resistensi terhadap artemisinin. Lima model ACT yang direkomendasikan adalah: artemether + lumefantrine; artesunate + amodiaquine; artesunate + mefloquine; artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine (SP); dihydroartemisinin + piperazine.<sup>5, 12</sup>

### Artemisinin

Artemisinin adalah obat yang diekstraksi dari tumbuhan *Artemisia annua*. Obat ini mempunyai struktur kimia yang terdiri dari cincin lakton yang dihubungkan dengan jembatan - jembatan peroksida.<sup>13, 14</sup>

Farmakokinetik artemisinin masih belum jelas, tetapi para ahli sepakat bahwa obat ini bekerja dengan cara menghambat gen *PfATP6* yang berperan dalam transportasi ion Kalsium ( $Ca^{2+}$ ) pada membran *P. falciparum*. Obat ini bekerja lebih cepat (*rapid action*) bila dibandingkan dengan obat anti malaria lainnya, serta mampu membunuh baik bentuk seksual maupun aseksual *P. falciparum*.<sup>13</sup>

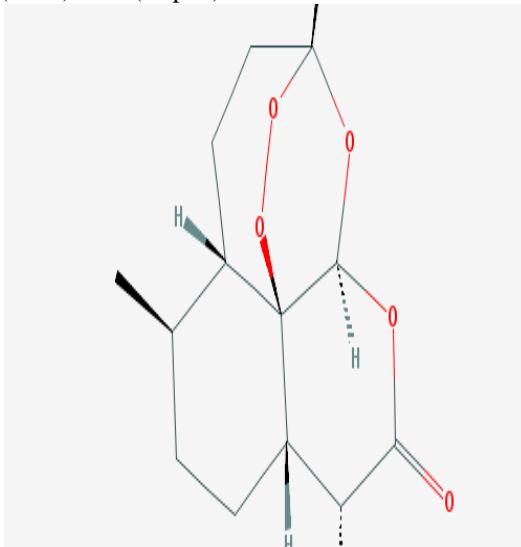
Dikarenakan bioavailabilitas dari artemisinin yang kurang bagus, maka dikembangkanlah derivatif semisintetik artemisinin seperti: artesunate, artemether, dan dihydroartemisinin. Walaupun begitu, produk turunan dari artemisinin ini waktu kerja yang

pendek (*short acting*), sehingga obat - obat ini harus dikombinasikan dengan obat anti malaria yang mempunyai waktu kerja yang panjang (*long acting*) untuk menambah efektifitas terapi, yaitu: amodiaquine, mefloquine, sulfadoxine-pyrimethamine, piperquine, dan lumefantrine. Penggunaan dengan cara kombinasi seperti ini yang oleh WHO dinamakan sebagai *artemisinin-based combination therapies*.<sup>13</sup>

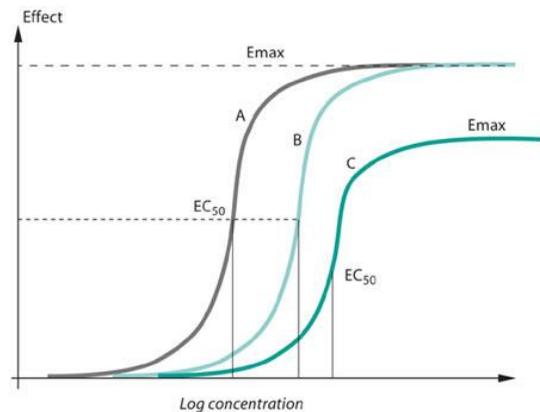
### Resistensi *Plasmodium* terhadap obat anti malaria

Resistensi adalah kemampuan parasit untuk bertahan dan/atau bermultiplikasi walaupun sudah terpapar dan mengabsorpsi obat anti malaria dalam dosis adekuat atau lebih tinggi. Resistensi ini dapat terjadi oleh karena adanya perubahan genetik (mutasi atau amplifikasi) yang mengakibatkan peningkatan ketahanan parasit terhadap obat anti malaria. Pemicu dari terjadinya resistensi ini adalah penggunaan obat anti malaria yang tidak sesuai petunjuk, yang kemudian memberikan kesempatan bagi *Plasmodium* untuk berevolusi.<sup>12</sup>

Dari segi farmakologis, fenomena resistensi *Plasmodium* terhadap obat anti malaria tergambar di dalam grafik hubungan konsentrasi (dosis)-efek (respon) di bawah ini.



Gambar 5. Struktur kimia artemisinin (Sumber: NCBI, 2018)

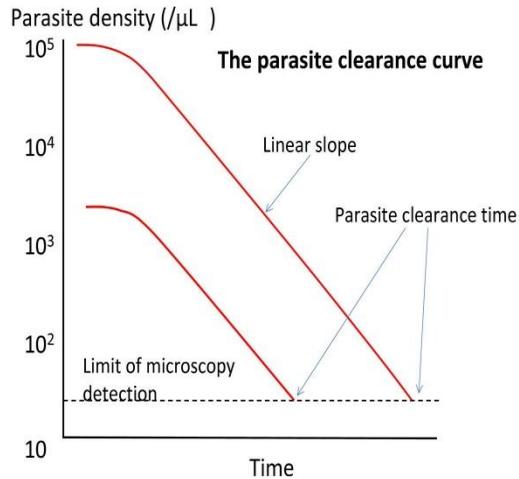


Gambar 6. Hubungan Konsentrasi dan Efek (Sumber: WHO, 2015)

Dari gambar di atas terlihat bahwa idealnya, hubungan antara konsentrasi dan efek yang diinginkan adalah seperti yang digambarkan pada kurva A, dimana dengan pemberian dosis minimal yang direkomendasikan (*minimal margin safety*) tercapai 50% efek yang diinginkan ( $EC_{50}$ ) sampai dengan tercapainya efek yang diinginkan ( $E_{max}$ ), obat masih mempunyai potensi yang tinggi. Fenomena resistensi mulai terlihat pada saat terjadi pergeseran ke kanan (*shift to the right*) secara paralel dari kurva A ke B, dimana  $E_{max}$  masih tercapai setelah konsentrasi (dosis) obat anti malaria ditambah sampai ke titik maksimal batas aman (*maximum margin safety*) obat, potensi obat berkurang menjadi sedang. Fenomena resistensi lanjut terlihat pada kurva C, dimana batas aman obat sudah terlewat dimana  $EC_{50}$  tercapai bila dosis mematikan (*lethal dose*) digunakan, sehingga  $E_{max}$  tidak tercapai, potensi obat menjadi rendah.<sup>12</sup>

Untuk mengetahui adanya resistensi parasit terhadap efikasi obat antimalaria, para ahli sepakat untuk menggunakan metode pengukuran waktu bersihan parasit (*parasite clearance time*), yaitu waktu yang dibutuhkan obat antimalaria dalam membersihkan parasit dari dalam darah. Hasil dari pengukuran tersebut disajikan dalam bentuk kurva bersihan parasit (*parasite clearance curve*), dimana kurva yang dibentuk berdasarkan sumbu X yaitu waktu dan sumbu Y

yaitu kepadatan parasit di dalam darah (*parasite density*).<sup>15</sup>



Gambar 7. Kurva bersihan parasit (Sumber: White, 2011)

Kelemahan dari metode ini adalah kekurangtepatan hasil, oleh karena tergantung dari hasil penghitungan parasitemia pasien sebelum mendapatkan terapi. Faktor - faktor lain yang mempengaruhi hasil kurva: 1. Frekuensi pengambilan sampel, idealnya 4 kali sehari (minimal 2 kali), tapi pada umumnya kurang dari jumlah tersebut. 2. Penghitungan parasitemia, rentang dari kepadatan parasit di dalam darah sangat lebar yaitu 100 - 1.000.000 eritrosit yang mengandung parasit/ $\mu\text{L}$  darah. Malaria *falciparum* memiliki siklus aseksual selama 48 jam dan deteksi dan identifikasi eritrosit yang mengandung parasit kira - kira hanya selama  $\frac{1}{3}$  siklus. Di sisa waktu siklus, parasit bersembunyi di pembuluh kapiler dan venula. Oleh karena itu, penghitungan parasitemia cenderung memberi perkiraan yang lebih rendah dari sesungguhnya (*underestimate*). 3. Proses skizogoni. Siklus aseksual dimulai dari masuknya merozoit ke dalam eritrosit sampai terjadinya ruptur skizon. Estimasi umur parasit dengan deteksi dan identifikasi mikroskopis mempunyai leda waktu kira - kira hanya sekitar 4 - 6 jam dari umur parasit sesungguhnya. Pada pasien dengan malaria tanpa komplikasi, sediaan apus darahnya akan didominasi oleh trofozoit imatur (bentuk

cincin), sehingga lebih mudah dibuat estimasinya, akan tetapi pada kasus - kasus berat, bentuk tahapan skizogoni lain seperti trofozoit matur dan skizon dapat dijumpai. Hal ini memungkinkan terjadinya pemberian obat bersamaan waktunya dengan ruptur skizon. Bila jumlah parasit yang berhasil dibunuh oleh obat antimalaria lebih sedikit dari merozoit yang baru, maka kepadatan parasit menjadi melonjak, walaupun obat sudah diberikan. Bila jumlah parasit yang berhasil dibunuh oleh obat antimalaria sama dengan jumlah merozoit baru, maka tidak ada perubahan kepadatan parasit, walaupun obat sudah diberikan. 4. Sekuestrasi, adalah fenomena menempelnya trofozoit matur dan skizon di dinding endotel pembuluh darah, yang menyebabkan tidak tampaknya bentuk - bentuk tersebut pada sediaan apus darah yang diperiksa di bawah mikroskop. Hal ini juga menyebabkan tidak sinkronnya penghitungan parasitemia dengan keadaan sesungguhnya. 5. Efek obat antimalaria juga mempunyai peran dalam mempengaruhi kurva bersihan parasit, dikarenakan kemampuan obat antimalaria umumnya membunuh bentuk matur parasit, maka bentuk imatur di dalam kapiler pembuluh darah tidak terkena efek obat. Selain itu, cara pemberian obat seperti penggunaan injeksi artemether atau artemotil intramuskular (IM) dapat mempengaruhi absorpsi obat. Imunitas pejamu, seperti hemoglobinopati dan kondisi *glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency* (G6PD) dapat meningkatkan ketahanan pejamu terhadap malaria, sehingga dapat terjadi hasil positif palsu (*false positive*) yaitu obat antimalaria yang diberikan ke pasien yang normal tidak efektif tapi bila diberikan kepada pasien - pasien yang mengalami 2 kelainan tersebut memberikan hasil yang nampak efektif.<sup>15</sup>

Dari pemaparan faktor - faktor di atas dapat disimpulkan bahwa pengukuran waktu bersihan parasit dianggap berguna walaupun keakurasiannya kurang baik. Sehingga saat ini sudah dibentuk organisasi *WorldWide Antimalarial Resistance Network* (WWARN) yang bertujuan menciptakan metodologi pengukuran resistensi parasit malaria yang terstandarisasi.<sup>15</sup>

Daerah sungai Mekong menjadi titik berat penelitian dikarenakan tingginya insidensi, prevalensi, dan mortalitas di kalasan ini.<sup>33</sup> Hal ini membuat WHO mencanangkan program pemberantasan malaria Mekong (*Mekong Malaria Elimination/MME programme*), yang salah satu bentuk kegiatannya adalah penelitian - penelitian kesehatan di bidang malaria.<sup>16</sup>

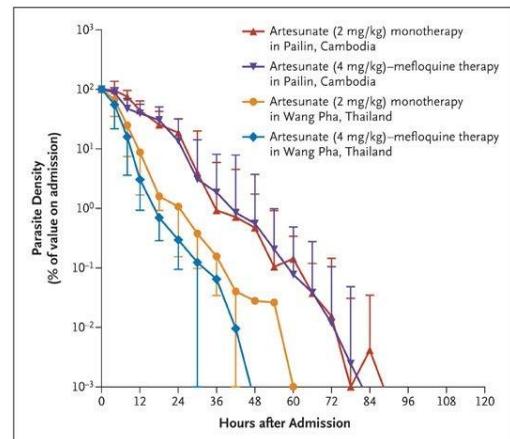
### 3. METODOLOGI

Metodologi yang digunakan Dondorp, dkk. (2007), menggunakan uji acak terkendali (*randomized controlled trial/RCT*) untuk menilai efikasi obat artesunate pada dua kelompok subjek penelitian, di mana kelompok pertama tinggal di Pailin, Kamboja Barat dan kelompok kedua tinggal di bagian barat daya perbatasan Thailand-Myanmar.<sup>17</sup> Dasar pemikiran dari pemilihan kedua kelompok tersebut adalah, kelompok pertama telah menggunakan artemisinin selama lebih dari 30 tahun, sedangkan kelompok kedua telah menggunakan metode ACT sejak tahun 1994.<sup>17</sup> Masing - masing kelompok, terdiri dari 40 subjek yang diambil secara acak dan dibagi menjadi kelompok - kelompok yang berisi 10 subjek, untuk kemudian secara acak mendapatkan terapi tunggal artemisinin (artesunate) 2 mg/kg berat badan/hari, selama 7 hari atau mendapat artesunate 4 mg/kg berat badan/hari selama 3 hari, kemudian diikuti dengan pemberian mefloquine dengan dosis 15 mg/kg berat badan pada hari ke-3 dan dosis 10 mg/kg berat badan pada hari ke-4 sampai hari ke-7.<sup>17</sup> Kemudian para subjek dirawat di rumah sakit selama 7 hari. Data - data yang didapat kemudian diuji dengan uji *Student's t*, *Chi-Square*, dan *Mann-Whitney*, sesuai kebutuhan. Penelitian ini disetujui oleh Menteri Kesehatan Kamboja, Waktu bersihan parasit dihitung dengan metode Kaplan-Meier dan uji Wilcoxon-Breslow-Gehan. Komite Etik Fakultas Kedokteran Tropis Universitas Mahidol Thailand, Komite Peninjau Etik Penelitian WHO, dan Kelompok Peninjau Teknis dari Kantor WHO Regional Pasifik Barat.<sup>17</sup>

### 4. PEMBAHASAN

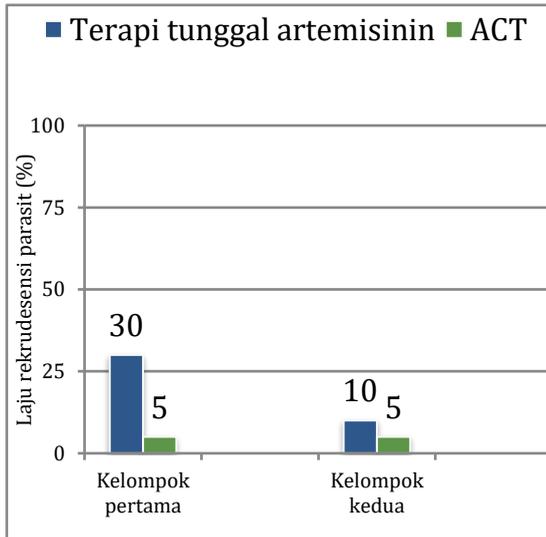
Hasil dari penelitian Dondorp, dkk. adalah, didapatkan nilai median waktu bersihan parasit

(*parasite clearance time*) sebesar 84 jam di kelompok subjek yang mendapatkan terapi tunggal artemisinin dan 48 jam di kelompok subjek yang mendapatkan ACT ( $P < 0,001$ ). Telah dijelaskan dalam latar belakang penelitian tersebut bahwa subjek penelitian di kelompok pertama sebelumnya sudah mengkonsumsi artemisinin selama lebih dari 30 tahun.<sup>17</sup> Di sini, dapat diasumsikan bahwa, subjek penelitian di kelompok pertama telah menggunakan artemisinin dalam bentuk obat herbal tradisional yang diekstrak dari tumbuhan *Artemisia annua*, dimana artemisinin dalam bentuk ini mempunyai bioavailabilitas yang kurang baik.<sup>13</sup> Asumsi tersebut dilanjutkan dengan asumsi berikut yaitu mengenai tingkat pengetahuan subjek mengenai penyakit malaria *falciparum* yang mungkin kurang baik, menghasilkan perilaku kepatuhan minum obat yang kurang baik, sehingga memberikan kesempatan kepada parasit untuk melakukan mekanisme adaptasi untuk bertahan lebih baik dari efek artemisinin. Sedangkan kelompok subjek kedua telah terpapar dengan ACT sejak 1994, yang membuat waktu bersihan parasit di kelompok kedua lebih cepat daripada di kelompok pertama (nilai median 84 jam; nilai median 48 jam).<sup>17</sup>



Gambar 8. Waktu bersihan parasit tercepat pada kelompok subjek yang mendapatkan ACT (warna biru) yaitu 48 jam. Waktu bersihan parasit terlama pada kelompok subjek yang mendapatkan terapi tunggal artemisinin (warna kuning) yaitu 84 jam. (Sumber: Dondorp, 2008)

Hasil dari penelitian ini juga menunjukkan bahwa model terapi pengkombinasian artemisinin dengan obat - obat anti malaria lain (ACT) mempunyai keefektifan yang lebih baik daripada pemberian artemisinin secara tunggal. Hal ini terlihat dari waktu tingkat rekrudensensi yang lebih tinggi pada kelompok yang hanya menggunakan terapi tunggal artemisinin.<sup>17</sup>



Gambar 9. Laju rekrudensensi parasit pada kelompok terapi tunggal artemisinin lebih tinggi dibanding pada kelompok penerima ACT (30% dan 10%; 5% dan 5%). (Sumber: Dondorp, 2008)

## 5. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa fenomena resistensi terhadap artemisinin sudah mulai muncul, hal tersebut terlihat dari kurva waktu bersihan parasit yang memanjang pada kelompok subjek terapi tunggal artemisinin.<sup>17</sup>

ACT masih merupakan model terapi yang terbaik sesuai dengan rekomendasi WHO, hal tersebut terlihat dari waktu bersihan parasit yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok subjek yang hanya menerima terapi tunggal artemisinin.<sup>17</sup>

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar pengambilan kebijakan - kebijakan pemerintah terkait pemberantasan malaria di Indonesia, mengingat letak geografis Indonesia yang

merupakan bagian dari kawasan Asia Tenggara, serta termasuk ke dalam wilayah sebaran nyamuk Anopheles betina yang menjadi vektor dari penyakit ini.<sup>7, 10</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO malaria report 2014. *World Health Organization, Geneva, Switzerland.* 2014
2. Bruce MC, Macheso A, Galinski MR, Barnwell JW. 2007. *Characterization and application of multiple genetic markers for Plasmodium malariae. Parasitology.* pp. 134: 637 – 650. doi: 10.1017/S0031182006001958.
3. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. 1984. *Clinical Parasitology.* 9<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger. Philadelphia. p. 200.
4. WHO. 2017. *Overview of malaria treatment. World Health Organization, [www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en](http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en) accessed on September 29, 2017.*
5. Bloland BP. 2014. *Drug resistance in malaria. World Health Organization, [www.who.int/csr/resources/publications/drgresist/malaria.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drgresist/malaria.pdf) accessed on September 30, 2017.*
6. Miotto O, Amato R, Ashley EA, et al. 2015. *Genetic architecture of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum. The National Center for Biotechnology. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545236/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545236/) accessed on September 30, 2017.*
7. Dachlan YP, Hadidjaja P. 2011. *Dasar Parasitologi Klinik.* Edisi pertama. Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia. Balai Penerbit FKUI. h. 4. ISBN 978-979-496-735-5.
8. Bannister LH, Taylor AER, Muller R. 1977. *Invasion of red cells by Plasmodium.* pp. 27 – 55. *In Symposia of the British Society for Parasitology.* vol. 15. Oxford, Blackwell Scientific Publications.
9. CDC. 2012. *Malaria. Centers for Disease Control and Prevention, [www.cdc.gov/malaria](http://www.cdc.gov/malaria) accessed on September 30, 2017.*

10. Kiszewski, et al. 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. pp. 486 – 498.
11. Maegraith BG. 1984. Malaria. In: *Medicine in the tropics*. Woodruff AW, Wright SG, editors. 2<sup>nd</sup> ed. New York. Churchill Livingstone. pp. 25 – 63.
12. WHO. 2015. *Guidelines for The Treatment of Malaria*. World Health Organization. 3<sup>rd</sup> ed. p. 27 – 30; 137 – 144. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Switzerland.
13. Bikash M, Sazal P, Ramya R, et al. 2009. *Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update*. Pharmacology. PMID. 19851082. doi: 10.1159/000252658.
14. NCBI. 2018. Artemisinin. *National Center for Biotechnology Information*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/artemisinin#section=Top> accessed on 11 October 2018.
15. White NJ. *The parasite clearance curve*. Malar J. 2011; 10: 278. doi: 10.1186/1475-2875-10-278.
16. WHO. *Strategy for Malaria Elimination in the Greater Mekong Subregion (2015 - 2030)*. World Health Organization. 2015.
17. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. *Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria*. N Engl J Med. 2008; 361: 455 – 67. doi: 10.1056/NEJMoa0808859.