

FAKTOR RESIKO MUNCULNYA *Plasmodium spp.* RESISTEN DI KECAMATAN TAPALANG, SULAWESI BARAT

Yenni Yusuf

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
Jl Perintis Kemerdekaan km.10 Tamalanrea, Makassar Sulawesi Selatan 90245
e-mail: yenni.ys@gmail.com

Abstract: Risk Factors of The Emergence of Resistant *Plasmodium spp.* in Tapalang Sub-district, West Sulawesi. Antimalarial drug resistance should be anticipated early since there is no available drug that might substitute the most current first line drug, Artemisinin based combination therapy (ACT). Hence, World Health Organization has established global program to contain the emergence of artemisinin resistance *Plasmodium*. The aim of this study was to identify risk factors of the emergence of resistant parasite in the Sub-district of Tapalang, a malaria endemic area in West Sulawesi Province. Eight patients who were positive for malaria parasite by microscopic examination were treated with combination of artesunate-amodiaquin (AS-AQ) for three days. During the treatment course, the adverse events, which might influence patient compliance, were followed up by observations or by interviewing the patients. The adverse events were mostly nausea (50%), vomiting (37.5%), weakness (25%) and headache (25%). Besides, the medical officers were interviewed about the administration of AS-AQ. It was found that the AS-AQ regimen was usually prescribed in divided dose, which might lead to sub optimal dose of the drugs. Less patient compliance due to the drug side effects and sub optimal dose of the administered drugs are some risk factors of development of resistance to ACT.

Abstrak: Faktor Resiko Munculnya *Plasmodium spp.* Resistensi di Kecamatan Tapalang, Sulawesi Barat. Resistensi obat anti-malaria harus diantisipasi secara dini karena belum ada obat yang dapat menggantikan terapi lini pertama terkini, *Artemisinin based combination therapy* (ACT). Karena itu organisasi kesehatan dunia WHO menetapkan beberapa langkah untuk menghindari atau mengatasi munculnya parasit *Plasmodium* yang resisten terhadap obat tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang meningkatkan resiko timbulnya resistensi parasit di daerah endemik malaria di Kecamatan Tapalang, Sulawesi Barat. Delapan pasien positif malaria menjalani pengobatan dengan artesunat-amodiakuin (AS-AQ) selama 3 hari. Pasien di-*follow up* selama masa pengobatan untuk melihat atau menanyakan efek samping obat yang dialami yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien terhadap prosedur pengobatan. Efek samping yang terbanyak adalah mual (50%), muntah (37,5%), lemas (25%) dan sakit kepala (25%). Selain itu dilakukan wawancara terhadap petugas kesehatan mengenai cara pemberian AS-AQ. Dari wawancara diketahui bahwa AS-AQ biasanya diberikan dalam dosis terbagi dalam sehari, sehingga berpotensi menyebabkan dosis obat yang kurang optimal. Adanya potensi kurangnya kepatuhan pengobatan akibat efek samping obat yang mengganggu dan dosis obat yang kurang optimal merupakan faktor resiko resistensi terhadap ACT.

Kata kunci: resistensi obat anti-malaria, efek samping artesunate-amodiakuin, profil farmakokinetik artesunat.

A. PENDAHULUAN

Sejak tahun 2004 Departemen Kesehatan Republik Indonesia telah menetapkan pergantian obat lini pertama untuk terapi malaria, penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium spp.*, dari klorokuin ke *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) (Raini *et al* 2011). Hal ini berdasarkan rekomendasi *World Health Organisation*

(WHO) akibat laporan penelitian mengenai munculnya resistensi parasit terhadap klorokuin hampir di seluruh daerah endemik malaria di dunia (WHO 2010).

Munculnya strain *Plasmodium* yang resisten terhadap terapi lini pertama yang ada menyebabkan terhambatnya usaha WHO dalam

mengeliminasi penyakit ini. Bahkan beberapa studi mengenai efikasi obat telah melaporkan kegagalan terapi artemisinin di daerah perbatasan Thailand-Cambodja, sehingga dikhawatirkan bahwa parasit *Plasmodium spp* di daerah tersebut mungkin telah mengembangkan mekanisme resistensi terhadap obat tersebut (Noedl *et al.*, 2009; Dondorp *et al.*, 2009).

Karena itu, WHO telah mengeluarkan himbauan untuk mengantisipasi kemunculan resistensi terhadap artemisinin karena obat ini merupakan “senjata” terakhir yang dapat digunakan untuk menanggulangi malaria. Hingga kini belum ada obat yang dianggap ampuh yang siap untuk menggantikan artemisinin untuk mengobati penyakit tersebut. Beberapa langkah yang dianjurkan dalam usaha penanggulangan tersebut adalah konfirmasi diagnosis dan penanganan dini, dan kontrol vektor secara intensif. Selain itu, perlu dihindari penggunaan obat di bawah standard atau obat palsu yang beredar dan monoterapi artemisinin (WHO 2010).

Dalam upaya mendukung antisipasi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor resiko munculnya resistensi obat anti-malaria di daerah Kecamatan Tapalang Kabupaten Mamuju, salah satu daerah endemik malaria di Povinsi Sulawesi Barat, meliputi bagaimana efek samping obat yang dialami pasien dan bagaimana pola persepean obat oleh petugas kesehatan.

B. METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode observasi dan wawancara terhadap petugas kesehatan di daerah Kecamatan Tapalang, Kabupaten Mamuju.

Pasien yang didiagnosis positif menderita malaria melalui pemeriksaan mikroskopis diterapi rejimen ACT artesunat-amodiakuin (Arsuamoon®) di Puskesmas Kecamatan Tapalang selama 3 hari. Dosis artesunat adalah 4 mg/kgBB/hari sedangkan amodiakuin-hidroklorida adalah 10 mg/kgBB/hari diberikan dalam dosis tunggal. Regimen Arsuamoon® terdiri atas pil artesunate 50 mg dan amodiakuin-hidroklorida 150 mg. Obat ditelan di depan petugas kesehatan selama 3 hari berturut-turut dan observasi dilakukan untuk mengevaluasi efek samping yang dialami sebagai salah satu faktor penentu kepatuhan pasien terhadap pengobatan atau disebut sebagai *patient compliance*.

Selain itu wawancara terhadap dokter

yang bertugas di puskesmas tersebut juga dilakukan untuk mengetahui pola persepean obat artesunat-amodiakuin (AS-AQ) sebelum masa penelitian. Wawancara juga dilakukan dengan bidan desa untuk mengetahui tindakan terhadap pasien yang dicurigai menderita malaria.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian mengenai efikasi artesunat-amodiakuin di daerah Mamuju, yang telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penelitian dilakukan pada rentang waktu Maret-April 2012.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Total delapan pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini, antara umur 5-38 tahun (Tabel 1). Efek samping yang paling banyak dikeluhkan adalah mual (*nausea*) dan muntah. Efek samping lainnya yang lebih sedikit adalah lemas, sakit kepala, insomnia, dan pembengkakan wajah. Efek samping tersebut disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian di Puskesmas Tapalang

Karakteristik	N
Umur	19.75 tahun (5-38)
Sex (<i>male;female</i>)	5;3
Berat badan	43.125 kg (15-72)
Suhu badan	36.7 °C (35.0-39.4)

Tabel 2. Efek Samping Setelah Konsumsi Arsuamoon®

Efek Samping	N (%)
Mual (<i>nausea</i>)	4 (50)
Muntah	3 (37.5)
Lemas	2 (25)
Sakit kepala	2 (25)
Insomnia	1 (12.5)
Pembengkakan wajah	1 (12.5)

Dari kunjungan ke beberapa bidan desa, diketahui bahwa bidan desa telah diperlengkapi dengan alat pemeriksaan darah untuk penderita suspek malaria berupa rapid diagnostic test (RDT). Bila hasil pemeriksaan tersebut positif maka pasien akan diterapi dengan AS-AQ. Demikian pula di puskesmas terdapat petugas laboratorium yang telah mengikuti pelatihan intensif untuk diagnosis mikroskopik malaria.

Dari wawancara dengan dokter yang bertugas di Puskesmas, diperoleh data bahwa petugas kesehatan biasanya memberikan obat

anti-malaria AS-AQ dalam dosis terbagi. Misalnya untuk pasien dengan BB 50 kg, AS-AQ bisa diresepkan menjadi 2X2 tablet AS + 2x2tablet AQ. Hal ini disebabkan pemberian resep obat 1x4 tablet AS+1x4 tablet AQ dianggap membuat pasien enggan mengkonsumsi obat terlalu banyak dalam sekali waktu.

Sebuah kunjungan ke rumah pasien ditemukan bahwa pasien telah mendapatkan terapi obat malaria sebelumnya oleh seorang petugas kesehatan yang membuka praktek swasta. Setelah konfirmasi kepada petugas tersebut, diketahui bahwa penderita telah diberikan obat sulphadoxin-pirimethamin walaupun belum dilakukan pemeriksaan darah pasien.

Kepatuhan pasien dalam meminum obat dipengaruhi oleh efek samping obat tersebut. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa efek samping terbanyak adalah mual (50%) dan muntah (37.5%). Sementara pasien yang mengalami lemas dan sakit kepala masing-masing sebanyak 25 %. Hal ini hampir sejalan dengan penelitian dari Raini dkk (2011) dalam evaluasi terhadap efek samping AS-AQ di 8 puskesmas dari 4 provinsi, yang menemukan bahwa efek samping mual, sakit kepala dan lemas dialami oleh sekitar 60% penderita, sedangkan muntah dialami oleh sekitar 40% penderita

Dokter yang bertugas di kecamatan lain di Mamuju, yaitu Kecamatan Karossa, dalam sebuah wawancara dengan tim peneliti juga menyampaikan bahwa pernah ada dua kasus pasien malaria yang mengalami efek samping pengobatan AS-AQ berupa muntah berat hingga harus dirawat inap di puskesmas. Efek samping demikian dapat berimplikasi pada menurunnya tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan, terutama bila efek samping tersebut dirasa berat. Dengan demikian terdapat resiko putus obat yang meningkatkan resiko munculnya resistensi parasit terhadap pengobatan tersebut.

Selain itu, dari pengamatan tampak bahwa secara psikologis pasien merasa agak berat untuk meminum obat sebanyak 8 pil sekaligus, yang terdiri dari 4 tablet artesunate dan 4 tablet amodiakuin (untuk pasien dewasa BB 50 kg). Kemungkinan rasa mual itu juga merupakan reaksi psikologis melihat jumlah obat yang terlalu banyak yang harus diminum sekaligus. Hal ini dapat diatasi dengan menyampaikan ke pasien untuk menghabiskan obat secara perlahan namun harus habis dalam waktu 10 menit.

Pada penelitian ini, bila pasien muntah dalam 30 menit setelah pemberian obat akan

diberikan kembali dengan dosis yang sama. Hal ini memungkinkan karena pasien diawasi pada saat menelan obat hingga 30 menit setelahnya. Namun, bila pasien tidak dalam pengawasan petugas kesehatan, maka ada kemungkinan bahwa setelah muntah pasien tidak lagi mengulangi minum obat. Hal demikian berakibat terapi yang tidak optimal sehingga dapat menyebabkan resiko munculnya resistensi.

Dari wawancara dengan petugas kesehatan ditemukan bahwa artesunate-amodiakuin seringkali diberikan dalam dosis terbagi. Dengan demikian, regimen artesunate 4 mg/kgBB yang diberikan dalam dosis terbagi, misalnya 2 x sehari, mengakibatkan dosis sekali pemberian hanya 2 mg/kgBB. Hal ini berpotensi menimbulkan dosis sub optimal terhadap *Plasmodium spp*.

Dalam sebuah penelitian Morris et al (2011) menyimpulkan bahwa dosis terapi artesunate adalah antara 2-4 mg/kgBB, namun Newton *et.al* (2000) menyarankan agar dosis yang digunakan adalah di atas 2 mg/kg BB, akibat variasi farmakokinetik obat tersebut antar individu. Pemberian artesunate sekali sehari cukup efektif dalam membunuh parasit *Plasmodium spp*.

Artesunate dalam tubuh akan diubah menjadi metabolit yang aktif yaitu dihydroartemisinin (DHA). Waktu paruh artesunate maupun DHA sangat singkat, yaitu kurang dari sejam (Morris *et al.*, 2011). Akibatnya pemberian dosis berikutnya setelah 2 jam pemberian dosis pertama menyebabkan tidak tercapainya dosis optimal yang diharapkan.

Dengan demikian, praktek pemberian artesunate dalam dosis yang terbagi dapat mengakibatkan terjadinya resistensi parasit. Karena itu, praktek pembagian dosis seperti dijelaskan di atas tentu harus dihindari. Hal ini perlu disosialisasikan kepada para petugas kesehatan yang belum memahami profil farmakokinetik obat tersebut.

Petugas kesehatan yang ada di lapangan, misalnya bidan desa telah dilengkapi dengan RDT. Hal ini telah sejalan dengan rekomendasi WHO dalam upaya mengatasi munculnya parasit resisten artemisinin, yaitu dilakukannya konfirmasi diagnosis laboratorium terlebih dahulu terhadap pasien yang dicurigai malaria sebelum memulai terapi untuk mencegah terjadinya pemberian terapi yang tidak tepat (WHO 2010). Namun, masih ada oknum petugas kesehatan yang melakukan praktik swasta belum mematuhi

aturan ini, sehingga mem-berikan obat anti-malaria tanpa konfirmasi laboratorium. Kemungkinan hal ini disebabkan kurangnya pengetahuan petugas kesehatan mengenai resiko resistensi obat. Kendala demikian perlu diidentifikasi di daerah lain di Mamuju yang

dilanjutkan dengan usaha dari dinas kesehatan setempat untuk meningkatkan kesadaran para petugas kesehatan mengenai resiko timbulnya resistensi terhadap obat anti-malaria bila diberikan tanpa konfirmasi laboratorium terlebih dulu.

D. KESIMPULAN

Beberapa hal yang beresiko me-nimbulkan resistensi parasit malaria di Kecamatan Tapalang adalah ketidakpatuhan pasien dalam meminum obat anti malaria artesunate-amodiakuin karena jumlah obat yang cukup banyak dan adanya beberapa efek samping yang cukup mengganggu seperti mual dan muntah. Selain itu peresapan obat dalam dosis terbagi dapat menimbulkan dosis suboptimal yang berpotensi meningkatkan kemampuan

parasit untuk mengembangkan mekanisme resistensi terhadap obat tersebut. Dinas Kesehatan setempat perlu mengidentifikasi faktor-faktor resiko tersebut di setiap kecamatan sehingga dapat diadakan usaha penang-gulangannya yang perlu didukung oleh seluruh petugas kesehatan agar tidak terjadi resistensi terhadap ACT yang merupakan obat terkini yang paling ampuh dalam pengobatan malaria.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, Lwin KM, Ariey F, Hanpithakpong H, Lee SJ, Ringwald P, Silamut K, Imwong M, Chotivanich K, Lim P, Herdman T, An SS, Yeung S, Singhasivanon P, Day NPJ, Lindegardh N, Socheat D, & White NJ 2009, 'Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria' *N Engl J Med*, vol. 61, pp. 455-467
- Noedl H, Socheat D & Satimai W, 2009, 'Artemisinin-Resistant Malaria in Asia', *N Engl J*, vol. 361, no.5, pp 540-541.
- Morris CA, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Jung D, Shin C and Fleckenstein L, 2011, Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration *Malaria Journal*, 10:263.
- Newton P, Suputtamongkol Y, Teja-Isavadharm P, Pukrit-tayakamee S, Navaratnam V, Bates I, and White N, 2000, Antimalarial Bioavailability and Disposition of Artesunate in Acute Falciparum Malaria, *Antimi-crob Agents Chemother*. Vol 44 No4, pp 972-977.
- Raini M, Gitawati R, Isnawati A, Tjitra E, 2011, Keluhan Dan Kepatuhan Penderita Malaria Terhadap Pengo-batan Malaria Artesunat-Amodiakuin Di Kalimantan Dan Sulawesi. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, Vol 21, No 3, pp 111-118.
- World Health Organization (WHO), 2010, *Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance 2000-2010*, WHO Press, Geneva.