

BUKTI MUNCULNYA MALARIA RESISTEN ARTEMISININ DI ASIA

Yenni Yusuf

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

Abstract: Evidence of Artemisinin Resistant Malaria Emergence In Asia. The deployment of Artemisinin based combination therapy (ACT) as the first line therapy for malaria has contributed to the success of global malaria elimination program. Therefore, the emergence of artemisinin resistant parasites in Thai-Cambodia border region in South East Asia as suggested by some studies has raised many concerns since currently there is no other drug that is as effective as ACT. This study reviewed all the articles suggesting the emergence of resistant falciparum malaria which were referred by WHO malaria report. Adequate clinical and parasitological response (ACPR) less than 90 % and prolonged parasite clearance time in some regions are indicators of resistance. However, every study has some limitations such as higher rate of loss-to-follow up in the group with higher rate of treatment failures, higher parasite density of the subjects in the group, or unavailability of baseline parasite density data. Thus, treatment failures observed did not reflect true reduced treatment response. In conclusion, it is not clear yet whether artemisinin resistant parasites have truly emerged in those areas.

Abstrak: Bukti Munculnya Malaria Resistensi Artemisinin di Asia. Penggunaan Artemisinin based combination therapy (ACT) sebagai terapi lini pertama malaria berperan dalam keberhasilan program eliminasi malaria secara global. Karena itu, munculnya parasit resisten artemisinin di daerah Thailand-Cambodia di Asia Tenggara seperti dilaporkan oleh beberapa penelitian mendapatkan banyak perhatian karena belum tersedianya obat lain yang se-efektif ACT. Artikel ini menelaah penelitian-penelitian tersebut, yang digunakan sebagai rujukan dalam laporan malaria WHO. Kriteria terapi berupa respons adekuat secara klinis dan parasitologis atau *Adequate clinical and parasitological response* (ACPR) yang kurang dari 90 % dan pemanjangan klirens parasit menjadi indikator resistensi dalam penelitian tersebut. Meskipun demikian, setiap penelitian tersebut memiliki beberapa kondisi yang dapat menyebabkan bias dalam hasil penelitian, misalnya tingkat *loss-to-follow-up* yang lebih tinggi pada kelompok dengan kegagalan terapi yang lebih besar, densitas parasit yang lebih besar, atau tidak tersedianya data mengenai densitas parasit awal tersebut. Dengan demikian, kegagalan terapi yang terjadi belum tentu menunjukkan penurunan respons terapi yang sesungguhnya. Kesimpulannya, belum jelas apakah parasit yang resisten artemisinin telah benar-benar muncul di daerah tersebut.

Kata kunci: *malaria, artemisinin based combination therapy (ACT), anti-malaria drug resistance, adequate clinical and parasitological response (ACPR)*

A. PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium spp* yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles spp* (Petersen I, *et al.*, 2011). Penyakit ini terutama endemik di daerah tropis seperti Sub Sahara Afrika, Amerika Selatan, dan Asia Tenggara (Feachem *et al.*, 2010). Berdasarkan laporan terakhir World Health Organization (WHO) mengenai Malaria

tahun 2010, setelah implementasi program kontrol malaria melalui “Roll Back Malaria Partnership” yang dimulai tahun 2008, masih ada 106 negara endemik malaria dengan 765 juta orang beresiko terkena penyakit tersebut di Sub Sahara Afrika. Jumlah kasus malaria tahun 2009 adalah 225 juta sedangkan jumlah kematian adalah 781 ribu di seluruh dunia. Walaupun demikian, angka

tersebut menunjukkan telah adanya penurunan kasus dibandingkan dengan 233 juta kasus malaria dan 985 ribu kematian pada tahun 2000, yang berarti usaha eliminasi malaria secara global telah berhasil (WHO, 2010).

Salah satu faktor utama yang dianggap berperan dalam keberhasilan program eliminasi malaria tersebut adalah penggunaan artemisinin-based combination therapy (ACT) sebagai terapi lini pertama untuk malaria falciparum tanpa komplikasi (Feachem *et al.*, 2010), jenis malaria yang paling banyak dan dapat menyebabkan komplikasi serebral yang mematikan (Petersen I, *et al.*, 2011). ACT terdiri atas turunan artemisinin semi sintetik seperti artesunate, artemether atau dihydroartemisinin yang dikombinasikan dengan sebuah obat yang memiliki waktu paruh dalam plasma yang lebih panjang (Eastman & Fidock, 2009). Regimen tersebut menggantikan klorokuin dan sulphadoxine-pyrimethamine (SP) yang penggunaannya sebagai terapi malaria falciparum telah gagal akibat resistensi parasit terhadap kedua obat tersebut (Talisuna AO, 2004; Dondorp *et al.*, 2010).

Karena itu, munculnya malaria falciparum yang resisten terhadap artemisinin, sebagaimana dilaporkan oleh beberapa penelitian, akan menjadi ancaman utama terhadap usaha eradikasi penyakit ini terutama bila strain yang resisten tersebut menyebar ke seluruh dunia, apalagi tidak ada obat lain yang tersedia untuk menggantikan artemisinin yang sama efektifnya (Cui L, *et al.*, 2011). Selain itu, secara historis, strain *Plasmodium falciparum* yang resisten klorokuin dan SP muncul pertama kali di Asia kemudian menyebar ke seluruh dunia menyebabkan meningkatnya angka kematian akibat malaria, sehingga isu adanya resistensi terhadap artemisinin di Asia tersebut mengundang perhatian dari banyak pihak (Noedl *et al.*, 2009; WHO, 2011).

Karena itu, perlu telaah lebih dalam terhadap penelitian-penelitian yang melaporkan kemunculan strain *P falciparum* yang resisten di Asia, terutama di daerah perbatasan Thailand-Cambodia untuk melihat apakah parasit di daerah tersebut telah benar-benar resisten terhadap artemisinin.

B. METODE

Penelitian ini dilakukan dengan cara telaah pustaka menggunakan kata kunci “artemisinin resistant” dan dengan menelusuri pustaka yang dirujuk dalam laporan WHO mengenai muncul-

nya malaria resisten artemisinin. Analisis mendalam dilakukan terhadap metodologi penelitian yang dilakukan dan alasan mengapa penelitian tersebut menganggap bahwa resistensi terhadap artemisinin telah muncul.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Anggapan munculnya resistensi terhadap artemisinin diperoleh melalui penelitian efikasi terapi malaria dengan menggunakan metode uji klinik di beberapa daerah di Thailand. Ada dua kategori hasil yang mengindikasikan penurunan respons terapi yaitu tingginya proporsi kegagalan terapi menggunakan ACT dan adanya waktu klinis parasit yang memanjang.

Tingginya proporsi kegagalan terapi ACT

Beberapa studi dilakukan di Thailand dan Cambodia untuk menilai efikasi terapi artesunate-mefloquine, regimen ACT yang direkomendasikan di negara tersebut. Outcome terapi diklasifikasikan ke dalam 3 kategori : *Early Treatment Failure (ETF)* atau gagal terapi dini, *Late Treatment Failure (LTF)* atau gagal terapi akhir, dan *adequate clinical and parasitological response (ACPR)* atau respons adekuat secara klinis dan parasitologis. ETF didefinisikan sebagai “adanya tanda bahaya atau malaria berat pada hari ke-1, 2, atau 3, disertai parasitemia; atau densitas parasit pada hari ke-2 lebih tinggi daripada hari ke-0; atau parasitemia pada hari ke-3 dengan temperature axiler $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$; atau hitung parasit pada hari ke-3 $\geq 25\%$ dibanding hari ke-0” (Vijaykadga *et al.*, 2006). Jika ETF terjadi pada hari ke-4 sampai dengan hari ke-28, maka kondisi tersebut dikategorikan sebagai LTF. Bila kondisi pasien tidak memenuhi criteria ETF atau pun LTF maka dikategorikan sebagai ACPR.

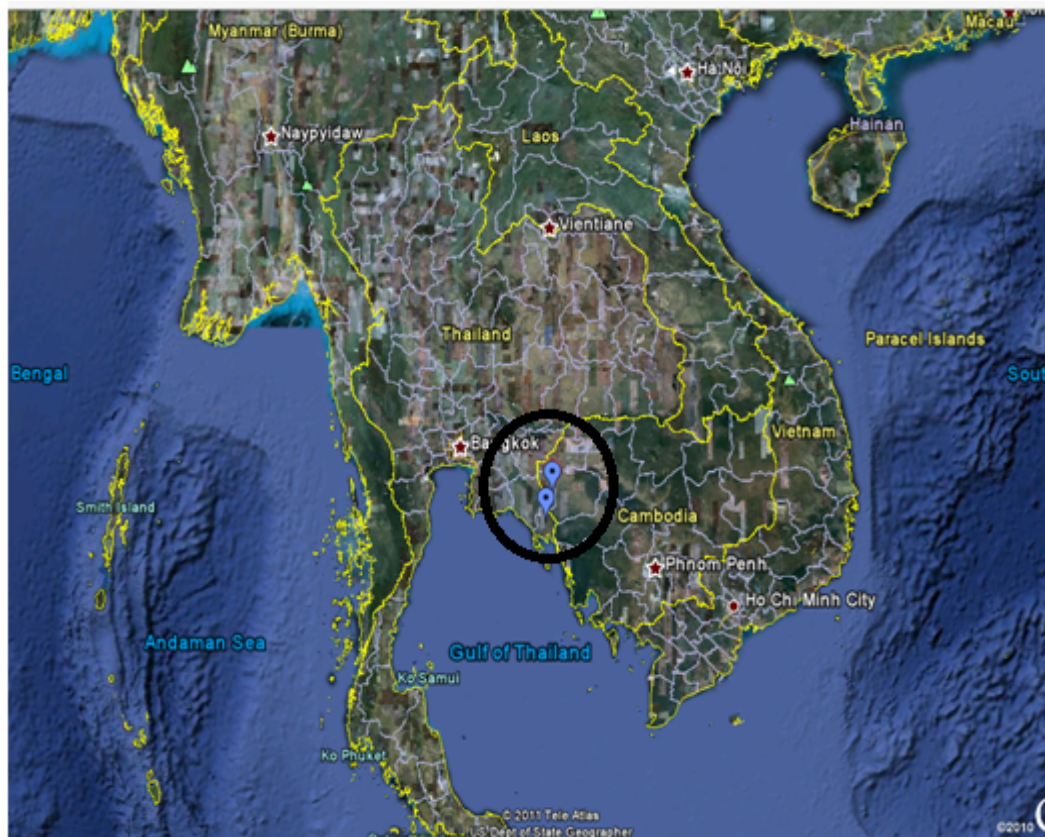
Dalam sebuah studi yang dilakukan di 9 provinsi di Thailand tahun 2003, ditemukan bahwa di Provinsi Trat yang terletak di perbatasan Thailand-Cambodia proporsi ACPR hanya 78.6 % dengan LTF 16.6 % dan ETF 4.8 % sedangkan pada daerah lokasi penelitian lainnya proporsi ACPR sekitar 90% (Vijaykadga *et al.*, 2006). Karena tingkat *loss to follow up* di Trat hanya 4.5 %, kemungkinan adanya bias dalam penelitian cukup kecil. Namun demikian, studi tersebut tidak menampilkan profil karakteristik pasien dengan ACPR dan LTF, seperti densitas awal parasit dan umur pasien, yang dapat mempengaruhi hasil penelitian tersebut.

Penelitian multi-center lain diadakan di 14 lokasi di Cambodia antara 2001-2004 yang melibatkan 1025 pasien secara keseluruhan (Dennis *et al.*, 2006). Hasil studi menunjukkan bahwa ACPR kurang dari 90 % di provinsi Pailin, yang juga terletak di daerah perbatasan Thailand-Cambodia, dengan LTF 14 % di tahun 2002, sementara ACPR di lokasi penelitian lainnya di atas 90 % dan bahkan mencapai 100 % di beberapa lokasi. Namun demikian, pada waktu itu, tingkat *loss to follow up* di Pailin sebesar 13 %, yang memungkinkan terjadinya bias pada hasil penelitian bilamana sebagian besar pasien yang *drop out* merupakan pasien yang merespon baik terhadap ACT. Dan terbukti pada penelitian ulangan di lokasi tersebut tahun 2004 ketika tingkat *loss to follow up* lebih sedikit (sekitar 10%), proporsi LTF hanya sebesar 9.9 %.

Pada tahun 2008, dilakukan Penelitian yang sama di provinsi Tak Thailand, yang berlokasi di perbatasan Myanmar (Na-Bangchang *et al.*, 2010). Dari 132 pasien, ACPR hingga hari ke-28 sebesar 83.06 % dan pada hari 42 sebesar 72.58%. Dalam studi ini dibandingkan profil karakteristik pasien pada kategori ACPR dan LTF.

Tidak terdapat perbedaan pada densitas awal parasit, namun setelah dilakukan perbandingan konsentrasi artesunate dan metabolitnya dalam plasma, ditemukan bahwa pada pasien dengan respons terapi yang rendah, konsentrasi obat dalam plasmanya juga rendah. Dengan demikian, penurunan efikasi obat pada pasien tersebut mungkin disebabkan oleh konsentrasi obat yang lebih rendah, bukan adanya resistensi parasit terhadap obat tersebut.

Seluruh penelitian di atas menunjukkan tingginya tingkat kegagalan terapi ACT di beberapa provinsi di Thailand dan Cambodia, terutama yang terletak di daerah perbatasan, dibandingkan dengan provinsi lain di kedua negara tersebut. Namun demikian, terdapat beberapa hal yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dan menyebabkan bias pada penelitian tersebut, yaitu tingkat *loss to follow up*, profil karakteristik densitas awal parasit, dan perbedaan kadar plasma obat. Karena itu, dari penelitian tersebut, kita belum dapat menyimpulkan apakah penurunan efikasi obat benar-benar terjadi di daerah tersebut.



Gambar 1. Peta Thailand (di tengah), dan Cambodia (di sebelah tenggara Thailand). Kedua tanda pada area perbatasan (dalam lingkaran) menandakan Provinsi Trat dan Pailin di mana tingkat kegagalan terapi artemisinin lebih dari 10 %.

Waktu klirens parasit yang memanjang

Waktu klirens parasit yang memanjang pada pasien malaria menandakan adanya infeksi oleh strain parasit yang resisten. Antara Juni 2007 dan Mei 2008, sebuah studi untuk menilai efikasi artesunate-mefloquine dilakukan di dua daerah berbeda, yaitu Wang Pha di Thailand di mana parasit dianggap sensitive terhadap ACT, dan Pailin di Cambodia, di mana parasit diperkirakan lebih resisten (Dondorp *et al.*, 2009). Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya pemanjangan waktu klirens parasit yang signifikan di Pailin dibandingkan dengan di Wang Pha. Walaupun demikian, densitas awal parasit berbeda secara signifikan pada kedua daerah tersebut. Pasien dengan parasitemia $<10^5$ parasite/mm³ lebih banyak di Wang Pha ($P=0.006$), sehingga pada kondisi awal, malaria di Pailin mungkin lebih berat sehingga membutuhkan waktu klirens parasit yang lebih lama.

Sebuah penelitian dengan skala yang lebih kecil melibatkan 60 pasien dilakukan di provinsi Battambang Cambodia, yang terletak di dekat Pailin (Noedl *et al.*, 2008). Pada penelitian tersebut ada 2 pasien (3.3 %) dengan klirens parasit yang lebih lama walaupun kadar metabolit artemisinin dalam plasma adekuat. Hanya saja, hasil

ini tidak dapat dievaluasi karena densitas awal parasit tidak dipublikasikan.

D. KESIMPULAN

Walaupun beberapa penelitian menunjukkan adanya kegagalan terapi dan pemanjangan klirens parasit dalam penggunaan ACT untuk terapi malaria falciparum di Asia, khususnya di daerah perbatasan Thailand-Cambodia, belum jelas apakah respons parasit terhadap obat tersebut benar-benar menurun, dan apakah benar telah muncul strain *P.falciparum* yang resisten. Karena itu, efikasi terapi seharusnya selalu dimonitor di daerah tersebut, dan perlu dilakukan antisipasi kemunculan strain parasit yang resisten.

Bagaimanapun juga, seyogyanya dilakukan usaha-usaha untuk menjaga efikasi ACT, dengan kata lain menjaga sensitivitas parasit terhadap obat tersebut, seperti menghindari monoterapi obat-obat yang termasuk dalam ACT, eliminasi obat-obat palsu, dan menegaskan diagnosis yang tepat sebelum pemberian ACT. Dukungan dari berbagai pihak tentu saja diperlukan terhadap usaha-usaha tersebut.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Cui L, Yan G, Sattabongkot J, Chen B, Cao Y, QiFan, Parker D, Sirichaisinthop J, Su X, Yang H, Yang Z, Wang B, Zhou G. 2011. Challenges and prospects for malaria elimination in the Greater Mekong Sub-region. *Acta Trop.* In press, doi:10.1016/j.actatropica.2011.04.006.
- Denis MB, Tsuyuoka R, Poravuth Y, Narann TS, Seila S, Lim C, Incardona S, Lim P, Sem R, Socheat D, Christophel EM, & Ringwald P. 2006. Surveillance of the efficacy of artesunate and mefloquine combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. *Tropical Medicine and International Health* 11(9): 1360–1366.
- Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, Lwin KM, Arie 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, Lindergardh N, Socheat D, & White NJ. 2009. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *N Engl J Med* 361:455–467.
- Dondorp AM, Yeung S, White L, Nguon C, Day NPJ, Socheat D, and Lorenz von Seidlein. 2010. Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nature Reviews Microbiology* 8 : 272–280.
- Eastman RT and Fidock DA. 2009. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nature Reviews Microbiology* 7 : 865–874.
- Feachem RGA, Phillips AA, Hwang J, Cotter C, Wielgosz B, Greenwood BM, Sabot O, Rodriguez MH, Abeyasinghe RR, Ghebreyesus TA, Snow RW. 2010. Shrinking the malaria map: progress and prospects. *Lancet* 376: 1566–1578.
- Na-Bangchang K, Ruengwearayut R, Mahamad P, Ruengwearayut K, Chaijaroenkul W. 2010. Declining in efficacy of a three-day combination regimen of mefloquine-artesunate in a multi-drug resistance area along the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 9:273.
- Noedl H, Se Y, Schaefer K, Smith BL, Fukuda MM. 2008. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N Engl J Med.* 359(24):2619–20.
- Noedl H, Socheat D and Satimai W. 2009. Artemisinin-Resistant Malaria in Asia. *N Engl J* 2009. 361(5) : 540–541.
- Petersen I, Eastman R, Lanzer M. 2011. Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health. *FEBS Letters* 585; 1551–1562.
- Talisuna AO, Bloland P, & ‘Alessandro UD. 2004. History, Dynamics, and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1) :235–254.
- Vijayakadga S, Rojanawatsirivej C, Cholpol S, Phoungmanee D, Nakavej A, & Wongsrichanalai C. 2006. In vivo sensitivity monitoring of mefloquine monotherapy and artesunate-mefloquine combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in

- Thailand in 2003. *Tropical Medicine and International Health*. 11: 211–219.
- World Health Organisation (WHO). 2010. *Summary of World Malaria Report*. Geneva, Swiss.
- World Health Organisation (WHO). 2011. *Global Plan for Artemisinin Resistance Containment*. Geneva, Swiss.