

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
DEFINISI.....	xvii
ABSTRAK.....	xix
ABSTRACT.....	xx
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	12
C. Tujuan Penelitian	12
D. Manfaat Penelitian	13
E. Keaslian Penelitian.....	14
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 18
A. Penyakit Malaria	18
1. Pengertian Penyakit Malaria	18
2. Gejala Klinis Malaria	21
3. Pengobatan Malaria falciparum	22
4. Dehydroartemisinin (DHA).....	26
5. Piperakuin	26
6. Primakuin	27
7. Farmokinetika Kombinasi DHA, Piperakuin, Primakuin	29
B. Landasan Teori.....	51
C. Kerangka Teori.....	55
D. Kerangka Konsep.....	56
E. Hipotesis Penelitian.....	56
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 58
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	58
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	59
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	59
1. Populasi Penelitian	59
2. Sampel dan Teknik Penentuan Sampel Penelitian	60
D. Pengumpulan Data.....	62

1. Observasi	63
2. Dokumentasi	63
E. Jenis dan Sumber Data	63
F. Variabel Penelitian	63
G. Definisi Operasional	67
H. Instrumen Penelitian	69
I. Prosedur Penelitian	71
1. Pendaftaran Penelitian di RSUD Tobelo	71
2. Pengurusan Ijin Penelitian dan Pengambilan Sampel	71
3. Prosedur kerja penelitian	80
J. Analisis Data	81
1. Analisis Statistis Deskriptif	81
2. Analisis Uji Regresi	81
3. Teknik Persentase (%)	84
K. Etika Penelitian/ <i>Ethical Clearance</i>	84
L. Jalannya Penelitian	85
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	86
A. Hasil Penelitian	86
1. Karakteristik Subjek Penelitian	87
2. Pemeriksaan Malaria pada Sampel Penelitian dan Pengobatannya	87
a. Pemeriksaan Malaria pada Pasien	87
b. Pengobatan dan Pengambilan Sampel Penelitian	88
3. Farmakokinetika Kombinasi Dehidroartemisinin (DHA), Piperakuin, dan Primakuin	92
a. Profil Farmakokinetika Kombinasi Dehidroartemisinin, Piperakuin, dan Primakuin pada Pasien Malaria Falciparum tanpa Komplikasi	93
b. Hubungan Kadar Obat dengan Klirens Parasit dari Kombinasi Dehidroartemisinin, Piperakuin, dan Primakuin	117
c. Efek Farmakologis dan Efikasinya dari Kombinasi Dehidroartemisinin, Piperakuin, dan Primakuin	122
B. Pembahasan	123
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	152
A. Kesimpulan	152
B. Saran	153
RINGKASAN	155
SUMMARY	161

DAFTAR PUSTAKA	166
LAMPIRAN	175

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Pengobatan Lini Kedua untuk Malaria falciparum Berdasarkan Berat Badan dengan DHP dan Primakuin	23
Tabel 2. Pengobatan Lini pertama Malaria falcifarum menurut Berat Badan dengan Artesuta, Amodiakuin dan Primakuin	24
Tabel 3. Pengobatan lini pertama malaria falcifarum (dengan Obat Kombinasi Kina dan Doksisiklin)	24
Tabel 4. Dosis Doksisiklin	24
Tabel 5. Pengobatan Lini Kedua untuk Malaria falciparum (dengan Obat Kombinasi Kina dengan Tetrasiklin)	25
Tabel 6. Dosis Teraksiklin	25
Tabel 7. Pengobatan Malaria falciparum pada Ibu Hamil	26
Tabel 8. Karakteristik Responden Penyakit Malaria yang Menjadi Sampel Penelitian di RSUD Tobelo Halmahera Utara	86
Tabel 9. Hasil Perhitungan Sediaan Hapus Tebal pada Pemeriksaan Ho September 2014 di RSUD Tobelo Halmahera Utara	87
Tabel 10. Pemberian Obat kepada Pasien Berdasarkan Berat Badan Pasien Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	89
Tabel 11. Pasien yang Mengalami Keluhan Selama Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	90
Tabel 12. Pemeriksaan Darah Hari Pertama Pengobatan Pasien Malaria Faldiparum di RSUD Tobelo	91
Tabel 13. Data Pasien Penelitian Menurut Hasil Laboratorium Hari Ke-7 dan 28 Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	92
Tabel 14. Konsentrasi Obat Dehidroartemisinin (DHA) dalam Plasma (Cp) pada Hari Pertama Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	94
Tabel 15. Konsentrasi Obat Piperakuin dalam Plasma (Cp) pada Hari Pertama Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	95
Tabel 16. Konsentrasi Obat Piperakuin pada Plasma (Cp) pada Hari 1 Pengobatan Pasien malaria Falciparum di RSUD Tobelo	96
Tabel 17. Piperakuin Pada Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo Pengobatan Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	98
Tabel 18. Primakuin Pada Pasien malaria Falciparum Pada hari Pertama Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	99
Tabel 19. Konsentrasi Obat Primakuin pada Plasma (Cp) pada Hari 2 - 28 Pengobatan Pasien malaria Falciparum di RSUD Tobelo	100
Tabel 20. Rerata Konsentrasi Obat Kombinasi Dehydroartemisinin (DHA), Pipierakuin, Primakuin hari Pertama dalam Plasma (Cp)	

	Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	102
Tabel 21.	Rerata Konsentrasi Obat Kombinasi Dehydroartemisinin (DHA), Pipierakuin, Primakuin dalam Plasma (Cp) Pengobatan Pasien Malaria Falciparum di RSUD Tobelo	105
Tabel 22.	Profil Farmakokinetika Dehyartemisinin (DHA) pada Pasien Malaria Falciparum tanpa Komplikasi di RSUD Tobelo	108
Tabel 23.	Profil Farmakokinetika Piperakuin pada Pasien Malaria Falciparum Falciparum tanpa Komplikasi di RSUD Tobelo	112
Tabel 24.	Profil Farmakokinetika Primakuin pada Pasien Malaria Falciparum Falciparum tanpa Komplikasi di RSUD Tobelo	115
Tabel 25.	Klirens Parasit dari KombinasiDeidroartemisinin, Piperakuin, dan Primakuin	117
Tabel 26.	C _{Mac} dan AUC Kombinasi DHA, Piperakuin, dan Primakuin dan Klirens Parasit	119
Tabel 27.	Hasil Uji regresi Pengaruh Kadar Maksimum (C _{max}) DHA, Piperakuin, dan Primakuin terhadap Klirens Parasit	119
Tabel 28.	Hasil Uji regresi Pengaruh AUC (luas daerah di bawah kurva) DHA, Piperakuin, dan Primakuin terhadap Klirens Parasit	120
Tabel 29.	Perbandingan Farmakokinetika Dehidroartemisinin (DHA), Piperakuin, dan Primakuin di Halmahera dengan Negara- negara Lain	130

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Siklus Hidup <i>Plasmodium Falciparum</i> (Widoyono,2008)	21
Gambar 2. Pentahapan Kinerja Obat (Ariens dan Simonis, 1982)	36
Gambar 3. Nasib Obat Dalam Tubuh (Hakim, 2012)	37
Gambar 4. Kurva Konsentrasi Obat Plasma Versis Waktu	42
Gambar 5. Efektivitas Kerja Obat dalam Tubuh dan Derajat Efek Farmakologi serta Toksologi	50
Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian	55
Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian	56
Gambar 8. Skema Uji Klinis Serial Intervensi Dehidroartemisinin + Peperakuin	58
Gambar 9. Prosedur Kerja Penelitian	85
Gambar 10. Rata-rata Konsentrasi Obat Kombinasi Dehidroartemisinin (DHA), Piperakuin, dan Primakuin Hari Pertama dalam Plasma (Cp)	104
Gambar 11. Konsentrasi Obat Kombinasi Dehidroartemisinin (DHA), Piperakuin, dan Primakuin Hari Pertama dalam Plasma	106
Gambar 12. Rata-rata Standar Deviasi Kosentrasi Plasma Kombinasi Dehidroartemisinin (DHA), Piperakuin, dan Primakuin Hari Pertama dalam Plasma	107
Gambar 13. Temuan Penelitian dan Solusi Pengobatan yang Efektif	147

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Formulir Pemeriksaan	175
Lampiran 2. Pengambilan Sampel	207
Lampiran 3. Data DHA, PQ, PM	210
Lampiran 4. Model Grafik	213
Lampiran 5. Grafik Konsentrasi Obat	218
Lampiran 6. Preparat Malaria	223
Lampiran 7. Data Kombinasi DHA, PQ, PM untuk Uji Regresi	225
Lampiran 8. Hasil Uji Regresi	228
Lampiran 9. Tabel Jadwal Penelitian	230
Lampiran 10. Surat-surat Ijin Penelitian	231
Lampiran 11. Penetapan Sampel WHO	238
Lampiran 12. Riwayat Peneliti	239

DAFTAR SINGKATAN

ACT	Artemisinin Combination Theraphy
ACPR	<i>adequate clinical and parasitological response</i>
ADME	absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
AUC	Area Under Curve
AAQ	<i>artesanate-amodiaquine</i>
Atpase	<i>Adenosinetriphosphatase</i>
BB	Berat badan
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
Cl	Clearance
Cp	Consentrasi Plasma
CyP	Cytrochrom P450
DHP	dehidroartemisinin dan piperakuin
DHA	Dihydroartemisinin
DKI Jakarta	Daerah Khusus Ibu kota Jakarta
DP3	Dehidro Piperaquine kelompok 3
DP4	Dehidro Piperaquine kelompok 4
DDR	<i>Drike Drupple</i>
DDT	<i>Dichlorodipheniltrchloroethane</i>
EDTA	<i>Ethylene Diamine Tetracitic Acid</i>
ETF	<i>Early Treatment Failure</i>
F	Fraksi obat yang diobservasi
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
G6PD	<i>Glucose 6-Phospatedehydrogenase</i>
GMR	<i>Ratio rata-rata geometris</i>
GOT	<i>Glutamat Oksalat asetat transaminase</i>
GPT	<i>Glutamat pimat transaminase</i>
Ka	Kecepatan absorpsi
Kel	Kecepatan eliminasi
KLB	Kejadian luar biasa
KEM	kadar efektif minimal
KTM	kadar toksik minimal
MEC	<i>Minimum Effect Concentration</i>
MTC	<i>Minimum Toxic Concentration</i>
MCMP	<i>Medicinal Chemistry and Molecular Phormacology</i>
LCF	<i>Late Cliical Failure</i>
LCMS	<i>Liquid chromatography–mass spectrometry</i>
Ln	<i>Linear</i>
LPF	<i>Late Parasitological Failure</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
P. falciparum	<i>Plasmodium falciparum</i>
Permenkes RI	Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia

RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RBM	<i>Roll Back Malaria</i>
Tmax	Tmaksimum
Tlag	Lag-time
T ½	Waktu Paruh
UNDP	<i>United Nations Development Programme</i>
UNICEF	<i>United Nation Children's Fund</i>
Vd	Volume distribusi
WHO	World Health Organization

DEFINISI

Dihydroartemisinin (DHA)	metabolit akhir dari derivat artemisinin, diberikan peroral dan rektal. Senyawa ini tidak larut dalam air, dan memerlukan formula yang tepat untuk menjamin absorpsi yang kuat
Malaria falciparum	penyakit infeksi yang diakibatkan oleh <i>P. Falciparum</i> yang ditandai dengan gejala klinis panas dingin dan berkeriang serta ada gejala prodromal ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium dengan sediaan tebal dan tipis.
Piperakuin	skizontosida darah untuk <i>P. falciparum</i> . Tersedia dalam bentuk tablet untuk pemberian per oral. Untuk meningkatkan efikasi piperakuin dikombinasikan dengan dihydroartemisinin dan trimetoprim dalam bentuk fixed dose combination piperakuin 320 mg dan dihydroartemisinin 40 mg
Primakuin	obat anti malaria kelompok 8 amino kuinolin yang bersifat skizontosida jaringan, gametosida dan sporontisida untuk plasmodium manusia. Obat ini merupakan obat malaria pelengkap atau tambahan pada pengobatan malaria klinis, pengobatan radikal dan pengobatan malaria berat dengan komplikasi. Primakuin mempunyai efek dengan menghambat proses respirasi mitokondrial dalam parasit malaria melalui metabolitnya yang bersifat sebagai oksidan. <i>Primakuin</i> (basa) diberikan per oral dengan dosis tunggal 0,75 mg/kg bb yang diberikan pada hari pertama.
Ka (kecepatan absorpsi)	tetapan kecepatan absorpsi yang menggambarkan kecepatan absorpsi, yakni masuknya obat ke dalam sirkulasi sistemik dari absorpsinya (saluran cerna pada pemberian oral, jaringan otot pada pemberian intramuskuler)
T _{max} (waktu mencapai kadar puncak)	kapasitas kadar obat dalam sirkulasi sistemik mencapai puncak. Di samping Ka, T _{max} ini juga digunakan sebagai parameter untuk menunjukkan kecepatan absorpsi, dan parameter ini lebih mudah diamati/dikalkulasi
C _{max} (kadar puncak)	kadar tertinggi yang terukur dalam darah/serum/plasma. Juga dijadikan sebagai tolak ukur, apakah dosis yang diberikan cenderung memberikan efek toksik atau tidak. Dosis

dikatakan aman apabila kadar puncak obat tidak melebihi kadar toksik minimal (KTM).

C_{\min} (kadar terendah)	kadar terendah yakni kadar terendah yang terukur dalam darah/serum/plasma
$t_{1/2}$	waktu paruh obat yang menggambarkan waktu yang dibutuhkan untuk mengubah jumlah obat di dalam tubuh menjadi separuh dari jumlah sebelumnya. Dengan kata lain, waktu dimana obat tereliminasi $\frac{1}{2}$ -nya lebih kecil (cepat) berarti eliminasinya lebih cepat. Obat yang $t_{1/2}$ -nya kecil lebih cepat dieksresi daripada obat dengan $t_{1/2}$ lebih lama
Cl (klirens/ <i>clearance</i>)	klirens tubuh total, yakni menggambarkan kemampuan individu untuk mengeliminasi obat yang ditunjukkan dengan besarnya volume darah yang dibersihkan dari obat per unit waktu
VD (volume distribusi)	volume hipotetis penyebaran obat dalam cairan tubuh
AUC (luas daerah di bawah kurva)	Kadar obat dalam sirkulasi sistemik (darah/serum/ plasma) vs. waktu (AUC) Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>) dapat dihitung pada berbagai periode pengamatan, sesuai kebutuhan