

EFIKASI DAN KEAMANAN KAPSUL PARE (*MOMORDICA CHARANTIA L*)-PRIMAKUIN DAN DIHIDROARTEMISIN PIPERAQUIN-PRIMAKUIN PADA PASIEN MALARIA VIVAX DI RSUD MANOKWARI TAHUN 2019

Christina Angela Sikteubun¹, Delina Hasan², Syamsuddin Abdillah³

¹Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Jakarta

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

³Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Jakarta

*Email : chr.angelia@gmail.com

ABSTRACT

The objective of the study was to determine the safety and efficacy of pare-primakuin capsules (KP-P) and dihydroartemesin piperazine-primakuin (DHP-P) in uncomplicated malaria vivax. This was a clinical study, prospective, efficacy and safety evaluation of KP-P and DHP-P and followed by 42 days. ITT and PP was performed to compare KP-P and DHP-P efficacy. Safety was evaluated based on the incidence or severity of clinical symptoms by 42 days of follow up. based on the incidence or severity of clinical symptoms by 42 days of follow up. Total of 50 plasmodium vivax mono-infection sui Tabel with the inclusion/exclusion criteria was randomized treated with KP-P or DHP-P. Patients during follow up did physical examination and checked for microscopic parasites, measurement of hemoglobin levels (day 0, 14, 28 and 42). Therapeutic efficacy by day 42 in ITT and PP population were 96% (KP-P) and 92% (DHP-P). The means of parasite clearance and fever clearance were 3-5 day. All patients with gametocytes on day 0, generally were cleared on day 7. There were an increasing number of patients with recovery hemoglobin at day 7 and 14: KP-P (24% and 100%) DHP-P (60% and 100%). One (4%) cases with KP-P and two (8%) with DHP-P had late treatment failure (LTF) at day 35. Adverse were mild, ie coughing and headaches for KP-P and nausea, headache, nausea, and vomiting. Pare-primakuin capsules and dihydroartemesinin-piperazine capsules was safe and effective for the treatment of uncomplicated malaria vivax.

Keywords : *Efficacy, Haemoglobin, , Safety, Parasite, Plasmodium.*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi dan keamanan dari kapsul pare-primakuin (KP-P) dan dihidroartemesin piperakuin-primakuin (DHP-P) pada malaria vivax tanpa komplikasi. Penelitian ini merupakan penelitian klinis, prospektif, evaluasi efikasi dan keamanan diamati selama 42 hari. Efikasi dianalisis dan dibandingkan secara ITT dan PP. Keamanan obat dievaluasi berdasarkan timbulnya atau memberatnya gejala klinis dalam kurun waktu 42 hari. Total 50 subjek monoinfeksi plasmodium vivax yang memenuhi kriteria diobati secara acak dengan KP-P atau DHP-P. Pasien selama kunjungan ulang dilakukan pemeriksaan fisik dan cek parasit mikroskopis, diukur kadar hemoglobin (hari 0, 14, 28 dan 42). Efikasi terapeutik pada hari ke 42 per populasi ITT dan PP adalah 96% (KP-P) dan 92% (DHP-P). Rerata bebas parasit dan bebas demam adalah 3-5 hari untuk KP-P dan 3 hari untuk DHP-P. Pasien dengan karier gametosit umumnya pada hari ke-7 sudah bebas gametosit. Terdapat peningkatan perbaikan hemoglobin pada hari ke 7, dan H14. Satu (4%) KP-P dan dua (8%) DHP-P mengalami kegagalan pengobatan kasep (Late Treatment Failure) di hari-35. Kejadian sampingan adalah ringan, yaitu batuk dan sakit kepala untuk KP-P dan DHP-P yaitu batuk, sakit kepala, mual, dan muntah. KP-P dan DHP-P adalah aman dan efektif pada pengobatan malaria vaivax tanpa komplikasi.

Kata kunci : Efikasi, Hemoglobin, Keamanan, Parasit, Plasmodium

LATAR BELAKANG

Malaria merupakan penyakit menular dan masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang harus ditangani secara efektif^[1]. Salah satu komitmen global pada *Millenium Development Goals* (MDGs) adalah menurunkan angka infeksi malaria. WHO memperkirakan jumlah kasus malaria setiap tahunnya berkisar antara 300-500 juta dengan angka kematian mencapai 1 juta kasus. *World Malaria Report 2015* menyebutkan bahwa kasus malaria telah menyerang 106 negara di dunia^[2]. Indonesia, sekitar 35 % penduduknya tinggal di daerah berisiko malaria dan dilaporkan sebanyak 38 ribu orang meninggal setiap tahunnya karena malaria berat. Lima provinsi dengan insiden dan prevalensi tertinggi adalah Papua (9,8% dan 28,6%), Nusa Tenggara Timur (6,8% dan 23,3%), Papua Barat (6,7% dan 19,4%), Sulawesi Tengah (5,1% dan 12,5%), dan Maluku (3,8% dan 10,7%). Dari 293 kabupaten/kota di seluruh Indonesia, 167 kabupaten berada di daerah endemik malaria, salah satunya adalah kabupaten Manokwari Papua Barat. Papua Barat merupakan salah satu wilayah endemis malaria di Indonesia dan merupakan salah satu dari 5 (lima) provinsi yang memiliki angka API tertinggi.

Hambatan terbesar dalam mengontrol penyakit malaria adalah menyebarluasnya resistensi parasit terhadap obat antimalaria. Resistensi malaria terjadi karena *strain* parasit mampu bertahan hidup dan atau

bertambah banyak meski sudah diberikan obat antimalaria dengan dosis yang sama atau lebih tinggi yang masih dapat ditoleransi oleh manusia^[3]. Obat yang saat ini digunakan golongan artemisin. Artemisin merupakan obat antimalaria yang didapat dari hasil isolasi dari tumbuhan *Artemisia annua* dan merupakan obat antimalaria yang diketahui mempunyai potensi yang sangat kuat untuk infeksi antimalaria. Akan tetapi, golongan artemisin mempunyai waktu paruh yang singkat sehingga sering timbul rekrudensi setelah terapi^[4].

Akhir-akhir ini parasit plasmodium mulai resisten terhadap golongan obat artemisin, secara *in vitro* ditandai dengan penurunan efektivitasnya (Bloland, 2001). Untuk mencegah timbulnya resistensi terhadap artemisin maka WHO merekomendasikan untuk menggunakan kombinasi obat antimalaria yang dikenal dengan *Artemisin Based Combination Therapies* (ACTs).

Berbagai penelitian terus dilakukan untuk mencari alternatif mengatasi resistensi obat antimalaria. Salah satu usaha yang dilakukan dengan memberikan obat-obat tradisional yang selama ini dilakukan oleh masyarakat.

Kajian entofarmakologi di wilayah Sei Kepayang Sumatra Utara berhasil menginventarisir sebanyak 16 (enam belas) tanaman obat yang digunakan sebagai antimalaria salah satunya adalah Pare (*Momordica charantia L*)^[4]. Pare atau nama

ilmiah *Momordica charantia* L merupakan salah satu obat malaria yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat yang hidup daerah tropis. Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mengeksplorasi kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam buah pare dan diketahui bahwa pare memiliki aktifitas biologi. Senyawa-senyawa tersebut adalah *momordicin*, *cucurbitacin*, *glycosida*, *charantin*, *charantosida*, *momordicilin*, *momordicinin*, *momordol*^[6], pada penelitian secara *in vivo* pada mencit ditemukan adanya aktivitas antimalaria dari ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L) dengan ED₅₀ sebesar 113,50 mg/kg BB yang artinya dari nilai tersebut diketahui pare tergolong tanaman yang memiliki antimalaria yang baik untuk dikembangkan sebagai obat antimalaria baru^[7]. Melalui studi *in vitro* aktivitas antiplasmodium dari pare membuktikan bahwa fraksi kloroform dari ekstrak pare (*Momordica charantia* L) menunjukkan aktivitas antiplasmodial yang baik dengan IC₅₀ 1,83±0,0029µg/ml^[8]. Serta tanaman pare (*Momordica charantia* L) mempunyai potensi sebagai antimalaria dengan memberikan kemopresi parasitemia (100%) pada dosis 200 mg/kg BB dibandingkan dengan obat klorokuin 20 mg/kg BB^[9].

Keberadaan kabupaten Manokwari dengan statusnya sebagai wilayah endemik dan seluruh daerahnya terdapat kasus malaria yang cukup tinggi merupakan salah

satu alasan mendasar dipilihnya wilayah ini sebagai lokasi penelitian. Meskipun di wilayah kabupaten Manokwari terdapat kasus penyakit malaria yang tinggi, namun penelitian mengenai penyakit malaria masih sangat minim.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental uji klinik dan dievaluasi secara prospektif terhadap pemberian KPP dan DHP-P pada subyek malaria vivax. Efikasi dan keamanan KP-P dan DHP-P dievaluasi selama 42 hari. Penelitian dilakukan dari bulan Januari hingga April 2019 di RSUD Manokwari Provinsi Papua Barat. Pemilihan lokasi berdasarkan atas data *Annual Parasite Incidence* (API) malaria.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subyek

Jumlah subyek malaria vivaks yang direkrut adalah 60 orang, hasil tersebut berdasarkan pemeriksaan mikroskopis. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 50 subyek penelitian yang dibagi menjadi 25 subyek diberi KP-P dan 25 subyek diberi DHP-P. Karakteristik subyek malaria vivax tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Malaria vivax

Karakteristik	KP-P		DHP-P	
	N	%	N	%
Subyek penelitian	25	100	25	100
Jenis kelamin				
Laki-laki	14	56	13	52
Perempuan	11	44	12	48
Umur (tahun)				
15-24	5	20	3	12
25-34	8	32	6	24
35-44	2	8	7	28
45-54	5	20	5	20
>55	5	20	4	16
Demam (>37,5 °C)	21	84	23	92
Anemia (<11 g/dL)	22	88	23	92
Gametosit (/µL darah)	20	80	18	72

Karakteristik pada penelitian ini menunjukkan bahwa penyebaran malaria *plasmodium vivax* dapat menyerang semua

kelompok umur. Hal ini menunjukkan bahwa daerah penelitian merupakan daerah endemis malaria. Karakteristik jenis kelamin terbanyak adalah pria.

B. Bebas Gejala Klinik

Tabel 2. Proporsi Subyek Terinfeksi *Malaria Vivax* menurut Gejala dan Tanda Klinis Pada Saat Rekrutmen

Gejala klinis	KP-P		DHP-P	
	N	%	N	%
Lemah	23	92	22	88
Sakit kepala	15	60	17	68
Pusing	13	54.2	16	64
Gangguan tidur	22	88	20	80
Menggigil	21	84	20	80
Berkeringat	16	64	18	72
Batuk	8	32	11	44
Tidak nafsu makan	17	68	19	76
Berdebar debar	5	20	8	32
Mual	12	48	13	52
Muntah	6	20	8	32
Sakit perut	4	16	2	8
Diare	2	8	1	4
Nyeri otot	23	92	24	96
Panas	21	84	23	92

Pasien datang pada awal pemeriksaan (H0) dengan berbagai macam gejala klinis yang ditemukan (Tabel 2). Gejala klinis

pasien malaria vivax secara bertahap sembuh selama kunjungan ulang. H1 ditemukan gejala tambahan pada beberapa pasien

setelah minum KP-P maupun DHP-P seperti timbulnya rasa mual dan muntah, berdebar-debar, sakit kepala dan pusing (Tabel 3 dan Tabel 4). Gejala mulai menurun dan hilang pada H7, tetapi muncul lagi pada H35 sebanyak 1 subyek dengan gejala klinis berupa berkeringat, nyeri otot, dan panas sedangkan pada DHP-P terjadi pada 2 subyek penelitian yaitu berupa menggigil, berkeringat, nyeri otot dan panas. Pada H42

gejala klinis pada semua subyek penelitian sudah hilang. Adanya demam, menggigil, badan lemah dan sakit kepala pada penderita, mungkin menjadi dasar untuk didiagnosis sebagai penyakit malaria secara klinis. Keluhan lain yang datang setelah minum obat, seperti muntah, mual, dan nafsu makan menurun lebih merupakan manifestasi dari penyakit saluran cerna (gastritis, tukak lambung dan sebagainya).

Tabel 3. Bebas Gejala Klinik Subyek Malaria Vivax pada KP-P

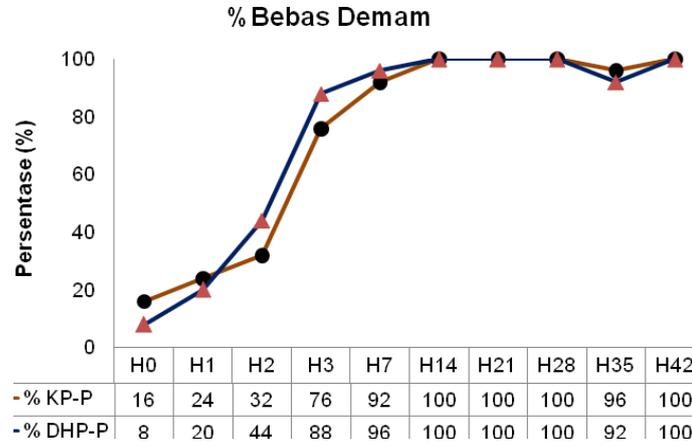
Gejala klinis	H0		H1		H2		H3		H7		H35		H42	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lemah	23	92	20	80	16	64	10	40	0	0	0	0	0	0
Sakit kepala	15	60	21	84	12	48	7	28	0	0	0	0	0	0
Pusing	13	54	8	32	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0
Gangguan tidur	22	88	16	64	9	36	5	20	0	0	0	0	0	0
Menggigil	21	84	15	60	7	28	0	0	0	0	0	0	0	0
Berkeringat	16	64	14	56	6	24	2	8	0	0	1	4	0	0
Batuk	8	32	3	12	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Tidak nafsu makan	17	68	12	48	5	20	0	0	0	0	0	0	0	0
Berdebar-debar	5	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mual	12	48	17	68	10	40	5	20	0	0	0	0	0	0
Muntah	6	24	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sakit perut	4	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diare	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nyeri otot	23	92	17	68	11	44	5	20	0	0	1	4	0	0
Panas	21	84	15	60	9	36	6	24	0	0	1	4	0	0

Tabel 4. Bebas Gejala Klinik Subyek Malaria Vivax pada DHP-P

Gejala klinis	H0		H1		H2		H3		H7		H35		H42	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lemah	22	88	16	64	13	52	7	28	0	0	0	0	0	0
Sakit kepala	17	68	20	80	15	60	5	20	0	0	0	0	0	0
Pusing	16	64	10	40	6	24	0	0	0	0	0	0	0	0
Gangguan tidur	20	80	15	63	6	26	5	20	0	0	0	0	0	0
Menggigil	20	80	13	52	9	36	3	12	0	0	1	4	0	0
Berkeringat	18	72	10	40	5	20	0	0	0	0	2	8	0	0
Batuk	11	44	18	72	13	52	6	24	0	0	0	0	0	0
Tidak nafsu makan	19	76	15	60	10	43	4	16	0	0	0	0	0	0
Berdebar-debar	8	32	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mual	13	52	17	68	8	32	4	16	0	0	0	0	0	0
Muntah	8	32	18	72	12	48	5	20	0	0	0	0	0	0
Sakit perut	2	8	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diare	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nyeri otot	24	96	20	80	15	60	7	28	0	0	1	4	0	0

Gejala klinis	H0		H1		H2		H3		H7		H35		H42	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Panas	23	92	17	56	10	40	4	16	0	0	2	8	0	0

C. Bebas Demam



Gambar 1. Proporsi Bebas Demam Subyek Malaria Vivax pada Hari Kunjungan Ulang

Subyek yang mengalami demam terjadi hingga H7, dan bebas demam terjadi pada H14 (Gambar 1). Demam yang merupakan manifestasi klinis juga diikutsertakan pada penilaian bebas gejala klinis. Hasil analisis menunjukkan terjadi peningkatan bebas gejala klinis pada jadwal kunjungan ulang subyek penelitian, dan mencapai proporsi bebas gejala klinis 100%. Demam pada malaria dipicu oleh interaksi antigen malaria dengan sistem imun yang menginduksi prostaglandin menyebabkan hipotalamus merubah ambang normal suhu tubuh. Proses ini melibatkan sistem imun seperti TNF- α dan IL-6. Pemberian DHP akan menurunkan jumlah parasit dengan cepat dan mengurangi / meniadakan interaksi antigen malaria dan sistem imun sehingga kejadian demam menghilang. Kejadian

demam yang masih ditemukan setelah H7 dihubungkan dengan adanya kegagalan pengobatan dan infeksi lain.

D. Bebas Parasit dan Gametosit

Subyek malaria vivax yang datang mempunyai rata-rata kepadatan parasit aseksual yang bervariasi. Rerata kepadatan parasit pada KP-P sebesar 7550/ μ L dan DHP-P sebesar 7369/ μ L darah. Parasit masih ditemukan sampai H3 dan mulai bebas parasit pada H7 hingga H28. Pada H35 ditemukan kembali adanya parasit setelah pemeriksaan mikroskopis (Tabel 5). Munculnya kembali parasit, diartikan sebagai kegagalan dalam pengobatan yang ditemukan pada 1 subyek KP-P dan 2 subyek DHP-P

Tabel 5. Bebas Parasit Subyek Malaria Vivax pada KP-P dan DHP-P

Hari	KP-P		DHP-P	
	Mean	SD	Mean	SD
H0	7555.40	2201.39	7369.20	2046.87
H1	4910.40	1745.86	4133.60	1827.08
H2	2492.80	1031.94	1913.60	1363.99
H3	850.56	395.71	161.60	307.35
H7	0.00	0.00	0.00	0.00
H35	20.80	104.00	24.96	99.07
H42	0.00	0.00	0.00	0.00

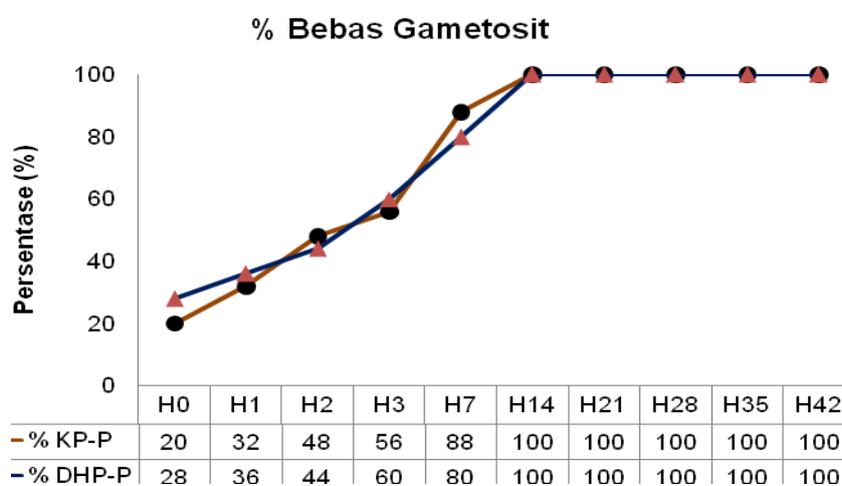
Tabel 6. Hasil Uji Statistik KP-P dan DHP-P terhadap Jumlah Parasit Aseksual dan Gametosit pada H-3 Kunjungan Ulang

Stadium parasit	KP-P		DHP-P		P value
	N (%)	Mean ± SD	N (%)	Mean ± SD	
Jumlah parasit aseksual	25 (100%)	850.56 ± 395.71	6 (12%)	161.60 ± 307.35	0.000 ^a
Gametosit	11 (22%)	1.44 ± 0.51	10 (20%)	1.40 ± 0.50	0.729 ^a

Keterangan ^a = Mann Whitney Test

Penurunan jumlah angka parasit aseksual dan gametosit terlihat pada Tabel 6. Sebanyak 25 subyek (100%) KP-P dan 6 subyek (12%) DHP-P masih memiliki parasit aseksual dalam darah setelah minum obat pada H3. Perbandingan jumlah parasit aseksual KPP-P dan DHP-P penelitian

menunjukkan ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Penurunan jumlah gametosit pada dua kelompok obat tidak jauh berbeda. Hal ini terlihat dari nilai signifikansi sebesar 0.729 (p>0.05) yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok KP-P maupun DHP-P (Tabel 6).



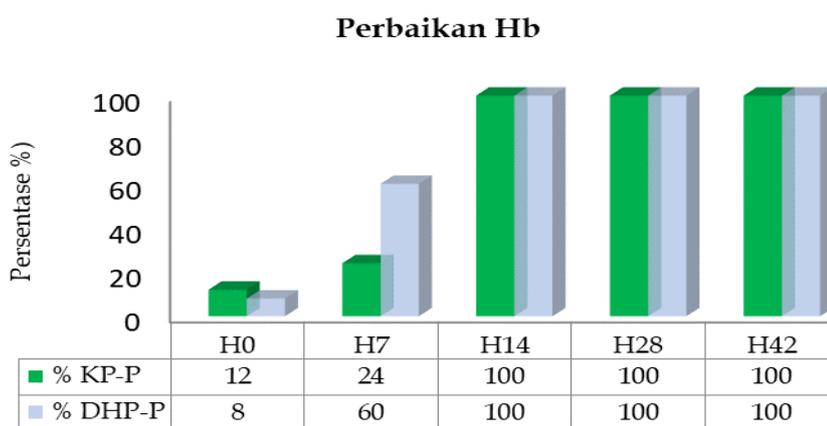
Gambar 2. Proporsi Bebas Gametosit Subyek Malaria Vivax pada Hari Kunjungan Ulang

Pada penelitian ini parasit aseksual sebelum pengobatan DHP tidak mempengaruhi waktu bebas gametosit, walaupun pada beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa densitas parasit awal berpengaruh terhadap waktu bebas gametosit setelah pengobatan dengan ACT^[10]. Sebanyak 80% pada pengobatan KP-P dan 72% pada DHP-P subyek penelitian adalah pembawa gametosit dan setelah diberi terapi pengobatan KPP dan DHP-P gametosit menurun dan hilang pada H14. Gametosit malaria vivax ditemukan pada 12 subyek di H0. Gametosit masih terdeteksi sampai H7 setelah pengobatan dan bebas gametosit pada dua kelompok obat baik KP-P maupun DHP-P terjadi pada H14 (Gambar 2). Penelitian yang serupa di Lampung menunjukkan bahwa pada H3 setelah pengobatan DHP masih ditemukan gametosit sebanyak 17,4%, namun dengan densitas yang lebih tinggi,

selanjutnya gametosit menghilang sempurna pada hari yang sama (H35). Apabila densitas parasit aseksual tinggi maka kemungkinan terbentuknya gametosit juga tinggi, walaupun hal tersebut bukan merupakan faktor utama karena masih terdapat faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi^[11]

E. Perbaikan Hemoglobin

Peningkatan proporsi perbaikan Hb dari H0 ke H7 meningkat sekitar 12% pada KP-P dan 52% pada DHP-P. Sementara peningkatan proporsi perbaikan Hb dari H7 ke H14 adalah 76% pada KP-P dan 40% pada DHP-P. H14 hingga H42 perbaikan Hb sudah kembali normal pada subyek malaria vivax. Gambar 3 menunjukkan terjadi perbaikan hemoglobin pada subyek malaria vivaks pada pasca pengobatan KP-P maupun DHP-P di H14, H28 dan H42.



Gambar 3. Proporsi Perbaikan Hemoglobin Subyek Malaria Vivax pada Hari Kunjungan Ulang

F. Berat badan dan Tekanan darah

Peningkatan dalam berat badan rata-rata peserta dicatat (Tabel 7). Hasil ini diperoleh tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Tekanan darah baik sistolik maupun diastolik yang dicatat untuk subyek pada awal adalah 114.52 mmHg dan 116.92 mmHg untuk sistolik KP-

P maupun DHP-P dan 79.84 mmHg dan 78.00 mmHg untuk diastolik baik KP-P maupun DHP-P diamati selama penelitian. Perbandingan tekanan darah awal dengan akhir penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik (Tabel 7).

Tabel 7. Hasil Uji Statistik KP-P dan DHP-P terhadap Berat Badan dan Tekanan Darah pada Sebelum dan Setelah Pengobatan

Hari ke-	Pengobatan	Berat badan		Sistolik		Diastolik	
		Mean	<i>p-value</i>	Mean	<i>p-value</i>	Mean	<i>p-value</i>
H0	KP-P	72.49	0.221a	114.52	0.641b	79.84	0.254b
	DHP-P	69.94		116.92		78.00	
H14	KP-P	73.38	0.195a	114.48	0.519b	79.08	0.612b
	DHP-P	70.75		113.64		78.20	
H28	KP-P	73.55	0.238a	114.52	0.202b	80.04	0.168a
	DHP-P	71.18		115.64		78.12	
H42	KP-P	73.43	0.267a	116.00	0.392b	80.12	0.692b
	DHP-P	71.19		117.60		78.96	

Keterangan : a = Independent Samples Test ; b = Mann Whitney Test

G. Efek pengobatan pada hematologis

Indeks hematologis untuk parameter hematologi semuanya ditemukan berada dibawah kisaran normal untuk semua subyek pada awal kunjungan kecuali leukosit yang berada dalam kisaran normal. Terjadi perubahan perbaikan hematologis setelah

pengobatan hari ke-3. Laporan ini berubah bahkan membaik setelah perawatan (Tabel 8). Pengujian statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam parameter hematologi. Perlakuan itu juga tampaknya tidak mempengaruhi parameter yang dinilai.

Tabel 8. Efek pengobatan terhadap parameter hematologis

Parameter	Nilai normal	H0			H14			H28			H42		
		Mean		<i>p-value</i>	Mean		<i>p-value</i>	Mean		<i>p-value</i>	Mean		<i>p-value</i>
		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P	
Hemoglobin (g/dL)	13.5-18	9.12	9.31	0.599 ^a	13.94	14.00	0.017 ^b	14.34	14.60	0.035 ^b	14.87	14.44	0.140 ^a
Hematokrit (%)	L = 40-49 P = 37-43	22.20	23.52	0.485 ^a	41.80	41.40	0.664 ^a	42.16	41.56	0.537 ^a	42.12	43.24	0.093 ^b
Leukosit (/μL)	4000-10000	6100	6192	0.884 ^a	6128	6248	0.772 ^b	6760	6636	0.793 ^a 7 ^a	7092	6968	0.730 ^a
Eritrosit (jt/mm ³)	L = 4.5-6.5 P = 3.9-5.6	2.87	3.22	0.126 ^b	4.38	4.27	0.550 ^a	4.91	4.84	0.675 ^a	5.08	5.04	0.834 ^a
Trombosit (ribu/mm ³)	150-400	95.68	101.16	0.135 ^b	223.1 6	224.12	0.929 ^a	220.9 6	226.48	0.930 ^b	252	242	0.497 ^b

Keterangan : ^a = Independent Samples Test ; ^b = Mann Whitney Test

H. Efek pengobatan pada biokimia
 Penilaian efek pengobatan KP-P dan DHP-P pada parameter biokimia (Tabel 9), menunjukkan bahwa semua parameter yang diukur baik tes fungsi hati: albumin, SGOT, SGPT, bilirubin toral, bilirubin direck dan protein total; tes fungsi ginjal: kreatinin dan

ureum; lemak darah: trigliserida dan kolesterol; glukosa dan asam urat tidak terpengaruh secara signifikan setelah pengobatan. Walaupun pengukuran awal berbeda dari akhir penelitian, variasi ini ditetapkan secara klinis dan statistik tidak ada perbedaan yang signifikan.

Tabel 9. Efek pengobatan terhadap parameter biokimia

Parameter	Nilai normal	H0			H14			H28			H42		
		Mean		p-value									
		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P		KP-P	DHP-P	
Albumin (mg %)	3.8-5.2	4.38	4.16	0.123 ^a	4.32	4.42	0.435 ^a	4.51	4.52	0.969 ^b	4.34	4.26	0.618 ^b
SGOT (µ/mL)	L = 7-24 P = 7-21	13.72	14.39	0.625 ^a	15.40	14.84	0.661 ^a	14.84	14.04	0.486 ^a	15.68	15.76	0.953 ^a
SGPT (µ/mL)	L = 7-32 P = 7-36	21.52	21.64	0.949 ^a	18.64	21.96	0.096 ^a	22.00	22.76	0.753 ^a	21.92	22.96	0.597 ^a
Bilirubin total (mg %)	0.2-1.0	0.60	0.58	0.596 ^b	0.59	0.56	0.589 ^b	0.57	0.64	0.391 ^b	0.62	0.56	0.413 ^b
Bilirubin direck (mg%)	0.05-0.3	0.18	0.17	0.640 ^a	0.19	0.20	0.648 ^a	0.21	0.20	0.572 ^b	0.17	0.21	0.068 ^b
Protein total (mg %)	6.6-8.3	7.14	7.12	0.890 ^a	7.35	7.12	0.110 ^b	7.23	7.28	0.689 ^b	7.38	7.15	0.057 ^b
Kreatinin (mg %)	L = 0.9-1.1 P = 0.8-0.9	0.92	0.91	0.451 ^b	0.98	0.95	0.742 ^b	0.93	0.94	0.311 ^b	0.95	0.95	0.884 ^b
Ureum (mg %)	10-50	26.52	24.08	0.283 ^a	29.56	25.76	0.157 ^a	24.76	26.36	0.411 ^a	27.48	25.16	0.229 ^a
Kolesterol (mg/dL)	<200	123.40	123.48	0.991 ^a	126.68	121.80	0.509 ^a	130.72	125.92	0.354 ^a	127.84	123.60	0.462 ^a
Trigliserida (mg/dL)	L = 35-135 P = 40-160	109.52	105.80	0.543 ^a	113.36	112.32	0.882 ^a	113.76	113.64	0.985 ^a	109.28	107.88	0.771 ^a
Glukosa (mg %)	<140	110.32	108.28	0.466 ^a	110.64	108.88	0.394 ^a	112.96	108.16	0.244 ^b	109.80	110.96	0.823 ^b
Asam urat (mg %)	L = 3.4-7.0 P = 2.4-5.7	4.49	4.33	0.586 ^a	113.36	4.82	0.206 ^a	113.36	4.42	0.431 ^b	4.80	4.42	0.222 ^a

Keterangan : ^a = Independent Samples Test ; ^b = Mann Whitney Test

I. Efikasi

Penelitian ini menunjukkan bahwa KP-P mendapatkan persentase keberhasilan lebih tinggi (96%) dibandingkan dengan DHP-P (92%) setelah pengamatan selama 42 hari (Tabel 10). Hal ini diakibatkan karena pada pengobatan DHP-P terdapat 2 kasus ditemukannya kembali parasitemia pada H35 sementara pada KP-P hanya terjadi 1 kasus relaps. Kegagalan pengobatan terhadap *plasmodium vivax* didapatkan pada 3 subyek

yakni 1 pada KP-P dan 2 pada DHP-P. yang didiagnosa sebagai infeksi *P vivax*. Seperti diketahui pada *vivax*, kegagalan yang terjadi dapat berupa resisten, relaps atau reinfeksi yang tidak dapat dijelaskan. Efikasi KP-P pada ITT dan PP analisis adalah 96% dan 100% sedangkan efikasi pada ITT dan PP analisis adalah 92% dan 100%. Hal ini membuktikan bahwa KP-P dan DHP-P efektif terhadap malaria *vivax* dan sejalan dengan laporan penelitian sebelumnya^[12].

Tabel 10. Efikasi Pengobatan KP-P dan DHP-P pada Subyek Malaria Vivax

Parameter	H28		H42	
	KP-P (n=25)	DHP-P n=25)	KP-P (n=24)	DHP-P (n=23)
<i>Treatment Failure</i>	25	25	1/25	2/25
LCF	0	0	1	2
ITT	25/25 (100)	25/25 (100)	24/25 (96%)	23/25 (92%)
PP	25/25 (100)	25/25 (100)	24/24 (100%)	23/23 (100%)

Keterangan: LCF=*Late Clinical Failure*; ITT=*Intention To Treat*; PP=*Per Protocol*; n= *Jumlah sampel*

J. Keamanan

Keamanan obat dievaluasi berdasarkan timbulnya atau memberatnya gejala klinis dalam kurun waktu 42 hari setelah pengobatan. Kejadian efek samping (adverse event) pada penelitian ini adalah gejala atau tanda klinis yang sebelumnya tidak ada pada saat datang, namun timbul atau bertambah berat pada saat kunjungan ulang. Kejadian efek samping yang dilaporkan umumnya menyerupai gejala klinis pada malaria dilihat pada Tabel 11. Pada penelitian untuk KP-P ditemukan mual dan sakit kepala. Sementara untuk DHP-P ditemukan mual, batuk dan sakit kepala.

Kejadian sampingan yang terjadi ringan dan dapat ditolerir oleh subyek. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya [12] Pemantauan efek samping dilihat juga berdasarkan parameter pemeriksaan biokimia meliputi pemeriksaan tes fungsi hati, fungsi ginjal, lemak darah maupun glukosa serta asam urat. Pemeriksaan dilakukan diawal sebelum diberikan terapi pengobatan KP-P maupun DHP-P dan sesudah pengobatan. Hasil yang diperoleh adalah tidak ada perubahan nilai dari hasil biokimia baik sebelum maupun sesudah diberikan terapi.

Tabel 11. Kejadian Sampingan Pengobatan KP-P dan DHP-P Pada subyek Malaria Vivax Sampai Hari ke 42

Kejadian sampingan	KP-P (n=25)	DHP-P (n=25)
Mual	4 (16%)	5 (20)
Muntah	0	7 (28%)
Batuk	0	7 (28%)
Sakit kepala	6 (24%)	3 (12%)

KESIMPULAN

Pengobatan kapsul pare-primakuin (KP-P) efektif terhadap malaria vivax setelah pengobatan selama 42 hari dengan ITT sebesar 96% dan PP 100% dengan waktu bebas parasit pada H-7. Terapi KP-P dan DHP-P sama-sama efektif terhadap malaria vivax tanpa komplikasi dengan angka masing-masing adalah KP-P sebesar 96% dan DHP-P sebesar 92%. Pengobatan kapsul pare dan primakuin dari segi keamanan memiliki efek samping yang ringan dan mirip dengan gejala klinis yaitu mual dan sakit kepala. Efek pemberian kapsul pare primakuin terhadap hematologi, fungsi hati, fungsi ginjal, lemak darah, gula darah dan asam urat terjadi perubahan dan masih dalam rentang batas normal. Kejadian sampingan KPP lebih aman yaitu mual dan muntah dibandingkan dengan DHP-P yaitu mual, muntah, batuk dan sakit kepala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI (2015) Profil Kesehatan Indonesia, Kemenkes Republik Indonesia. Jakarta.
2. Kementerian Kesehatan RI (2016) 'Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI'. Jakarta.
3. Bloland, P. B. (2001) 'Drug resistance in malaria', 41(3-4), pp. 45-53.
4. Amit Bhattacharyaa, Lokesh C.Mishraa, Manish Sharmaa, Satish K.Awasthib, V. K. B. (2009) 'Antimalarial Pharmacodynamics of Chalcone Derivatives in Combination with Artemisinin Against Plasmodium Falciparum in vitro', *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson, 44(9), pp. 3388-3393.
5. Abdillah Syamsudin, Risma Marisi Tambunan, Yanti M Sinaga, Y. F. (2014) 'Ethno-botanical survey of plants used in the traditional treatment of malaria in Sei Kepayang, Asahan of North Sumatera', 7(Suppl 1), pp. 1-4.
6. Susilawati, S., Hermansyah, H. and Sriwijaya, U. (2014) 'Uji Potensi Antiplasmodium Ekstrak Buah Pare (Momordica charantia L .) terhadap Plasmodium Falcifarum.
7. Theresia SL (2014) *Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol dari lima jenis tanaman pada mencit yang diinfeksi plasmodium berghei strain ANKA (skripsi)*. Jakarta: Universitas Pancasila.
8. Shehab Ali Yousif (2014) 'In Vitro Screening of Antiplasmodium Activity of Momordica Charantia', 6456(10), pp. 29-33.
9. Olufunke Christy, A. et al. (2016) 'The Antimalaria Effect of Momordica Charantia L. and Mirabilis Jalapa Leaf Extracts Using Animal Model.', *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(24), pp.

344–350.

10. Beshir, K. B. *et al.* (2017) ‘Residual Plasmodium falciparum Parasitemia in Kenyan Children After Artemisinin-Combination Therapy Is Associated With Increased Transmission to Mosquitoes and Parasite Recurrence’, 208, pp. 2017–2024.
11. Bousema, T. and Drakeley, C. (2011) ‘Epidemiology and Infectivity of Plasmodium Falciparum and Plasmodium Vivax Gametocytes in Relation to Malaria Control and Elimination’, 24(2), pp. 377–410.
12. Timothy M E Davis, H. A. K. and K. F. I. M. (2005) ‘Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria’, (March).