
Efektivitas Kombinasi Artesunat-Klindamisin dengan Kinin-Klindamisin pada Pengobatan *Malaria Falciparum* Tanpa Komplikasi pada Anak

Erika S. Panjaitan, Syahril Pasaribu, Muhammad Ali, Munar Lubis, Chairuddin P. Lubis, Ayodhia P. Pasaribu

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RS H. Adam Malik, Medan

Latar belakang. Kombinasi antimalaria termasuk artemisinin sering tidak sesuai secara farmakokinetika sehingga berpotensi untuk resistensi. Untuk itu penilaian terhadap kombinasi artemisinin dengan obat yang mempunyai waktu paruh yang pendek diperlukan dalam pengobatan *malaria falciparum* tanpa komplikasi pada anak.

Tujuan. Untuk membandingkan efektifitas kombinasi artesunat-klindamisin dengan kinin-klindamisin pada pengobatan *malaria falciparum* tanpa komplikasi pada anak.

Metode. Penelitian dilakukan dengan metode uji klinis acak terbuka yang dilaksanakan pada bulan Oktober sampai November 2010 di Mandailing Natal, Propinsi Sumatera Utara. Subjek berusia 7 sampai 12 tahun dan dijumpai *Plasmodium falciparum* pada pemeriksaan darah tepi. Kelompok I menerima kombinasi artesunat-klindamisin (artesunat 4mg/kg, dan klindamisin 7mg/kg, per dosis). Kelompok II menerima kombinasi kinin-klindamisin (kinin 4 mg/kg dan klindamisin 7mg/kg, per dosis). Kedua kelompok beri obat dua kali sehari selama tiga hari berturut-turut. Parasitemia dihitung pada hari 1, 2, 3, 7, 14, dan 28. Analisis didasarkan *intention to treat analysis*.

Hasil. Penelitian diikuti dua ratus anak. *Adequate clinical parasitological respons* dari artesunat-klindamisin dijumpai berbeda secara bermakna dibandingkan kinin-klindamisin 94% dan 62% ($p=0,0001$). Kesembuhan artesunat-klindamisin dicapai hari ke-3 dan ke-4 belas 97% ($p=0,001$). Kesembuhan kinin-klindamisin dicapai pada hari ke-14 dan ke-28 92% ($p=0,236$). Pada pengamatan tidak dijumpai efek samping yang serius.

Kesimpulan. Kombinasi artesunat-klindamisin lebih efektif dari pada kinin-klindamisin pada pengobatan *malaria falciparum* tanpa komplikasi pada anak. **Sari Pediatri** 2012;13(6):420-5.

Kata kunci: artesunat-klindamisin, kinin-klindamisin, *malaria falciparum*, parasitemia

Alamat korespondensi:

Dr. Erika S. Panjaitan. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H.Adam Malik Jl. Bunga Lau no.17 Medan. Telp. (061) 8361721 – 8365663 Fax. (061) 8361721 E-mail : bikafkusu@telkom.net ; kotak Pos 697 Medan – 20136.

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat mempengaruhi angka kematian bayi, anak balita, dan ibu hamil. Diperkirakan 60% penduduk Indonesia tinggal di daerah endemis malaria dengan tingkat endemitas yang beragam. Salah satu kendala dalam penanggulangan malaria adalah masalah pengobatan yaitu resistensi terhadap obat antimalaria. Penelitian di Indonesia menunjukkan angka resistensi terhadap klorokuin yang cukup tinggi sekitar 75% sampai 95% di Irian Jaya dan 32% di daerah Mandailing Natal di Sumatera Utara, sedangkan untuk fansidar 29%.¹⁻³

Departemen Kesehatan RI sejak akhir tahun 2004 mengubah standar pengobatan *malaria falciparum* mengikuti program WHO menjadi terapi kombinasi berbasis artemisinin dengan menggabungkan artesunat-amodiakuin sebagai pengobatan lini pertama. Selain gabungan artesunate-amodiakuin, juga terdapat pilihan lain yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan *malaria falciparum* antara lain kombinasi artesunate dengan klindamisin.^{4,6,7}

Terapi kombinasi yang dianggap dapat menurunkan resistensi adalah obat yang memiliki waktu paruh yang cepat. Klindamisin merupakan kombinasi yang menjanjikan dengan waktu paruh yang cepat, aman, dan mempunyai toleransi yang baik. Waktu demam reda dan parasit menghilang lebih pendek pada kombinasi artesunate-klindamisin dibandingkan kombinasi kinin-klindamisin.⁸

Tujuan dari penelitian untuk membandingkan efektivitas artesunat-klindamisin dengan kinin-klindamisin pada pengobatan *malaria falciparum* tanpa komplikasi pada anak.

Metode

Penelitian dengan desain uji klinis acak terbuka dilakukan pada anak sekolah dasar usia 7 sampai 12 tahun, di Kabupaten Mandailing Natal propinsi Sumatera Utara, pada bulan Oktober dan November 2010. Diagnosis ditegakkan apabila ditemukan *Plasmodium falciparum* pada pemeriksaan darah tepi. Kriteria inklusi apabila anak mampu minum obat secara teratur dan mendapat persetujuan dari orang tua. Kriteria eksklusi adalah *malaria falciparum* berat, terdapat riwayat hipersensitif terhadap obat yang diteliti, mengkonsumsi obat anti malaria lain

selama masa penelitian. Orang tua dan anak diberikan *informed consent* dengan mengisi kuisioner. Penelitian ini disetujui oleh Komite Etik Kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Cara kerja dan alur penelitian

Peneliti melakukan pemeriksaan fisik dan memperoleh riwayat penyakit. Pasien ditimbang dan dinilai berat badan dan tinggi badan. Kemudian dilakukan pemeriksaan apusan darah tepi tipis dan tebal pada hari ke 0, 1, 2, 3, 7, 14, dan 28. Apabila ditemukan *Plasmodium falciparum* pada pemeriksaan apusan darah tepi maka anak tersebut diambil sebagai sampel penelitian kemudian dihitung jumlah parasit. Parasit aseksual dan seksual dihitung dalam 200 sel darah putih. Dianggap negatif jika tidak dijumpai parasit pada 100 lapangan pandang.

Subjek dibagi menjadi dua kelompok secara random sederhana, kelompok I yaitu artesunate-klindamisin (artesunate 4 mg/kg dan klindamisin 7mg/kg per dosis) dan kelompok II diberikan kinin-klindamisin (kinin 10 mg/kg dan klindamisin 7mg/kg, per dosis). Semua obat anti malaria diminum di depan peneliti dan jika anak muntah dalam 15 menit setelah pemberian obat, maka obat dengan dosis yang sama diberikan kembali.

Respon terapi dinilai dengan mengevaluasi kegagalan pengobatan dinilai pada hari ke-3 sampai hari ke-28. Kegagalan pengobatan pada hari ke-3 disebut *early therapeutic failure (ETF)*, sedangkan kegagalan pengobatan setelah hari ke-3 sampai ke-28 disebut *late therapeutic failure (LTF)*. Analisis didasarkan kesembuhan pasien dengan menilai efektifitas obat diberikan, disebut *adequate clinical parasitology response (ACPR)* yaitu tidak ditemukan parasitemia pada hari ke-28 sebelumnya tidak dijumpai *early therapeutic failure dan late therapeutic failure*. Analisis tambahan dilakukan pada penurunan jumlah parasit dan efek samping obat.

Analisis data

Data yang terkumpul diolah, dianalisis, dan disajikan dengan *SPSS for Windows 15 (SPSS Inc. Chicago)*. Interval kepercayaan yang digunakan 95% dan batas kemaknaan $p < 0,05$. Analisis data untuk menilai

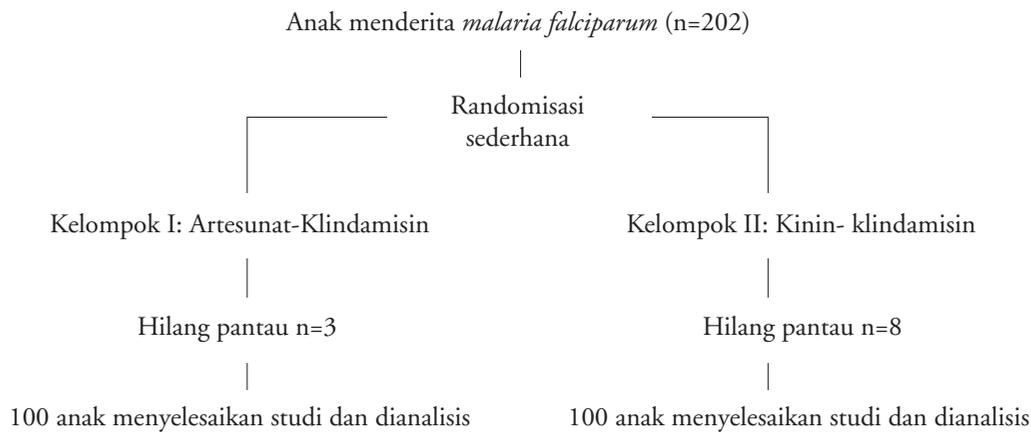
variabel-variabel kategorikal digunakan uji kai kuadrat sedangkan untuk mengetahui penurunan jumlah parasit digunakan uji t *independent*. Penelitian berbasis *intention to treat analysis*.

Hasil

Penelitian diikuti oleh 200 anak yang dibagi secara random menjadi 2 kelompok 100 anak untuk kelompok artesunat-klindamisin dan 100 anak untuk kelompok kinin-klindamisin. Selama pemantauan obat dijumpai 11 orang pasien hilang pantau. Tiga orang pada kelompok artesunate-klindamisin oleh

karena sakit dan 8 orang kelompok kinin-klindamisin hilang pantau disebabkan 5 anak tidak bersedia dilakukan pemeriksaan darah kembali dan 3 anak sakit (Gambar 1).

Dari Tabel 1 terlihat bahwa rerata umur responden yang memperoleh kombinasi artesunate-klindamisin hampir sama dengan mendapat terapi kombinasi kinin-klindamisin adalah 10 tahun. Status gizi pada mayoritas kedua kelompok adalah normal. Rerata parasitemia pada kelompok anak yang menerima terapi artesunat klindamisin dan kinin klindamisin tidak berbeda bermakna, masing-masing sebanyak 1157,1 (SD =86,33) parasit dan 1173,7 (SD=99,11) parasit.



Gambar 1. Jumlah subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik dasar responden penelitian

Karakteristik	Artesunate-klindamisin n = 100	Kinin-klindamisin n = 100	KI 95%	p
Jenis kelamin, n (%)				0,066
Laki-Laki	43 (43)	57 (57)		
Perempuan	57 (57)	43 (43)		
Umur, rerata (SD)	10,5 (10,28)	9,5 (1,66)	-1,05 – 3,05	0,338
Berat badan, rerata (SD)	21,0 (6,18)	23,2 (5,19)	-2,82 – 0,36	0,129
Tinggi badan, rerata (SD)	120,5 (12,18)	121,1 (9,67)	-3,85 – 2,29	0,617
Status gizi, n (%)				0,193
Severe malnutrition	11 (11)	2 (2)		
Moderate malnutrition	5 (5)	7 (7)		
Mild malnutrition	17 (17)	18 (18)		
Normoweight	51 (51)	54 (54)		
Overweight	12 (12)	16 (16)		
Obesitas	4 (4)	3 (3)		
Parasitemia, rerata (SD)	1157,1 (86,33)	1173,7 (99,11)	-42,48 – 9,36	0,209

Kelompok anak yang menerima artesunate dan klindamisin lebih awal terbebas dari parasit malaria. Tabel 1 memperlihatkan rerata waktu terbebas malaria pada kelompok artesunate dan klindamisin 7 hari, sedangkan pada kelompok kinin dan klindamisin membutuhkan waktu 8 hari, nilai $p=0,0001$ (berbeda secara signifikan).

Respon terapi ditunjukkan lebih baik oleh anak yang menerima terapi artesunate dan klindamisin dibandingkan terapi kinin-klindamisin masing-masing 94 orang (94%) dan 62 orang (62%). Anak yang mengalami *ETF* dan *LTF* pada kelompok responden yang memperoleh kinin dan klindamisin juga berbeda secara signifikan dengan kelompok artesunate dan klindamisin.

Tabel 3 menunjukkan angka kesembuhan berbeda signifikan hanya pada hari ketiga dan ketujuh setelah pemberian terapi. Angka kesembuhan pada kelompok artesunate dan klindamisin tampak lebih baik bila dibandingkan dengan angka kesembuhan yang dicapai oleh kelompok anak yang mendapat terapi kinin dan klindamisin, dari pengamatan hari ketiga sampai hari ke-28.

Angka kesembuhan tertinggi pada kelompok terapi artesunate dan klindamisin dicapai pada hari ketiga dan ke-14 yaitu 97%. Sedangkan pada kelompok terapi kinin dan klindamisin, angka kesembuhan yang paling baik pada hari ke-14 dan ke-28 setelah pemberian terapi, dengan tingkat kesembuhan 92%.

Penurunan persentase parasit pada kelompok anak yang mendapat artesunate dan klindamisin lebih besar dibandingkan kelompok anak yang memperoleh terapi kinin dan klindamisin. Pada hari ketiga dan ketujuh setelah pemberian kedua terapi, tampak perbedaan penurunan parasit pada kelompok dengan terapi artesunate dan klindamisin mencapai 81,16% dan 96,5% sedangkan pada kelompok II 76,16% dan 89,22%. Pada pengamatan hari ke-14 dan ke-28 persentase penurunan parasit pada kelompok kinin dan klindamisin mencapai 92%, tidak berbeda bermakna pada anak dengan terapi artesunate dan klindamisin, 97% dan 96% ($p>0,05$)

Tabel 4 menunjukkan beberapa efek samping dapat timbul pada pemberian obat. Efek samping yang timbul adalah mual, muntah, dan nyeri kepala. Efek samping tersebut terjadi pada hari pertama pemberian

Tabel 2. Perbedaan respon terapi

Respon Terapi	Artesunate-klindamisin	Kinin-klindamisin	P
	n = 100	n = 100	
Waktu pembersihan parasit, rerata (SD), hari	7,0 (0,71)	8,5 (2,90)	0,0001
ETF, n (%)	2 (2)	19 (19)	0,0001
LTF, n (%)	4 (4)	19 (19)	0,002
APCR, n (%)	94 (94)	62 (62)	0,0001

PCT = *Parasite Clearance Time*; ETF = *Early Treatment Failure*; LTF = *Late Treatment Failure*; ACPR = *Adequate Clinical and Parasitological Response*

Tabel 3. Analisis kesembuhan dan angka penurunan parasit

Parameter	Artesunate-klindamisin	Kinin-klindamisin	P
	n = 100	n = 100	
Angka kesembuhan setelah terapi (hari)			
Ke 3	97	81	0,0001
Ke 7	95	85	0,019
Ke 14	97	92	0,122
Ke 28	96	92	0,236
Angka penurunan parasit setelah terapi			
Ke 3	81,16	76,16	0,0001
Ke 7	96,51	89,22	0,02
Ke 14	97	92	0,122
Ke 28	96	92	0,236

Tabel 4. Efek samping selama 28 hari pengamatan

Efek samping (n,%)	Artesunat – klindamisin n= 100	Kinin – klindamisin n = 100	P
Mual	7 (7,0))	12 (12,0)	0,084
Muntah	2 (2,0)	5 (5,0)	
Nyeri kepala	2 (2,0)	1 (1)	
Tidak ada	89 (89)	82 (82)	

obat, baik pada kelompok artesunat-klindamisin maupun pada kelompok kinin-klindamisin. Tidak dijumpai perbedaan yang signifikan kejadian efek samping antara kedua kelompok .

Pembahasan

Masalah utama pada tata laksana malaria adalah kegagalan pengobatan yang disebabkan oleh karena ketidaktepatan regimen serta adanya plasmodium resisten terhadap obat anti malaria. Dalam upaya untuk mencegah resistensi obat malaria sebaiknya dimulai dengan perbaikan protokol. Kombinasi obat antimalarial yang baru sangat dibutuhkan, obat tersebut dapat menyembuhkan pasien tanpa memakan waktu yang lama daripada terapi standar.⁹⁻¹¹ Pengobatan kombinasi adalah penggunaan dua atau lebih obat antimalaria schizontosidal darah secara simultan, masing-masing obat mempunyai cara kerja yang independen dan mempunyai target biokimia yang berbeda terhadap parasit.¹² Namun saat ini kombinasi antimalaria termasuk artemisinin sering tidak sesuai secara farmakokinetik sehingga berpotensi untuk meningkatkan resistensi. Sampai saat ini artemisinin sering dikombinasikan dengan obat yang mempunyai waktu eliminasi panjang. Walaupun hasilnya baik untuk daerah endemis rendah tetapi tidak tepat untuk daerah yang endemis tinggi.⁸

Penelitian serupa sudah dilakukan pada 100 anak di Afrika yang menderita *Malaria falciparum* yang dilakukan dengan metode acak terbuka pada anak berumur 3 sampai 12 tahun dengan membandingkan artesunate-klindamisin dan kinin-klindamisin dengan pemberian dua kali per hari selama tiga hari berturut-turut. Didapatkan angka kesembuhan tidak berbeda bermakna pada hari ke 28 (87% dan 94%) antara kedua kelompok pengobatan.⁸

Klindamisin merupakan derivat linkomisin oral diabsorpsi dengan baik dan konsentrasi dalam plasma

mencapai puncak setelah 45 menit, dieliminasi 2-4 jam, dan mempunyai potensi yang kuat dalam menghambat *Plasmodium falciparum*. Kombinasi artemisinin dengan klindamisin tidak menunjukkan resistensi dan mempunyai efek yang sinergis. Pada umumnya klindamisin sering dikombinasi dengan kinin yang telah digunakan secara luas di Amerika Selatan dan telah terbukti efektif pada malaria akut dewasa dan anak.¹³⁻¹⁵ Namun, kasus *Plasmodium falciparum* resisten terhadap kinin sudah dilaporkan walaupun dampaknya belum meluas, dan sering tidak disukai oleh karena menyebabkan tinnitus pada anak maka kombinasi artesunate dan klindamisin dapat menjadi pilihan.¹⁶ Pengamatan 28 hari menunjukkan kesembuhan tertinggi pada kelompok artesunate-klindamisin dicapai pada hari ketiga dan ketujuh 97% (p=0,001) sementara pada kelompok kinin-klindamisin kesembuhan tertinggi dicapai pada hari ke-14 dan 28, 92% (p=0,236).

Derivat artemisinin dipilih sebagai dasar terapi kombinasi malaria yang penting saat ini oleh karena mampu menurunkan parasitemia lebih cepat sepuluh kali dari pada obat-obat antimalaria lainnya. Artesunate yang merupakan salah satu derivat artemisinin bekerja lebih cepat daripada kinin.¹⁷⁻¹⁹ Pada penelitian kami, didapatkan jumlah penurunan parasitemia pada kelompok artesunate dan klindamisin lebih besar dibandingkan kelompok kinin dan klindamisin. Pada hari ketiga dan ketujuh setelah pemberian kedua terapi, kelompok terapi artesunate dan klindamisin mendapatkan penurunan parasit telah mencapai 81,16% dan 96,5% sedangkan pada kelompok terapi yang lain 76,16% dan 89,22%. Pada pengamatan hari ke-14 dan ke-28 persentase penurunan parasit kelompok kinin dan klindamisin mencapai 92%, tidak berbeda bermakna dengan penurunan parasit pada anak yang memperoleh terapi artesunate-klindamisin.

Klindamisin dilaporkan dapat menyebabkan diare pada 2% sampai 20% kasus, maka harus diberikan hati-hati pada pasien dengan penyakit gastrointestinal

terutama yang mempunyai riwayat kolitis.¹⁹⁻²⁰ Kami, tidak menjumpai efek samping diare namun dijumpai mual, muntah, dan nyeri kepala. Efek samping ini terjadi pada hari pertama pemberian obat, baik pada kelompok artesunat-klindamisin maupun pada kelompok kinin-klindamisin. Tidak dijumpai perbedaan yang signifikan kejadian efek samping antara kedua kelompok. Pada pemantauan selanjutnya tidak ditemukan efek samping. Maka disimpulkan bahwa kombinasi artesunat-klindamisin lebih efektif daripada kombinasi kinin-klindamisin sehingga dapat dijadikan sebagai terapi alternatif pada pengobatan *Malaria falciparum* tanpa komplikasi pada anak

Daftar pustaka

1. Soedarmo SS, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI. Malaria. Dalam: Buku ajar infeksi dan pediatrik tropis. Edisi ke-2. Jakarta : IDAI; 2008.h.408-37.
2. Tjitra E. Pengobatan malaria dengan kombinasi artemisinin. Puslitbang Pemberantasan Penyakit Menular. Diunduh dari www.depkes.go.id. diakses tahun 2010.
3. Azlin E, Batubara I, Dalimunthe W, Siregar C, Lubis B, Lubis M, Pasaribu S. The effectiveness of chloroquine compared to fansidar in treating falciparum malaria. Paed Indones 2004; 44:17-20.
4. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI. Pedoman tata laksana kasus malaria di Indonesia: Gebrak Malaria Jakarta: Bakti Husada; 2005.h.1-38.
5. Zein U. Penanganan terkini malaria falciparum. Divisi Penyakit Tropik Dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran USU; 2005.h.1-13.
6. Yerra A, Nagar P. An overview of WHO guidelines on the management of malaria. 2008.
7. Battin M, White N. Are artemisinin derivatives safe in neonates? International Child Health Review Collaboration, penyunting. University of Auckland. New Zealand; 2006.h.1-3.
8. Ramharter M, Oyakhrome S, Klouwenberg, Adegnika AA, Agnandji ST, Missinou MA, dkk. Artesunate-clindamycin versus kinin-clindamycin in the treatment of Plasmodium Falciparum Malaria :A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2005; 40:1777-84.
9. Olliaro PL, Taylor WRJ. Developing artemisinin based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria: A review. J Postgrad Med 2004; 50:40-4.
10. Siahaan L. Kombinasi kinin-klindamisin 3 hari pada penderita malaria falciparum tanpa komplikasi. Maj Kedok Nusantara 2008; 41:88-92.
11. Tjitra E. Manifestasi klinis dan pengobatan malaria. Cermin Dunia Kedok 1994;94:7-13.
12. World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy. Geneva: WHO;2001.
13. Bertrand L. Clindamycin as an antimalarial drug: Review of clinical trials. J Antimicrob Chemother 2002; 46:2315-20.
14. Ramharter M, Noedl. H, Winkler. Graninger W, Wernsdorfer WH, Kremsner PG, Winkler S. In vitro activity and interaction of clindamycin combined with dihydroartemisinin against plasmodium falciparum. Antimicrob Agents and Chemother 2003;47:3494-9.
15. Pukritta S, Chantra A, Vanijanonta S, Clemens R. Therapeutic responses to quinine and clindamycin in multidrug-resistant falciparum malaria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000;2395-8.
16. Kremsner PG, Winkler S, Brand C, Neifer S, Bienzle U, Graninger W. Clindamycin in combination with chloroquine or quinine is an effective therapy for uncomplicated plasmodium falciparum malaria in children from Gabon. J Infect Dis 1994;169:467-70.
17. Borrmann S, Issifou S, Esser G, Adegnika AA, Ramharter M, Matsiegui PB, dkk. Fosmidomycin-clindamycin for the treatment of plasmodium falciparum Malaria. The J Infect Dis Soc of Am 2004; 190:1534-40.
18. Krause PJ. Malaria (Plasmodium). Dalam: Behrman ER, Kliegman MR, Jonson BH, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia; Saunders; 2004.h.1139-43.
19. Ganiswarna G, Setiabudy R, Suyatna FD. Dalam: Sukarban S, Zunilda SB, penyunting. Farmakologi dan terapi. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;1995. h.545-59.
20. Hardjasaputra SL, Budipranoto G, Sembiring SU. Clindamycin. Dalam: Data obat di Indonesia. Edisi ke -10. Gradian Medipress; 2002.h.336-7.