

**UJI EFIKASI KLOROKUIN TERHADAP *Plasmodium falciparum*
DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN RESISTENSI
DI KECAMATAN WANADADI DAN SEKITARNYA
DI KABUPATEN BANJARNEGARA**



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2 Magister IKM
Konsentrasi Epidemiologi Lapangan**

Oleh :

**DEWI SULISTYATI
NIM. E4A.000009**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

UPT-PUSTAK-UNDIP

UJI EFIKASI KLOROKUIN TERHADAP *Plasmodium falciparum*
DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN RESISTENSI
DI KECAMATAN WANADADI DAN SEKITARNYA
DI KABUPATEN BANJARNEGARA

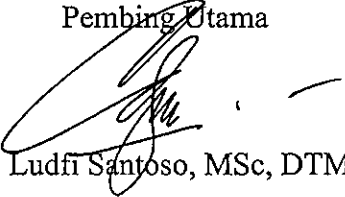
TESIS

Oleh :
DEWI SULISTYATI
NIM. E4A.000009

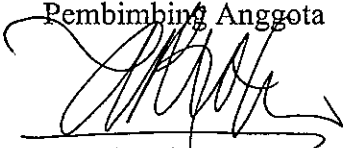
Telah dipertahankan dihadapan Dewan Penguji
Pada tanggal 11 Agustus 2003
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui


Pembimbing Utama


Dr. Ludfi Santoso, MSc, DTM&H

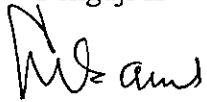
Pembimbing Anggota

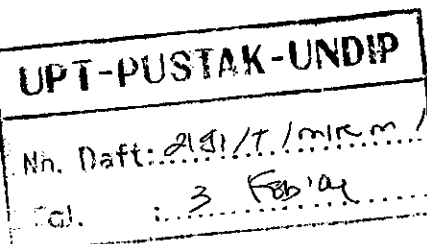
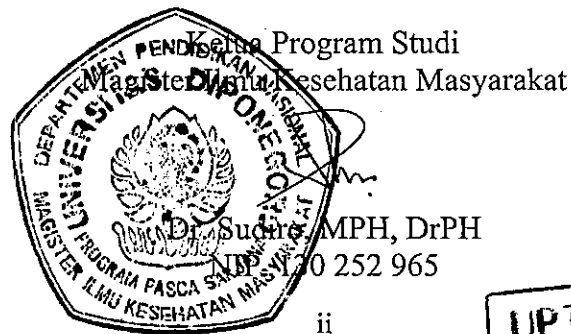

Dr. Ari Udiyono, M.Kes

Penguji I


Prof. Dr. dr. H. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD.KTI

Penguji II


Drs. Sukanto, SKM, DAPE



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2003

Dewi Sulistyati

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

IDENTITAS DIRI

1. Nama : Dewi Sulistyati
2. Tempat & Tanggal lahir : Semarang, 23 Maret 1971
3. Status : Kawin
4. Alamat : Jl. Medoho Barat I/31 Sambirejo Semarang

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Tahun 1977 – 1983 : Lulus SD Negeri Wonodri 1 Semarang
2. Tahun 1883 – 1986 : Lulus SMP Kanisius St. Yoris Semarang
3. Tahun 1886 – 1989 : Lulus SMA Negeri 1 Semarang
4. Tahun 1989 – 1994 : Lulus Sarjana Kesehatan Masyarakat
UNDIP Semarang
5. Tahun 2000 : Melanjutkan pendidikan pada Program
Pascasarjana Kesehatan Masyarakat UNDIP

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Tahun 1995 - 2000 : Staf Sie Data dan Informasi Kanwil Depkes
Propinsi Jateng
2. Tahun 2000 – sekarang : Staf Sie Manajemen Informasi Kesehatan
Dinas Kesehatan Propinsi Jateng

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Uji Efikasi Klorokuin terhadap *Plasmodium falciparum* dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Resistensi di Kecamatan Wanadadi dan Sekitarnya di Kabupaten Banjarnegara”.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Master Kesehatan Masyarakat pada Program Magister Epidemiologi Lapangan Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Sejak penyusunan proposal, pengumpulan data di lapangan sampai penyusunan tesis ini, berbagai hambatan dan permasalahan telah dihadapi. Berkat dukungan dan bimbingan berbagai pihak, maka tesis ini dapat diselesaikan. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, terutama kepada :

1. Prof. Dr. dr. H. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD.KTI selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, Ketua Konsentrasi Epidemiologi.
2. dr. Ludfi Santoso, MSc, DTM&H selaku pembimbing utama
3. dr. Ari Udiyono, M.Kes selaku pembimbing pendamping
4. dr. Budihardja, DTM&H, MPH selaku Kepala Subdin Perencanaan Kesehatan Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah selaku atasan yang telah memberi ijin untuk mengikuti pendidikan
5. Kepala Puskesmas Wanadadi beserta staf yang telah membantu dan memberikan kemudahan dalam melaksanakan penelitian di lapangan
6. Kepala Stasiun Lapangan Pemberantasan Vektor Banjarnegara beserta staf yang turut membantu memberikan informasi yang penulis perlukan
7. Para penderita malaria beserta keluarga yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini.

8. Teman-teman seangkatan mahasiswa program pasca sarjana IKM angkatan 2000 khususnya konsentrasi epidemiologi yang telah memberikan semangat dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan dan penelitian ini.
9. Yang aku kasihi dan sayangi : anak-anakku Shobrina dan Sophia, suamiku dr. Sigit Armunanto dan kedua orang tua atas segala pengorbanan, kesabaran, dorongan semangat dan iringan do'a selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan moril dan materiil selama penulis menjalani pendidikan, penelitian dan penulisan tesis ini.

Semoga segala bantuan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis menjadi amal ibadah yang diterima oleh Allah SWT.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan keterbatasan penelitian ini, oleh karena itu kritik dan saran dari berbagai pihak sangat penulis harapkan dalam rangka perbaikan dan penyempurnaannya. Akhirnya penulis berharap dengan segala kekurangannya, semoga tesis ini dapat memberikan sesuatu yang bermanfaat bagi semua pihak. Amin.

Semarang, Agustus 2003

Penulis

ABSTRAK

DEWI SULISTYATI

“Uji Efikasi Klorokuin terhadap *Plasmodium falciparum* dan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya di Kabupaten Banjarnegara.”

(xvi + 107 halaman + tabel + grafik + gambar + lampiran)

Latar belakang. Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui program pemberantasan malaria. Salah satu kendala yang sering dijumpai adalah kegagalan pengobatan karena parasit malaria yang telah resisten terhadap obat.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan memperoleh gambaran kejadian *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin, faktor risiko kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya, dan untuk mengetahui kadar regimen obat yang dijual bebas di warung/toko di daerah penelitian.

Metode. Penelitian deskriptif untuk uji efikasi klorokuin terhadap *P. falciparum*, serta uji kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria. Penelitian observasional untuk mengetahui faktor risiko terjadinya resistensi *P. falciparum* dengan rancangan *cross sectional*. Populasi studi adalah penderita positif malaria *falciparum* yang berobat di Puskesmas I Rawat Inap Wanadadi, dari bulan Maret – Juni 2002 yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil. Uji efikasi klorokuin pada 79 subyek penelitian sampai evaluasi hari ke-28 ditemukan 16,5% *late clinical failure (LCF)*, 6,3% *late parasitological failure (LPF)*, 77,2% *adequate clinical and parasitological response (ACPR)* dan tidak ada penderita *Early treatment failure (ETF)*. Hasil uji kadar klorokuin dalam regimen obat 100% memenuhi syarat. Hasil analisis multivariat, faktor risiko yang mempengaruhi kejadian resistensi adalah obat disisakan bila gejala hilang (RP=15,3), adanya efek samping mual (RP=15,6) dan dosis tidak tepat (RP=4,9).

Simpulan. Kec. Wanadadi, Punggelan dan Banjarmangu merupakan daerah ditemukan kasus gagal obat atau resisten. Prevalensi kasus gagal obat atau resisten di Kec. Wanadadi 17,6%, Punggelan 22,9% dan Banjarmangu 40%. Minum obat disisakan, efek samping mual dan dosis tidak tepat merupakan faktor risiko terjadinya resistensi. Kadar regimen obat yang diperiksa 100% memenuhi syarat.

Kata kunci: Malaria *falciparum*, klorokuin, resistensi, faktor risiko, kadar klorokuin.
Kepustakaan 54, 1969 - 2002

ABSTRACT

Dewi Sulistyati

“Chloroquine Efficacy Testing on *Plasmodium falciparum* and risk factors influencing the occurrence of resistant in Wanadadi Sub district and surrounding in Banjarnegara District”

xvii + 107 pages + tables + graph + pictures + appendix

Background. Malaria, is one of the tropical diseases, which still becomes the main problem of the public health matter. Malaria eradication program is the effort to decrease morbidity and mortality in the community. One of the constraints that is often faced is treatment failure because of malaria parasite resistant to the medicine.

Objective. This study were to get the description of the resistant *P. falciparum* against chloroquine, to get risk factors on resistant in Wanadadi Sub district and surrounding, and to recognize the content medicine, which were sold freely in shops in research area.

Method. Descriptive study was to describe the chloroquine efficacy testing on *P. falciparum*, and also the chloroquine content in anti malaria medicine. Observational study was to identify the risk factors of *P. falciparum* resistant with cross sectional design. The observational population was the casualty of positive malaria *falciparum*, which had been treated in Puskesmas I Wanadadi, from March – June 2002, also fit in the inclusive criteria.

Result. Chloroquine efficacy testing on 79 observational subject until the 28th evaluation finds that there are 16,5% of *late clinical failure (LCF)*, 6,3% of *late parasitological failure (LPF)*, 77,2% *adequate clinical and parasitological response (ACPR)* and there is no casualty of *Early Treatment failure (ETF)*. The result of chloroquine testing in medicine is 100% correct. Based on multivariate analysis, the risk factor that influence the resistant occurrence are the unfinished medicine, when the patient loses his or her symptoms (RP=15,3), side effects of nausea (RP=15,6), improper dosage (RP=4,9).

Conclusion. Wanadadi Sub district, Punggelan and Banjarmangu are the areas of medication failure or resistant. The prevalence of droup out cases or resistant is 17,6% at Wanadadi, 22,9% at Punggelan, and 40% at Banjarmangu Sub District. The attitude of unfinished the medicine when the symptoms are vanished, side effects of nausea, and improper dosage are the risk factors of resistant. All chloroquine contents in medicine fulfill the requirement.

Key words : Malaria *falciparum*, chloroquine, resistant, risk factors, content of chloroquine

Bibliography : 54, 1969 - 2002

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	6
C. Tujuan.....	7
D. Keaslian penelitian.....	8
E. Manfaat penelitian.....	9
F. Ruang lingkup.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS	
A. Epidemiologi penyakit malaria.....	11
B. Pengobatan malaria.....	15
C. Mekanisme kerja klorokuin.....	20
D. Faktor penyebab terjadinya parasit resisten terhadap obat antimalaria.....	26
E. Tes resistensi <i>P. falciparum</i>	30
F. Strategi pemberantasan malaria.....	32

	G. Kerangka teori.....	34
	H. Kerangka konsep.....	35
	I. Hipotesa penelitian.....	38
BAB III	MATERI DAN METODE	
	A. Populasi penelitian.....	39
	B. Sampel.....	39
	C. Desain penelitian.....	41
	D. Alat ukur penelitian.....	42
	E. Variabel penelitian.....	42
	F. Definisi operasional.....	43
	G. Alur penelitian.....	48
	H. Tahapan penelitian.....	49
	I. Pengumpulan data.....	53
	J. Pengolahan data.....	53
	K. Analisis data.....	53
	L. Kelemahan penelitian.....	55
BAB IV	HASIL PENELITIAN	
	A. Gambaran umum.....	57
	B. Situasi malaria.....	59
	C. Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin.....	61
	D. Respon terapi pengobatan.....	63
	E. Diskripsi karakteristik subyek penelitian.....	66
	F. Analisis bivariat.....	75
	G. Analisis multivariat.....	83
BAB V	PEMBAHASAN	
	A. Diskripsi subyek penelitian.....	87
	B. Diskripsi kasus resisten.....	89
	C. Kepatuhan minum obat.....	91
	D. Efek samping obat.....	93
	E. Riwayat minum obat antimalaria.....	94
	F. Dosis obat.....	96

G. Kegiatan migrasi.....	97
H. Model faktor penentu terjadinya resistensi.....	98
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan.....	101
B. Saran.....	102
BAB VI RINGKASAN EKSEKUTIF.....	103
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Pengobatan radikal malaria menurut jenis spesies dan kelompok umur.....	20
2.2 Derajat resistensi parasit aseksual <i>P. falciparum</i> terhadap Skizontosida pada tes lapangan untuk sensitivitas.....	22
2.3 Klasifikasi respon pengobatan menurut WHO.....	25
4.1 Distribusi penduduk menurut jenis kelamin dan golongan umur di Kab. Banjarnegara tahun 2001.....	58
4.2 Distribusi tingkat pendidikan penduduk usia 10 tahun keatas di Kab. Banjarnegara tahun 2001.....	58
4.3 Jumlah kasus malaria berdasarkan pemeriksaan laboratorium positif di Kab. Banjarnegara tahun 1998 – 2001.....	59
4.4 Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin yang dipakai sebagai obat program dan yang dijual bebas.....	62
4.5 Hasil uji efikasi klorokuin pada <i>follow up</i> sampai hari ke-28 di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	65
4.6 Hasil uji efikasi klorokuin berdasarkan derajat resistensi pada Follow up sampai hari ke-28 di wil. Penelitian.....	66
4.7 Distribusi subyek penelitian berdasarkan kecamatan dan status Resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	66
4.8 Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara.....	67
4.9 Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	67
4.10 Distribusi subyek penelitian berdasarkan golongan umur dan status resistensi di wil. penelitian di Kab. Banjarnegara th 2002.....	68

4.11	Distribusi subyek penelitian berdasarkan tk. Pendidikan dan status resistensi di wil. Penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	69
4.12	Distribusi subyek penelitian berdasarkan pekerjaan dan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	70
4.13	Distribusi subyek penelitian berdasarkan pengetahuan tentang Malaria di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	71
4.14	Distribusi subyek penelitian berdasarkan gejala penyakit malaria di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	71
4.15	Distribusi subyek penelitian berdasarkan kepatuhan minum obat antimalaria di wilayah Penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	72
4.16	Distribusi subyek penelitian berdasarkan efek samping obat di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	73
4.17	Distribusi subyek penelitian berdasarkan riwayat minum obat antimalaria di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	73
4.18	Distribusi subyek penelitian berdasarkan ketepatan dosis obat di wilayah Penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	74
4.19	Distribusi subyek penelitian berdasarkan kegiatan migrasi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	74
4.20	Distribusi kelompok variabel kepatuhan berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	75
4.21	Hasil analisis bivariat kelompok variabel kepatuhan dengan kejadian resistensi.....	76
4.22	Distribusi kelompok variabel efek samping obat berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	77
4.23	Hasil analisis bivariat kelompok variabel efek samping obat dengan kejadian resistensi.....	78
4.24	Distribusi kelompok variabel riwayat minum obat berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	79
4.25	Hasil analisis bivariat kelompok variabel riwayat minum obat dengan kejadian resistensi.....	80

4.26	Distribusi dosis obat berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	81
4.27	Hasil analisis bivariat faktor risiko dosis obat dengan kejadian resistensi.....	82
4.28	Distribusi variabel kegiatan migrasi berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	82
4.29	Hasil analisis bivariat faktor risiko kegiatan migrasi dengan kejadian resistensi.....	83
4.30	Hasil analisis model akhir regresi logistik faktor risiko kejadian resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	84
4.31	Rangkuman hasil analisis bivariat faktor-faktor yang berpengaruh Dengan terjadinya resistensi di wil. Penelitian di Kab. Banjarnegara...	98

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Pengamatan respon sensitivitas terhadap klorokuin untuk <i>P. falciparum</i>	24
2.2 Kerangka teori.....	36
2.3 Kerangka konsep.....	37
3.1 Alur penelitian.....	48

DAFTAR GRAFIK

Grafik	Halaman
4.1 Jumlah kasus malaria berdasarkan pemeriksaan laboratorium di Kab. Banjarnegara tahun 1998 – 2001.....	60
4.2 Angka ABER, API dan SPR di Kabupaten Banjarnegara Tahun 1998 – 2001.....	60
4.3 Proporsi subyek penelitian berdasarkan respon terapi pengobatan pada evaluasi H14 dan H28 di daerah penelitian.....	64
4.4 Distribusi subyek penelitian berdasarkan golongan umur di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara th. 2002.....	68
4.5 Distribusi subyek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002.....	69
4.6 Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis pekerjaan di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara th. 2002.....	70

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Peta Propinsi Jawa Tengah
- Lampiran 2. Peta Kabupaten Banjarnegara
- Lampiran 3. Peta lokasi penelitian
- Lampiran 4. Kuesioner penelitian
- Lampiran 5. Format data klinis dan parasitologis pasien
- Lampiran 6. Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin
- Lampiran 7. Surat rekomendasi research survey
- Lampiran 8. Hasil uji analisis bivariat dan multivariat
- Lampiran 9. Foto-foto penelitian
- Lampiran 10.. Ringkasan karakteristik obat-obat antimalaria yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan obat

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Penyebaran penyakit ini sangat luas, meliputi lebih dari 100 negara yang beriklim tropis dan sub tropis. Penduduk berisiko terserang malaria sekitar 2,3 miliar atau 41% dari penduduk dunia. Setiap tahun diperkirakan jumlah kasus 300 – 500 juta orang, dengan kematian 1,5 – 2,7 juta orang. Penduduk berisiko terkena malaria adalah balita, wanita hamil, usia produktif dan penduduk non imun yang mengunjungi daerah endemis malaria.

Di Jawa Bali angka kesakitan malaria mengalami peningkatan dari 0,12 pada tahun 1997 menjadi 0,81 per 1000 penduduk pada tahun 2000. Jawa Tengah mempunyai kontribusi terbesar dalam peningkatan angka kesakitan malaria di Jawa Bali. Situasi malaria di Jawa Tengah tahun 1995 berhasil ditekan sampai 0,10 per 1000 penduduk, namun pada tahun 1997 penyakit malaria mulai meningkat kembali dan mencapai puncaknya pada tahun 2000 dengan angka kesakitan 1,79 per 1000 penduduk atau meningkat 18 kali dibanding tahun 1995. Peningkatan penyakit malaria ini disebabkan karena hampir setiap tahun terjadi kejadian luar biasa (KLB) malaria di daerah-daerah endemis maupun daerah aman dan reseptif.¹⁾

Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui program pemberantasan malaria yang kegiatannya antara lain meliputi diagnosis

dini, pengobatan cepat dan tepat, surveilans dan pengendalian vektor yang ditujukan untuk memutus mata rantai penularan malaria.²⁾

Pengobatan dalam program pemberantasan malaria, secara umum bertujuan untuk mengurangi kesakitan, mencegah kematian, menyembuhkan penderita dan mengurangi kerugian transmisi, sedangkan prinsip pengobatan malaria adalah menyembuhkan penderita secara cepat, mengobati secara efektif untuk mengurangi/membasmi parasitemia, mencegah komplikasi dan kematian, menemukan dan mengatasi rekrudensi/relaps dan mengurangi penularan. Obat malaria yang ideal adalah obat yang mempunyai efek terhadap semua stadium parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, cara pemakaiannya mudah, harga terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat dan efek samping serta toksisitasnya rendah. Ada 5 obat utama yang dipakai dalam program pemberantasan malaria, yaitu *alkoloida chinchona* (kina), *4-aminoquinoline* (klorokuin, nifaquine, afoclor), *8-aminoquinoline* (primakuin), *diaminopirimidin* (pirimetamin) dan *sulfanamida* (sulfadoksin, sulfadiazin, sulfalen). Salah satu kendala yang sering dijumpai dalam program pemberantasan malaria adalah kegagalan pengobatan karena parasit malaria yang telah resisten terhadap obat.³⁾

Resistensi parasit malaria terhadap obat malaria adalah kemampuan sejenis parasit malaria untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan penyakit meskipun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standar maupun dengan dosis yang lebih tinggi, yang masih dapat ditoleransi oleh pemakai obat. Kejadian resistensi dimaksud disini adalah *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dosis standar. Bila resistensi *P.*

falciparum terhadap klorokuin sudah dapat dipastikan, obat antimalaria lain dapat diberikan.^{4,5)}

Laporan pertama tentang *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin berasal dari Venezuela (1959) dan Columbia (1960), keduanya di Amerika Selatan. Laporan ini mula-mula diragukan kebenarannya tapi kemudian peristiwa serupa terjadi juga di negara-negara lain terutama di Asia Tenggara termasuk Indonesia.^{5,6)} Migrasi penduduk merupakan faktor pendukung penyebaran kasus resisten klorokuin terutama ke daerah non-imun dan terjadi transmisi tinggi.⁶⁾

Kasus resistensi pertama kalinya di Indonesia dilaporkan pada tahun 1973 di Yogyakarta pada seorang penderita impor yang datang dari Kalimantan Timur. Sampai tahun 1991, telah ditemukan resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di 27 propinsi di Indonesia dan berdasarkan data sampai tahun 1996, ditemukan resisten di 72 kabupaten dan 143 kecamatan di Indonesia. Diperkirakan akan terjadi peningkatan resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di masa yang akan datang, baik jumlah kasus maupun jumlah daerah yang ditemukan resisten sehingga merupakan kendala terhadap program pemberantasan penyakit malaria.⁴⁾

Resistensi *P. falciparum* terhadap Sulfadoksin-Pirimetmin (SP) secara *in-vitro* telah ditemukan di 4 propinsi yaitu : Propinsi Jawa Tengah di Kabupaten Batang (1983), Kabupaten Wonosobo (1984), Kabupaten Jepara (1984) dan Kabupaten Banjarnegara (1989), Propinsi Kalimantan Timur di Kabupaten Balikpapan (1990), Propinsi Irian Jaya di Kabupaten Fakfak (1994) dan Propinsi TimorTimur di Kabupaten Dili (1988). Resistensi *P. Falciparum* terhadap kina

ditemukan secara *in-vitro* di 2 propinsi, yaitu Irian Jaya dan Propinsi Timor Timur.⁴⁾

Parasit malaria khususnya *P. falciparum*, dalam mempertahankan hidupnya telah berhasil melewati seleksi alam melalui proses mutasi genetik yang diakibatkan oleh penggunaan obat malaria (khususnya klorokuin) secara tidak terkendali. Akibatnya resistensi muncul dan tersebar di seluruh dunia secara cepat. Di daerah endemik malaria yang belum menghadapi masalah tersebut, pemantauan sensitivitas obat malaria sangatlah penting dan dapat dilaksanakan dengan pengamatan secara *in vivo* maupun *in vitro*⁷⁾. Kelebihan secara *in vivo* adalah dapat menentukan tingkat atau derajat resistensi, sedangkan cara *in vitro* dapat dilakukan terhadap beberapa jenis obat dalam saat yang bersamaan⁸⁾.

Astika (1995)⁹⁾ mengemukakan bahwa pemakaian klorokuin yang berulang mempunyai peluang mengalami resistensi sebesar 1,7 kali lebih besar daripada mereka yang jarang memakai klorokuin. Pemakaian klorokuin dengan dosis tidak tepat, mempunyai resiko untuk mengalami resistensi 1,73 kali daripada mereka yang memakai klorokuin dengan dosis tepat. Menurut Tjitra (1994)¹⁰⁾ bahwa derajat resistensi klorokuin meningkat dimungkinkan oleh karena pemakaian klorokuin yang tidak terkontrol dan kurang dosis dalam penggunaan, salah satunya disebabkan karena obat banyak dijual di warung-warung dimana masyarakat bebas membeli sejumlah obat antimalaria yang dosis penggunaannya jelas diluar kontrol petugas kesehatan.

Pada tahun 1970-an, Kabupaten Banjarnegara merupakan daerah endemis malaria dan dinyatakan sebagai daerah terbanyak kasus malarianya di Pulau Jawa

dan Bali. Tahun 1980an berhasil diturunkan sehingga dianggap malaria sudah bukan sebagai masalah lagi dengan cara surveilans, penemuan dan pengobatan penderita secara aktif maupun pasif, penggunaan pestisida yang suseptible dan pemeliharaan lingkungan (penanaman padi secara serempak, penebaran ikan kepala timah). Namun begitu Kabupaten Banjarnegara masih tetap sebagai daerah reseptif yaitu potensi untuk berjangkit kembali. Mulai tahun 1997 terjadi peningkatan jumlah kasus malaria hingga sekarang, dan dikatakan sebagai nomor dua setelah Kabupaten Purworejo. Daerah endemis di Banjarnegara adalah Kecamatan Banjarmangu, Madukara, Wanadadi dan Kecamatan Banjarnegara sendiri. Sebagian daerah (kecamatan) lainnya yang berada di bawah 800 m di atas permukaan laut adalah daerah reseptif¹¹⁾.

Pada tahun 1999, malaria menduduki urutan pertama dari 10 urutan prioritas masalah kesehatan di Banjarnegara. Prevalensi penyakit malaria di Jawa Tengah pada tahun 1999 tercatat sebesar 1,09 per 1000 penduduk, sementara di Kabupaten Banjarnegara sebesar 5,46 per 1000 penduduk dan pada tahun 2001 nilai API (*Annual Parasite Incidence*) sebesar 4,09 per 1000.¹²⁾ Salah satu indikator kemungkinan adanya kegagalan dalam pengobatan malaria antara lain adalah adanya kenaikan yang mencolok dari jumlah sediaan darah positif *P. falciparum* di antara pengunjung puskesmas/penduduk, misal 2-3 kali dari yang biasa⁴⁾. Berdasarkan laporan tahunan pengobatan dan penemuan penderita malaria di Kabupaten Banjarnegara, jumlah penderita malaria *falciparum* selama 5 tahun berturut-turut mengalami kenaikan yaitu 1.128 pada tahun 1997, 1.546 (1998), 1.797 (1999), 1.714 (2000) dan 3.441 (2001) yang semuanya merupakan kasus

indigenus. Kecamatan Madukoro, Wanadadi dan Punggelan merupakan kecamatan dengan API lebih dari 2.

Pada tahun 1990 pernah dilakukan tes resistensi terhadap klorokuin di Banjarnegara oleh Departemen Kesehatan dan menemukan bahwa Kecamatan Banjarmangu dan Madukoro merupakan kecamatan resisten. Menurut Sekartuti (1989)¹³⁾ bahwa resistensi dapat timbul di suatu daerah yang diobati secara terus menerus akibat adaptasi/mutasi dari parasit, disamping bahwa resistensi dapat disebarkan oleh nyamuk infektif dari daerah resisten ke daerah sensitif. Penyebaran parasit resisten oleh penderita, pembawa, nyamuk terinfeksi dari daerah resisten ke daerah sensitif dapat terjadi melalui lalu lintas penduduk antar daerah.¹⁴⁾

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka perlu diketahui efikasi klorokuin pada pengobatan penderita malaria falciparum, selain itu juga perlu diketahui faktor-faktor risiko apa yang mempengaruhi terjadinya resistensi di Kabupaten Banjarnegara.

B. Rumusan masalah

Kecamatan Banjarmangu yang merupakan salah satu dari 4 kecamatan eks Kawedanan Wanadadi telah diketahui sebagai daerah resisten sejak tahun 1990. Kecamatan lainnya yaitu Wanadadi, Punggelan belum diketahui sebagai daerah resisten karena belum pernah dilakukan penelitian mengenai hal tersebut, sedangkan Kecamatan Rakit bukan merupakan daerah malaria.

Berdasarkan data dari laporan bulanan pengobatan dan penemuan penderita malaria di Puskesmas I Rawat Inap Wanadadi telah ditemukan adanya

peningkatan sediaan darah positif *P. falciparum* yaitu 102 kasus tahun 2000 menjadi 216 kasus pada bulan Nopember 2001 dan semuanya merupakan kasus indigenus. Dari data tersebut, peneliti ingin mengetahui apakah kecamatan-kecamatan di wilayah eks Kawedanan Wanadadi merupakan daerah resisten terhadap klorokuin mengingat bahwa klorokuin telah dipakai dalam waktu lama untuk pengobatan malaria disamping bahwa resistensi dapat disebarkan oleh nyamuk resisten dari daerah resisten ke daerah sensitif. Selain itu, peneliti juga ingin mengetahui faktor-faktor risiko apa saja yang berhubungan dengan kejadian resistensi di wilayah tersebut.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Seberapa besarkah kejadian resistensi *P. falciparum* di kalangan penderita yang berobat di Puskesmas I Wanadadi Kabupaten Banjarnegara ?
2. Faktor-faktor risiko apa saja yang mempengaruhi kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya di Kabupaten Banjarnegara ?
3. Apakah kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam program dan yang dijual bebas di warung atau toko obat memenuhi standard ?

C . Tujuan

1. Tujuan umum

Memperoleh gambaran kejadian *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin dan faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya.

2. Tujuan khusus

- a. Memperoleh efikasi klorokuin terhadap pengobatan malaria *falciparum* tanpa komplikasi
- b. Memperoleh faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kejadian resistensi
- c. Memperoleh kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam program dan yang dijual bebas di warung atau toko obat

D. Keaslian penelitian

Penelitian serupa pernah dilaksanakan oleh Astika (1995) di Kabupaten Purworejo dengan judul “Studi Resistensi *P. falciparum* terhadap Klorokuin Secara *in vivo* dan Faktor-faktor yang mempengaruhinya”. Perbedaan dari penelitian tersebut adalah pada lokasi penelitian dan beberapa variabel penelitian.

Dalam penelitian ini variabel bebas adalah ketidakpatuhan, efek samping obat, riwayat minum obat antimalaria sebelumnya merupakan variabel yang belum pernah diteliti oleh peneliti terdahulu, disamping dosis obat, membeli obat di warung dan migrasi yang sudah pernah diteliti pada penelitian terdahulu. Pada penelitian yang lalu pengambilan sediaan darah dilakukan sampai hari ke-7, sedangkan pada penelitian ini sampai hari ke-28.

Penelitian faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya merupakan penelitian yang pertama kali dilakukan di Kabupaten Banjarnegara.

E. Manfaat penelitian

Manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

1. Bagi instansi : merupakan sumber informasi tambahan tentang kasus resistensi klorokuin kepada pemegang kebijaksanaan program pemberantasan malaria di Banjarnegara, sehingga dapat digunakan sebagai pegangan dalam menentukan tindakan pengobatan
2. Bagi peneliti lain : dapat digunakan sebagai bahan informasi bila ingin melakukan penelitian yang lebih luas

F. Ruang lingkup

1. Lingkup masalah

Dalam penelitian ini masalah dibatasi pada efektivitas klorokuin untuk pengobatan malaria *falciparum* ringan/tanpa komplikasi dan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian resistensi, meliputi kepatuhan, efek samping obat, riwayat makan obat antimalaria, minum klorokuin berulang, bepergian/menginap ke daerah resisten membeli obat antimalaria di toko/warung, dosis obat, perilaku minum obat, cara minum obat klorokuin..

2. Lingkup keilmuan

Bidang kajian yang diteliti adalah Ilmu Kesehatan Masyarakat khususnya pemberantasan penyakit menular yaitu malaria

3. Lingkup lokasi

Penelitian dilaksanakan di wilayah Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya di Kabupaten Banjarnegara

4. Lingkup sasaran

Sasaran penelitian adalah penderita malaria *falciparum* ringan/tanpa komplikasi yang datang ke Puskesmas I Wanadadi (*Pasif Case Detection*).

5. Lingkup waktu

Penelitian dilakukan mulai awal bulan Maret sampai akhir bulan Juni 2002

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Epidemiologi penyakit malaria

1. Distribusi penyakit malaria

Distribusi geografis penyakit malaria sangat luas, mulai dari daerah tropis, subtropis sampai ke daerah beriklim dingin. Batas penyebaran malaria adalah 64° LU (Rusia) dan 32° LS (Argentina). Ketinggian yang memungkinkan adalah 400 meter di bawah permukaan laut (Laut Mati dan Kenya) sampai 2000 meter di atas permukaan laut (Bolivia). *Plasmodium falciparum* jarang terdapat di daerah yang beriklim dingin¹⁵⁾. Malaria pada daerah beriklim sedang biasanya tidak stabil dan lebih mudah diberantas, sedangkan malaria daerah tropis seringkali lebih stabil, sukar diawasi dan jauh lebih sukar diberantas. Pada daerah tropis, malaria pada umumnya menghilang diatas 6000 kali. *P. vivax* dan *P. falciparum*, spesies malaria yang paling sering ditemukan, terdapat di seluruh daerah malaria¹⁶⁾.

Di Indonesia penyakit malaria tersebar di seluruh pulau dengan derajat endemisitas berbeda-beda dan dapat berjangkit di daerah dengan ketinggian sampai 1800 meter di atas permukaan laut. Spesies yang paling banyak dijumpai adalah *P. falciparum* dan *P. vivax*. *Plasmodium malariae* banyak dijumpai di Indonesia Timur, sedangkan *Plasmodium ovale* pernah ditemukan di Irian dan Nusa Tenggara Timur.

2. Agent/Penyebab

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *protozoa* genus *Plasmodium* family *Plasmodiidae* dan ordo *Coccidiidae*¹⁵⁾. Parasit malaria terdiri atas beberapa spesies, yaitu :^{4,16,17,18,19)}

- a. *Plasmodium falciparum*; penyebab penyakit malaria tropika yang sering menyebabkan malaria berat/malaria otak yang fatal, gejala serangannya timbul berselang setiap 2 hari (48 jam).
- b. *Plasmodium vivax*; penyebab penyakit malaria tertiana yang gejala serangannya timbul berselang setiap 3 hari.
- c. *Plasmodium malariae*; penyebab malaria quartana yang gejala serangannya timbul berselang setiap 4 hari.
- d. *Plasmodium ovale*; jenis ini jarang ditemui di Indonesia, banyak dijumpai di Afrika dan Pasifik Barat.

Parasit malaria yang terbanyak di Indonesia adalah *P. falciparum* dan *P. vivax* atau campuran keduanya, sedangkan *P. ovale* dan *malariae* pernah ditemukan di Sulawesi, Irian Jaya dan Timor Timur¹⁷⁾.

Seorang penderita dapat diinggapi lebih dari satu jenis plasmodium; infeksi demikian disebut infeksi campuran (*mixed infection*). Yang terbanyak terdiri dari dua campuran, yaitu *P. falciparum* dengan *P. vivax*, bisa juga dengan *P. malariae*. Infeksi campuran biasanya terjadi di daerah yang angka penularannya (*transmission rate*)-nya tinggi.

Lebih kurang 98% dari sediaan darah (SD) positif yang ditemukan adalah spesies *P. falciparum* dan *P. vivax*. *P. malariae* jarang ditemukan;

oleh sebab itu pada pemeriksaan darah SD, pandangan dapat lebih diarahkan pada kedua spesies plasmodium ini.

Dikenal 2 macam siklus hidup penyakit malaria yaitu :

- 1) Siklus aseksual, yang berlangsung di dalam tubuh manusia. Siklus ini terdiri dari siklus eritrositer dan siklus ekso eritrositer.
- 2) Siklus seksual, gametosit jantan dan betina yang dihisap nyamuk dari darah penderita kemudian menjadi matang. Fertilisasi dalam lambung nyamuk memproduksi 1000 sporozoit. Siklus ini disebut juga siklus sporogoni karena menghasilkan sporozoit yaitu bentuk parasit yang sudah siap untuk ditularkan ke manusia. Masa berlangsungnya fase ini disebut masa inkubasi ekstrinsik. Waktu yang dibutuhkan untuk siklus seksual antara 9 sampai 13 hari atau lebih tergantung suhu dan kelembaban udara dan spesies. Literatur lain menyebutkan 8 sampai 35 hari²⁰⁾.

3. Host/Inang

Malaria mempunyai 2 inang, yaitu inang antara (*hospes intermedius*) yaitu manusia dan inang definitif yaitu nyamuk Anopheles betina. Secara umum dapat dikatakan bahwa pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Faktor-faktor yang berpengaruh pada manusia adalah : 1) Ras/suku bangsa; 2) Kurangnya enzim tertentu seperti enzim G6PD (*Glukosa 6 phosfat dehidrogenase*) ternyata memberikan perlindungan terhadap infeksi *P. falciparum* yang berat¹⁹⁾; 3) Kekebalan tubuh manusia untuk menghancurkan plasmodium yang masuk atau

membatasi perkembang biakannya. Ada 2 macam kekebalan, yaitu : kekebalan alamiah yang timbul tanpa memerlukan infeksi lebih dulu dan kekebalan yang didapat terdiri dari kekebalan aktif dan kekebalan pasif. Kekebalan terhadap malaria baru timbul setelah masuknya parasit dalam darah. Kekebalan jenis ini tidak mencegah terjadinya infeksi, akan tetapi dapat mencegah terjadinya malaria berat pada penderita ²¹⁾. Perbedaan angka kesakitan malaria pada laki-laki dan perempuan atau pada berbagai golongan umur sebenarnya disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti pekerjaan, pendidikan, perumahan, migrasi penduduk, kekebalan dan lain-lain.

Nyamuk Anopheles (*host definitive*). Tidak semua nyamuk Anopheles menjadi vektor malaria. Ada kurang lebih 80 jenis nyamuk Anopheles dan dari 80 jenis itu, kurang lebih 10 jenis (spesies) yang menjadi vektor penyebar penyakit malaria di Indonesia²²⁾. Hanya nyamuk betina yang menghisap darah. Darah diperlukan untuk pertumbuhan telurnya yang kemudian berkembang menjadi larva dan nyamuk dewasa. Sampai saat ini vektor utama malaria di Indonesia adalah *An. aconitus*, *An. punctulatus*, *An. farauti*, *An. balabacensis*, *An. barbirostris*, *An. sondaicus* dan *An. maculatus*. Sedangkan di Jawa Tengah adalah *An. aconitus*, *An. balabacensis*, *An. sondaicus*, *An. maculatus*.

4. Lingkungan

Lingkungan fisik yang mempengaruhi pertumbuhan nyamuk antara lain suhu dan kelembaban, hujan, angin, sinar matahari dan arus air. Suhu

udara sangat mempengaruhi panjang pendeknya siklus sporogoni atau masa inkubasi ekstrinsik. Makin tinggi suhu makin pendek masa inkubasi ekstrinsik. Kelembaban yang rendah memperpendek umur nyamuk.

Pengaruh lingkungan kimiawi yang diketahui adalah kadar garam di tempat perindukan. *A. sondaicus* tumbuh optimal pada air payau yang kadar garamnya berkisar antara 12 –18 ‰ dan tidak dapat berkembang pada kadar garam 40 ‰ ke atas.

Tumbuhan bakau yang subur berpengaruh terhadap kehidupan larva, karena dapat menghalangi sinar matahari yang masuk. Lumut, ganggang dan berbagai jenis tumbuhan lain dapat mempengaruhi kehidupan larva nyamuk karena dapat melindungi dari serangan makhluk hidup lain. Adanya berbagai jenis ikan pemakan larva seperti ikan kepala timah, ikan mas dan ikan nila akan mengurangi populasi nyamuk di suatu daerah.

Kebiasaan berada di luar rumah sampai larut malam dimana vektornya lebih bersifat eksofagik dan antropofilik akan memperbesar jumlah gigitan nyamuk. Penggunaan kelambu, kawat kasa dan penggunaan zat penolak nyamuk akan mempengaruhi angka kesakitan malaria.

B. Pengobatan malaria

Suatu obat mempunyai beberapa kegunaan yang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti spesies parasit, respon terhadap obat tersebut, adanya kekebalan obat parsial manusia, risiko efek toksik, juga sebab lain yang sederhana seperti tidak adanya obat di pasaran, pilihan dan harga obat.

Obat yang ideal dalam pemberantasan penyakit malaria harus memenuhi kriteria sebagai berikut ¹⁷⁾ : a) membunuh semua stadium dan jenis parasit, b) menyembuhkan infeksi akut, kronis dan relaps, c) toksisitas dan efek samping sedikit, d) mudah cara pemberiannya, e) harga murah dan terjangkau oleh semua lapisan masyarakat.

Obat-obat anti malaria dapat digolongkan sebagai berikut :

<u>Susunan Kimia</u>	<u>Nama Obat</u>
a. <i>4-aminoquinoline</i>	<i>Chloroquine, amodiaquine</i> (klorokuin, amodiakuin), nifaquine, afoctor
b. <i>8-aminoquinoline</i>	<i>Primaquine</i> (primaquin)
c. <i>Sulfonamida</i>	Sulfadoksin, sulfadiazin, sulfalen
d. <i>Diaminopirimidin</i>	Pirimetamin
e. <i>Alkoloida chinchona</i>	Kina

Lima obat anti malaria yang digunakan dalam pengobatan penderita malaria di Indonesia yaitu ^{17,23,24,25)}

a. *4-aminoquinoline* (Klorokuin, amodiakuin, nifaquine, afoctor)

Klorokuin merupakan obat antimalaria termasuk kelompok derivat *4-aminokuinolin* yang mempunyai spektrum luas terhadap fase intraeritrositer yaitu sizon darah dan gametosit *P. vivax* dan *P. malariae*. Spektrum luas terhadap sizon darah sangat efektif terhadap semua species parasit malaria, sehingga dapat dipakai sebagai obat malaria klinis dengan menekan gejala klinis sehingga sembuh secara klinis. Terhadap infeksi *P. falciparum* dan *P. malariae* dapat memberikan kesembuhan yang radikal. Klorokuin merupakan obat pilihan terhadap serangan malaria akut, biasanya demamnya hilang dalam 24 jam setelah pengobatan dengan dosis

standar dan parasitemia hilang setelah 48 – 72 jam, bila penyembuhannya lambat, perlu dicurigai adanya resistensi atau gagal obat. Terhadap *P. falciparum* yang resisten klorokuin masih dapat mencegah kematian dan mengurangi penderitaan. Spektrum obat tidak berkhasiat terhadap gametosit *P. falciparum* yang dewasa tetapi masih efektif terhadap gametosit muda. Klorokuin dapat menghambat sintesa enzim parasit membentuk DNA dan RNA. Obat bersenyawa dengan DNA sehingga proses pembelahan dan pembentukan RNA terganggu. Efek samping klorokuin belum pernah diteliti secara khusus, tetapi dari pengamatan di lapangan yang paling sering dijumpai adalah mual, muntah, diplopia dan vertigo. Hal ini yang membuat penderita minum obat tidak sesuai aturan atau menolak, disamping rasanya yang pahit²⁶⁾.

b. *8-aminoquinoline* (Primakuin).

Primakuin merupakan obat antimalaria termasuk kelompok derivat -8-aminokuinolin. Obat primakuin mempunyai spektrum luas terhadap sizon jaringan, sizon darah, gametosit dan hipnozoit. Spektrum obat terhadap sizon jaringan sangat aktif pada *P. vivax*, *P. falciparum*. Spektrum obat terhadap sizon darah sangat aktif terhadap *P. vivax* dan *P. falciparum*, tetapi memerlukan dosis yang besar sehingga tidak dipakai secara rutin karena dianggap berbahaya. Spektrum obat terhadap gametosit sangat efektif untuk semua jenis, sedangkan terhadap hipnozoit dapat memberikan kesembuhan radikal pada *P. vivax* melalui pengobatan yang

dilakukan pada saat penyakit dalam keadaan relaps maupun laten sehingga primakuin merupakan obat pilihan untuk mencegah relaps

c. *Sulfonamida* (Sulfadoksin, sulfadiazin, sulfalen).

Sulfonamida mempunyai spektrum terhadap sizon darah sangat aktif pada *P. falciparum* tetapi kurang aktif terhadap jenis yang lain. Meskipun dapat dicapai kesembuhan klinis pada inveksi *P. falciparum* efeknya lambat bila dipakai sebagai obat tunggal. Karena cepat menimbulkan resistensi sulfonamida tidak dipakai sebagai obat pencegahan. Bila diberikan sebagai obat tunggal pada penderita infeksi *P. falciparum* akan terjadi kenaikan jumlah gametosit. Diduga gametosit tersebut tidak bersifat infeksius terhadap nyamuk karena pada percobaan dengan rodent malaria ternyata sulfonamida bersifat sporontosidal: obat ini tidak dapat menimbulkan kesembuhan radikal maupun supresif terhadap infeksi *P. vivax*. Sulfonamida dalam bentuk sulfadoksin yang dikombinasikan dengan pirimetamin dipakai pada pemberantasan malaria. Kombinasi obat ini, misalnya Fansidar dipergunakan secara selektif

d. *Diaminopirimidin* (Pirimetamin)

Obat pirimetamin mempunyai spektrum terhadap fase ekstraeritrositer yaitu sizon jaringan, sizon darah dan gametosit. Spektrum obat terhadap sizon darah sangat efektif terhadap semua jenis sehingga dapat memberikan kesembuhan klinis dan bahkan kesembuhan radikal pada sebagian besar penderita infeksi *P. falciparum*. Pirimetamin tidak dapat dipakai untuk pengobatan serangan akut karena kerja obat lambat.

Obat ini mempunyai kemampuan untuk menghalangi terjadinya proses sporogoni (gametosit menjadi steril) yang berlangsung pada nyamuk sehingga penularan malaria dapat dicegah. Beberapa keuntungan penggunaan obat antimalaria pirimetamin adalah : (1) dengan dosis penggunaan yang kecil dapat menekan gejala secara supresif infeksi malaria dan bahkan dicapai kesembuhan supresif infeksi pada infeksi *P. falciparum*, (2) mencegah sporogoni sehingga tidak terjadi penularan, (3) tidak pahit sehingga mudah diberikan pada anak-anak, dan (4) harganya murah. Kerugian penggunaan pirimetamin dikarenakan : (1) kerjanya lambat sehingga tidak berguna mengetahui serangan akut, (2) bila pemberian secara massal dengan dosis yang tidak mencukupi mudah timbul resistensi setelah beberapa tahun, meskipun bila pengobatan massal dihentikan parasit yang sensitif kembali menjadi dominan, dan (3) tidak efektif untuk pengobatan radikal *P. vivax*. Pada pengobatan malaria, pirimetamin sudah tidak digunakan lagi sejak tahun 1980.

e. *Alkoloida chinchona* (Kina).

Obat kina mempunyai spektrum terhadap sizon darah dan gametosit. Spektrum obat terhadap sizon darah sangat efektif untuk penyembuhan klinis, sedangkan untuk penyembuhan radikal pada *P. falciparum* diperlukan pemakaian obat yang lama sedangkan *P. vivax* tidak efektif. Obat ini tidak berkhasiat terhadap gametosit dewasa *P. falciparum* sedangkan gametosit yang lain cukup efektif. Pengobatan radikal malaria tanpa komplikasi dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut ²²⁾ :

Tabel 2.1
Pengobatan Radikal Malaria Menurut Jenis Spesies Dan Kelompok Umur

Jenis spesies	Hari ke	Jenis obat	Dosis menurut gol. Umur (th)				
			<1	1 - 4	5 - 9	10 - 14	> 15
<i>P. falciparum</i>	1	Klorokuin Dlm mg basa	75	150	300	450	600
		Dlm tablet	½	1	2	3	4
	1	Primakuin Dlm mg basa	-	3.75	7.5	11.25	15
		Dlm tablet	-	¼	½	¾	1
	2	Seperti hari pertama					
	3	Klorokuin Dlm mg basa	37.5	75	150	225	300
		Dlm tablet	¼	½	1	1½	2
	3	Primakuin Dlm mg basa	-	3.75	7.5	11.25	15
		Dlm tablet	-	¼	½	¾	1
	4	Primakuin Dlm mg basa	-	3.75	7.5	11.25	15
4	Dlm tablet	-	¼	½	¾	1	
5	Primakuin Dlm mg basa	-	3.75	7.5	11.25	15	
5	Dlm tablet	-	¼	½	¾	1	

C. Mekanisme kerja klorokuin.

Mekanisme kerja klorokuin pada tingkat molekuler belum jelas. Begitu juga mekanisme kerja parasit malaria yang menjadi resistensi terhadap daya kerja klorokuin yang hingga kini belum juga terungkap²⁷⁾. Mekanisme kerja klorokuin mencegah "dimakannya" hemoglobin oleh parasit, sehingga kekurangan asam amino esensial untuk sintesa DNANYA.²³⁾

Dalam siklus hidupnya, *P. falciparum* berkembang dan memperbanyak diri dalam sel darah merah inangnya. Parasit yang berkembang biak dengan cepat memerlukan zat makanan yang sebagian diantaranya dipenuhi dengan cara mencerna hemoglobin dan vakuola

makanan bersuasana asam. Hemoglobin yang dicerna, disamping menghasilkan asam amino yang menjadi nutrien bagi parasit, juga menghasilkan haem yang toksik. Zat toksik ini dinamakan *ferriprotoporphyrin IX (FP IX)*. Tidak seperti inangnya, parasit malaria intraeritrositer tidak dapat menghancurkan *FP IX* ini. Untuk itu, parasit menggumpalkan *FP IX* menjadi kristal yang tidak berbahaya dan berwarna coklat tua, yang dinamakan pigmen malaria atau hemozoin. Klorokuin, kinin, dan antimalaria lainnya yang mengandung cincin kuinolin, sangat efektif terhadap parasit stadium intraeritrositer yang menghasilkan pigmen malaria. Selama parasit berkembang di sel hati, dalam tubuh nyamuk dan stadium gametosit matang yang tidak menghasilkan pigmen malaria tidak dapat dimatikan oleh obat-obat ini. Dengan demikian timbul dugaan bahwa mekanisme kerja kelompok obat ini terkait dengan produksi pigmen. Klorokuin terikat erat secara *in-vitro* dengan *ferriprotoporphyrin IX (FP IX)*, maka hipotesis yang muncul adalah bahwa klorokuin dan antimalaria mengandung cincin kuinolin lainnya membentuk kompleks dengan *FP IX* dalam vakuole makanan bersuasana asam. Kompleks obat *FP IX* ini toksik dan tidak dapat membentuk pigmen, sehingga toksin meracuni vakuola, menghambat *intake* makanan, dan parasit mati kelaparan²⁷⁾.

Penelitian Fitch (1969)²⁸⁾; Krogstad, dkk. (1987)²⁹⁾ mengemukakan bahwa *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin mengakumulasi klorokuin yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan yang sensitif. Diketahui pula bahwa *P. falciparum* yang resisten dapat pulih sensitifitasnya

dengan pemaparan terhadap verapamil, antagonis kalsium yang biasa digunakan dalam kardiologi. Karakteristik parasit yang resisten terhadap klorokuin adalah terjadinya effluks obat yang cepat, sedangkan parasit yang sensitif dapat menahan obat berlabel radioisotop lebih lama.

Dalam uji resistensi secara *in-vivo* interpretasi tingkat resistensi parasit terhadap suatu obat anti malaria dengan ketentuan seperti yang tersebut dalam tabel 2.2 berikut ini :

Tabel 2.2
Derajat resistensi parasit aseksual *P. falciparum* terhadap skizontosida (4-aminokuinolin = klorokuin) pada test lapangan untuk sensitivitas ¹⁵⁾

Reaksi terhadap pengobatan	Derajat resistensi	Ciri-cirinya
Sensitif	S	Hilangnya semua parasit aseksual dari darah perifer, dalam waktu tujuh hari dihitung setelah hari pertama minum obat, tanpa adanya rekrudesensi.
Resisten	R I	Hilangnya semua parasit aseksual dari darah perifer, seperti halnya pada S, tetapi selalu ada rekrudesensi
	R II	Penurunan yang jelas dari jumlah parasit aseksual dalam darah perifer, tetapi tidak pernah hilang (=negatif) sama sekali.
	R III	Tidak ada perubahan yang berarti dari jumlah parasit aseksual dalam darah perifer.

Sumber : Depkes RI 1995a

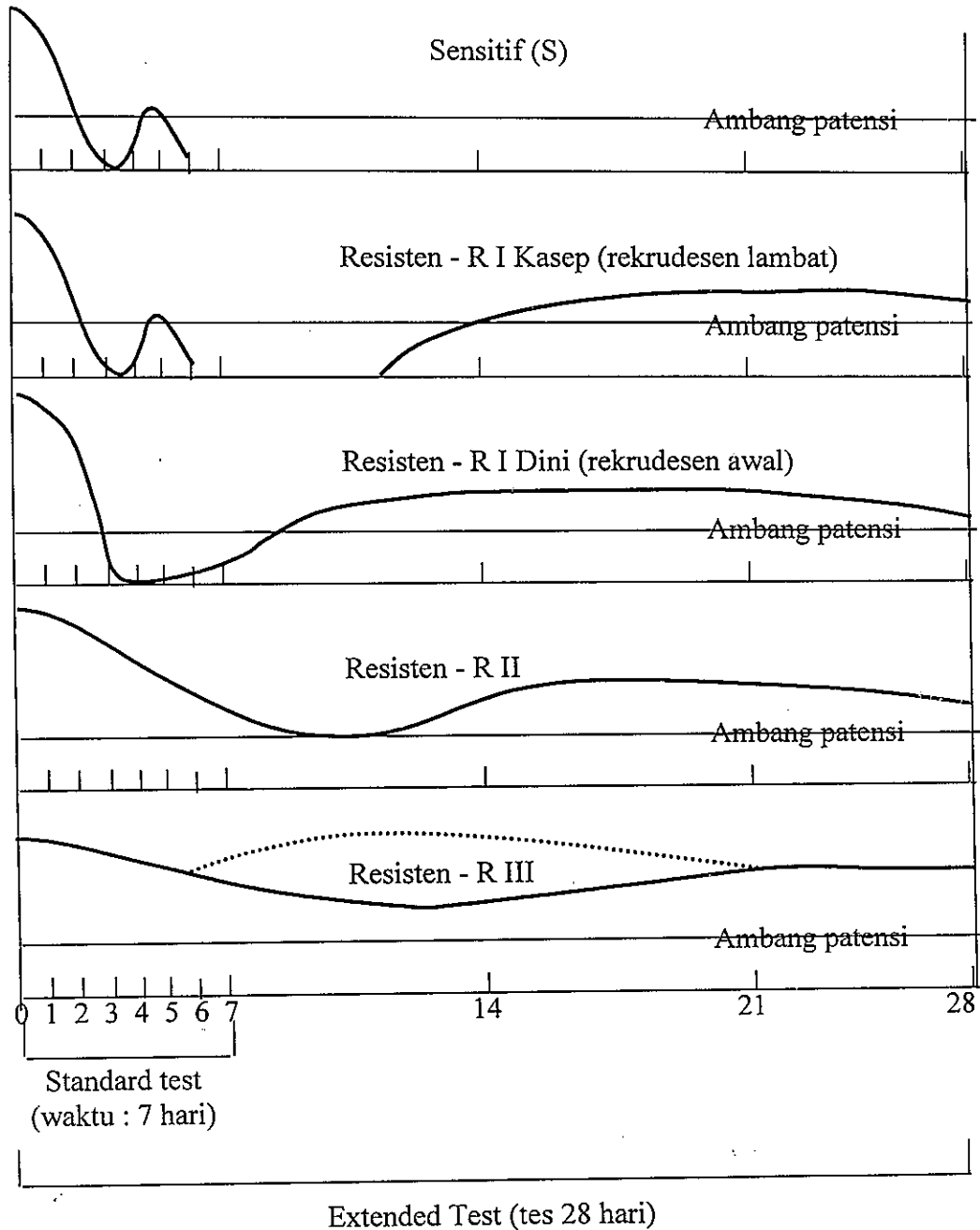
Penggolongan tersebut didasarkan pada batas ambang mikroskop (*patency level*) yakni suatu ambang di atas mana parasit dapat dilihat dengan mikroskop. Parasit dapat ditemukan dalam darah diatas nilai ambang, tanpa gejala demam karena tingginya imunitas seorang penderita. Keadaan seperti ini sering dijumpai pada penderita semi imun yang tinggal di daerah yang tingkat endemisitasnya tinggi, dimana gejala klinisnya bisa ditekan dengan

pemeriksaan mikroskopik, infeksi tersebut sebenarnya sudah menunjukkan resistensi derajat R I bahkan mungkin R II. Jadi dapat dipahami bahwa gejala klinis malaria akan berjalan seiring dengan reaksi resistensi parasit selama penderitanya mempunyai imunitas yang masih rendah sekali.

Penilaian hasil uji dengan pengamatan secara lengkap sampai hari ke-28 setelah minum obat, ditunjukkan dengan derajat resistensi/sensitivitas sebagai berikut ³⁰⁾:

1. Kalau pengamatan parasitemia tidak ditemukan adanya parasit pada hari ke-6 dan ke-7 maka parasit mungkin sensitif (S) atau resisten derajat I (R-I). Kalau kemudian pada pengamatan yang diperpanjang tidak ditemukan parasit sampai hari ke-28 maka parasit disebut sensitif.
2. Kalau parasitemia tidak ada pada 2 hari yang berurutan dan kembali muncul pada hari ke-7 dan seterusnya maka parasit disebut resisten tingkat 1 (R-I) awal (*early*).
3. Kalau parasitemia tidak didapatkan pada hari ke-7 tetapi muncul kembali setelah lebih dari 7 hari pertama pada pengamatan diperpanjang, maka parasit disebut resisten tingkat 1 lambat (*delayed*).
4. Kalau parasitemia tidak hilang tetapi hanya berkurang menjadi paling banyak 25% dari semula pada 2 hari pertama, maka parasit tersebut resisten tingkat 2 (R-II) pada dosis standar.
5. Kalau parasitemia tinggal 75% dari semula atau tetap pada 2 hari pertama bahkan meningkat maka parasit tersebut resisten tingkat 3 (R-III) pada dosis standar.

Pengamatan respon sensitivitas terhadap klorokuin untuk *P. falciparum* dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 1. Pengamatan respon sensitivitas terhadap klorokuin untuk *P. falciparum*

Pada awal tahun 1997, WHO memperbaiki cara penilaian resistensi secara *in vivo* pada pengobatan malaria *falciparum*, yaitu penilaian efikasi klorokuin terhadap *P. falciparum* ringan atau tanpa komplikasi atau penilaian

kegagalan pengobatan klorokuin terhadap malaria *P. falciparum* ringan atau tanpa komplikasi, yang prinsip kerja penilaian efikasi berdasarkan pemeriksaan dan penilaian secara klinis malaria bagi penderitanya dan pemeriksaan dan penilaian parasitologinya. Cara penilaian efikasi ini selain untuk klorokuin dapat juga untuk obat antimalaria lainnya.

Pelaksanaan penilaian efikasi klorokuin terhadap malaria *P. falciparum* menggunakan tes lapangan secara lengkap (*extended test*), yaitu penderita diamati sampai hari ke 28. Klasifikasi hasil penilaian efikasi klorokuin terhadap *P. falciparum* sebagai berikut ^{4,31)}:

Tabel 2.3
Klasifikasi respon pengobatan menurut WHO³¹⁾

Respon pengobatan	Keterangan
<i>ETF = Early Treatment Failure</i> (Kegagalan pengobatan dini/ KPD)	Bila penderita pada 3 hari pertama berkembang dengan salah satu keadaan sebagai berikut : <ul style="list-style-type: none"> • Ditemukan tanda bahaya/malaria berat pada H1, H2, H3 dan adanya parasitemia • Parasitemia pada H2 > H0 • Parasitemia H3 \geq 25% H0 • Parasitemia H3 dengan suhu aksila > 37,5°C
<i>LTF = Late Treatment Failure</i> (Kegagalan pengobatan kasep/ KPK)	Bila penderita berkembang dengan salah satu keadaan sebagai berikut pada H4 – H28 yang sebelumnya tidak memenuhi persyaratan ETF
a. <i>LCF = Late Clinical Failure</i> (Kegagalan Klinis kasep)	a. Ada tanda bahaya/malaria berat setelah H3 dan parasitemia (jenis parasit=H0) b. Parasitemia dengan suhu aksila > 37,5°C pada H4 – H28
<i>LPF = Late Parasitological Failure</i> Kegagalan parasitologis kasep)	Parasitemia pada H7/H14/H21/H28 (jenis parasit=H0) dan suhu aksila \leq 37,5°C
<i>ACPR = Adequate clinical and parasitological response</i> (respon klinis dan parasitologis memadai)	Bila penderita sebelumnya tidak berkembang dengan salah satu persyaratan ETF dan LTF dan tidak ada parasitemia selama diikuti.

Hasil uji efikasi yang berupa klasifikasi respon pengobatan tersebut dapat digunakan untuk menentukan tingkat kegagalan pengobatan di suatu wilayah. Hal ini ditentukan berdasarkan indikator yang telah ditetapkan Depkes RI sebagai berikut ⁴⁾ :

- a. Daerah gagal pengobatan atau resistensi obat apabila total kegagalan pengobatan (*total treatment failure*) yaitu jumlah ETF, LCF dan LPF \geq 25%, atau total kasus resisten derajat II dan III \geq 25% jumlah kasus yang dinilai. Kasus yang dinilai minimal 30 orang.
- b. Daerah ditemukan gagal obat atau resisten obat apabila total kegagalan pengobatan $<$ 25% jumlah kasus atau total kasus resisten derajat II dan III $<$ 25% jumlah kasus. Kasus yang dinilai minimal 30 orang.
- c. Daerah ditemukan gagal pengobatan atau resistensi obat apabila total gagal pengobatan \geq 25% jumlah kasus, namun kasus yang dinilai $<$ 30 orang.
- d. Daerah respon klinis memadai atau sensitif apabila tidak ditemukan gagal pengobatan atau hanya ditemukan respon klinis memadai atau *adequate clinical and parasitological response (ACPR)*.

D. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya parasit resisten terhadap obat antimalaria

Asal mula terjadinya parasit resisten terhadap obat adalah akibat pengobatan dengan dosis rendah, sehingga populasi strain sensitif alamiah akan berkurang dan strain resisten alamiah akan makin banyak. Mutasi

spontan strain resisten dengan demikian akan menjadi dominan. Juga terjadi akibat transmisi genus oleh organisme lain³²⁾.

Timbulnya resistensi terhadap obat dapat disebutkan dengan 5 cara, yaitu : 1) resistensi terjadi karena perkecualian dari agent; 2) resistensi terjadi karena organisme membawa enzim perusak; 3) resistensi terjadi karena organisme mengambil enzim yang memodifikasi obat; 4) resistensi dalam bentuk sekresi suatu substansi oleh organisme dalam jumlah berlebihan dan merupakan metabolit yang antagonis bagi suatu obat; 5) resistensi terjadi karena perubahan materi genetik diantara bakteri³³⁾.

Keberhasilan plasmodium untuk melanjutkan siklus hidup dipengaruhi oleh : pengenalan hospes terhadap plasmodium (*nonself*) dan kemampuan plasmodium mengelak dari pertahanan hospes (pertahanan imun dan non imun). Manifestasi imunitas bekerja dalam 2 cara : mempengaruhi parasit secara langsung dan secara tidak langsung untuk memodifikasi pengaruh parasit dalam hospes dan yang berakibat penurunan morbiditas dan mortalitas hospes³⁴⁾.

Parasit malaria, khususnya *P. falciparum*, telah berhasil melewati seleksi alam melalui proses mutasi genetik yang diakibatkan oleh penggunaan obat antimalaria (khususnya klorokuin) yang tidak terkendali. Resistensi terhadap klorokuin telah menyebar dengan laju yang relatif cepat sehingga daerah resisten terhadap klorokuin telah menyebar ke berbagai negara berkembang di semua benua. Resistensi terhadap klorokuin ternyata sangat stabil bila dibandingkan dengan resistensi terhadap pirimetamina yang

kembali menjadi sensitif kalau tekanan obat (*drug pressure*) yang ada di masyarakat dihilangkan.³⁰⁾

Parasit yang tumbuh berbulan-bulan bersama kehadiran klorokuin dalam dosis subletal yang ditingkatkan secara teratur kemudian menjadi resisten sebagian atau total terhadap obat ini. Plasmodium yang resisten klorokuin mungkin karena gangguan mekanisme transport obat untuk menembus dinding sel parasit, sehingga konsentrasi klorokuin dalam skizon yang resisten tidak pernah mencapai kadar yang cukup untuk menghentikan sintesa asam nukleat²⁴⁾.

Kemungkinan lain penyebab resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin adalah terjadinya peningkatan detoksikasi biokimiawi klorokuin oleh parasit. Dalam tubuh inang manusia, klorokuin dimetabolisir oleh sitokrom P-450 menjadi *desetilchloroquine* dan *bidesetilchloroquine*. Keduanya memperlihatkan aktifitas antimalaria yang menurun dibandingkan senyawa induk. Lebih jauh lagi, *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin mengandung enzim *aminopirin demetilase* dan *etoksiko umarin deetilase* lebih tinggi dibandingkan parasit yang sensitif. Hasil penelitian bahwa kemungkinan resistensi terjadi karena peningkatan metabolisme klorokuin oleh sitokrom P-450, parasit malaria yang menurunkan daya kerja klorokuin²⁷⁾.

Timbulnya resistensi terhadap obat suatu jenis obat malaria dapat memacu terjadinya resistensi terhadap jenis obat lain yang mempunyai

hubungan komposisi maupun yang tidak. Penggunaan obat secara tersendiri juga dapat menimbulkan resistensi³⁰⁾.

Menurut Estiana (2000)³⁵⁾, penderita yang setiap episode sakit minum klorokuin dengan dosis tidak adekuat setiap episode sakit mempunyai kecenderungan terjadi resistensi sebesar 4 – 5 kalinya dibanding dengan penderita yang minum obat klorokuin dengan dosis adekuat apabila sakit. Risiko mengalami resistensi pada mereka yang memakai klorokuin dengan dosis tidak tepat 1,73 kali lebih besar dibandingkan mereka yang memakai klorokuin dengan dosis tepat⁷⁾. Perilaku masyarakat dalam menggunakan obat antimalaria yang tidak teratur dan dosis tidak tepat akan menimbulkan terjadinya resistensi^{36,37)}. Pemakaian dosis yang tidak tepat akan menimbulkan seleksi mutasi genetik parasit yang menimbulkan resistensi pada parasit tersebut³⁸⁾.

Menurut Astika (1995)⁹⁾, besarnya risiko mengalami resistensi pada mereka yang sering (lebih dari 2 kali) memakai klorokuin 3,17 kali dibandingkan mereka yang jarang memakai klorokuin dan secara statistik bermakna. Hal ini dapat dijelaskan bahwa pemakaian klorokuin yang berulang akan menyebabkan terjadinya *drug pressure* dan selanjutnya terjadi resistensi³⁰⁾.

Penyebaran parasit resisten oleh penderita, pembawa, nyamuk terinfeksi, dari daerah resisten ke daerah sensitif melalui lalu lintas penduduk antar daerah^{36,37)}

E. Tes Resistensi *P. falciparum*

Penentuan resistensi *P. falciparum* dapat dilakukan dengan cara *in vivo* dan *in vitro*. Cara *in-vivo* dapat menunjukkan derajat atau tingkat resistensi parasit. Cara *in vitro* hanya menilai kemampuan parasit untuk terus hidup dan berkembang biak pada konsentrasi obat tertentu, dan dapat menunjukkan resistensi dari beberapa jenis obat (klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, kina, amodiakuin dan meflokuin) karena dapat dites pada saat yang bersamaan¹⁵⁾. Data *in vitro* umumnya digunakan sebagai data dasar, sedangkan untuk penentuan kebijakan lebih diutamakan menggunakan data dari *in vivo*.

1. Tes *in-vivo*¹⁵⁾

Prinsip tes *in vivo* adalah membandingkan kepadatan parasit aseksual dalam darah tepi penderita sebelum dan selama 7 hari sesudah mendapatkan pengobatan dengan klorokuin dosis tertentu. Bila perlu kepadatan parasit diamati sampai 28 hari. Tujuan dari tes resistensi secara *in vivo* adalah untuk menentukan derajat resistensi *P. falciparum* pada penderita yang diberikan pengobatan dengan obat malaria dosis standar dengan cara mengamati parasit malariannya dalam waktu tertentu. Dengan tes ini diketahui adanya berbagai tingkat reaksi parasit pada seorang penderita malaria terhadap pengobatan yang diberikan mulai tingkat sangat rentan sampai sangat resisten. Macam-macam tes resistensi *in vivo*, sebagai berikut :

a. Tes standar untuk lapangan menurut WHO atau tes 7 hari

Disebut juga tes 7 hari karena dikerjakan pada penderita malaria dalam jangka waktu 3 hari berturut-turut diberi klorokuin hingga mencapai dosis total 25 mg basa/kg berat badan. Selama 7 hari berturut-turut, terhitung setelah minum obat pada hari pertama penderita diperiksa darahnya untuk pengamatan secara parasitologis.

Tes 7 hari dapat dipakai untuk menentukan ada tidaknya R II atau R III, tetapi tidak dapat dipakai untuk membedakan yang masih sensitif (S) dengan R I, oleh karena adanya kemungkinan R I kasep yang pada tes 7 hari dapat menyerupai yang sensitif

b. Tes di lapangan secara lengkap atau *extended test*

Dikerjakan dengan cara seperti tes 7 hari, tetapi pengamatan darah diteruskan hingga maksimal 28 hari. Tes ini paling sulit dilaksanakan karena dilapangan sukar sekali membedakan rekrudesensi dengan reinfeksi (reinfeksi tampak sesudah 14 hari). Penentuan derajat R II dan R III dikerjakan dengan melihat reaksi parasitemia aseksual pada minggu pertama dengan tes 7 hari.

c. Tes *single dose* atau alternatif tes

Dikerjakan seperti tes 7 hari, tetapi obat diberikan secara dosis tunggal dengan dosis 10 mg basa/kg berat badan. Tes ini sekarang tidak dipakai lagi karena dosis radikal untuk klorokuin yang dianggap tepat adalah 25 mg basa/kg berat badan selama 3 hari pengobatan.

d. Tes *in vivo* yang disederhanakan

Perbedaan dengan cara standar adalah jumlah sediaan darah yang diambil dari penderita yang diambil, dikurangi dari 8 sediaan darah menjadi 3 sediaan saja. Darah penderita tidak diambil terus menerus setiap hari selama 8 hari, tetapi paling sedikit diambil sediaan darah D0 (sesaat sebelum minum obat klorokuin), kemudian sediaan darah D2 dan terakhir sediaan darah D7.

Alasan penyederhanaan tes adalah agar surveilans terhadap penderita infeksi *P. falciparum* dapat dilaksanakan di unit kesehatan yang mempunyai tenaga dan sarana yang terbatas.

2. Tes *in vitro*

Prinsip yang dipakai pada tes ini adalah parasit malaria stadium eritrositer dapat tumbuh secara *in vitro* (di luar tubuh manusia) bila dibiakkan dalam media pada suhu 37° – 39° C. Pada parasit yang masih rentan, pembentukan sizon pada stadium eritrositer akan terhenti bila pada media tersebut dicampurkan obat sizontosida dengan dosis tertentu. Sterilisasi harus dijaga untuk menghindari kegagalan tes karena terkontaminasi pada waktu pengambilan darah, penyiapan media dan pembuatan biakan.

F. Strategi Pemberantasan Malaria

Melihat situasi penyakit malaria yang terus meningkat tidak hanya di propinsi-propinsi di Indonesia tetapi juga di Asia dan Afrika, pada bulan Oktober 1998 Badan Kesehatan Dunia (WHO) meluncurkan program *Roll*

Back Malaria (RBM) sebagai suatu program pemberantasan kembali malaria dengan upaya kemitraan global (global strategy). Ada 6 elemen dalam *Roll Back Malaria* yaitu ¹⁾:

1. Keputusan berdasarkan bukti dalam pengamatan dan penanggulangan penyakit dan membangun kesadaran masyarakat.
2. Diagnosis dini dan pengobatan tepat.
3. Pencegahan terpadu pada sasaran yang tepat dengan kelambu, penyemprotan, intervensi lingkungan, pengendalian melalui hayati dan pencegahan penularan pada ibu hamil.
4. Penelitian terarah untuk obat baru, vaksin, insektisida, kelambu, *dipstik*, dll.
5. Kegiatan yang terkoordinir dengan baik.
6. Gerakan yang dinamis dan efektif.

Di Indonesia kegiatan ini disebut sebagai program Gerakan Pemberantasan Kembali Malaria (Gebrak Malaria) yang dicanangkan Menkes di Kupang pada tanggal 8 April 2000. Strategi dalam Gebrak Malaria di Indonesia adalah ¹⁾:

1. Pembangunan sadar lingkungan
2. Pemberdayaan masyarakat
3. Penggalangan kemitraan
4. Keterpaduan
5. Profesionalisme
6. Desentralisasi

7. Dukungan Peraturan Perundang-undangan
8. Dukungan penelitian dan pengembangan.

G. Kerangka teori

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *protozoa* genus *plasmodium* famili *plasmodiidae* dan ordo *coccidiidae*, mempunyai 2 inang yaitu: inang antara (*hospes intermediate*) manusia dan inang definitif nyamuk *anopheles* betina. Secara umum dapat dikatakan bahwa pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Faktor-faktor yang berpengaruh pada manusia : ras/suku bangsa, kurangnya enzim G6PD, kekebalan tubuh.

Secara alamiah faktor tersebut di pengaruhi oleh lingkungan fisik seperti : suhu udara, kelembaban, curah hujan, kecepatan angin, sinar matahari dan arus air; biologis seperti : tumbuhan bakau, ganggang, ikan; kimiawi seperti kadar garam dan insektisida, dan sosial budaya seperti : status sosial ekonomi, pendidikan, pengetahuan, pekerjaan dan budaya.

Klorokuin merupakan salah satu obat antimalaria dan merupakan obat pilihan terhadap serangan malaria akut. Resistensi dapat terjadi karena penggunaan klorokuin secara tidak teratur dan dosis tidak tepat, sehingga meningkatkan terjadinya mutasi genetik terhadap *P. falciparum* untuk melangsungkan hidupnya³⁰). Kecenderungan untuk terjadinya resistensi bagi penderita yang minum obat antimalaria dengan dosis tidak tepat setiap episode sakit sebesar 4-5 kali dibanding penderita yang minum obat dengan dosis tepat (adekuat).

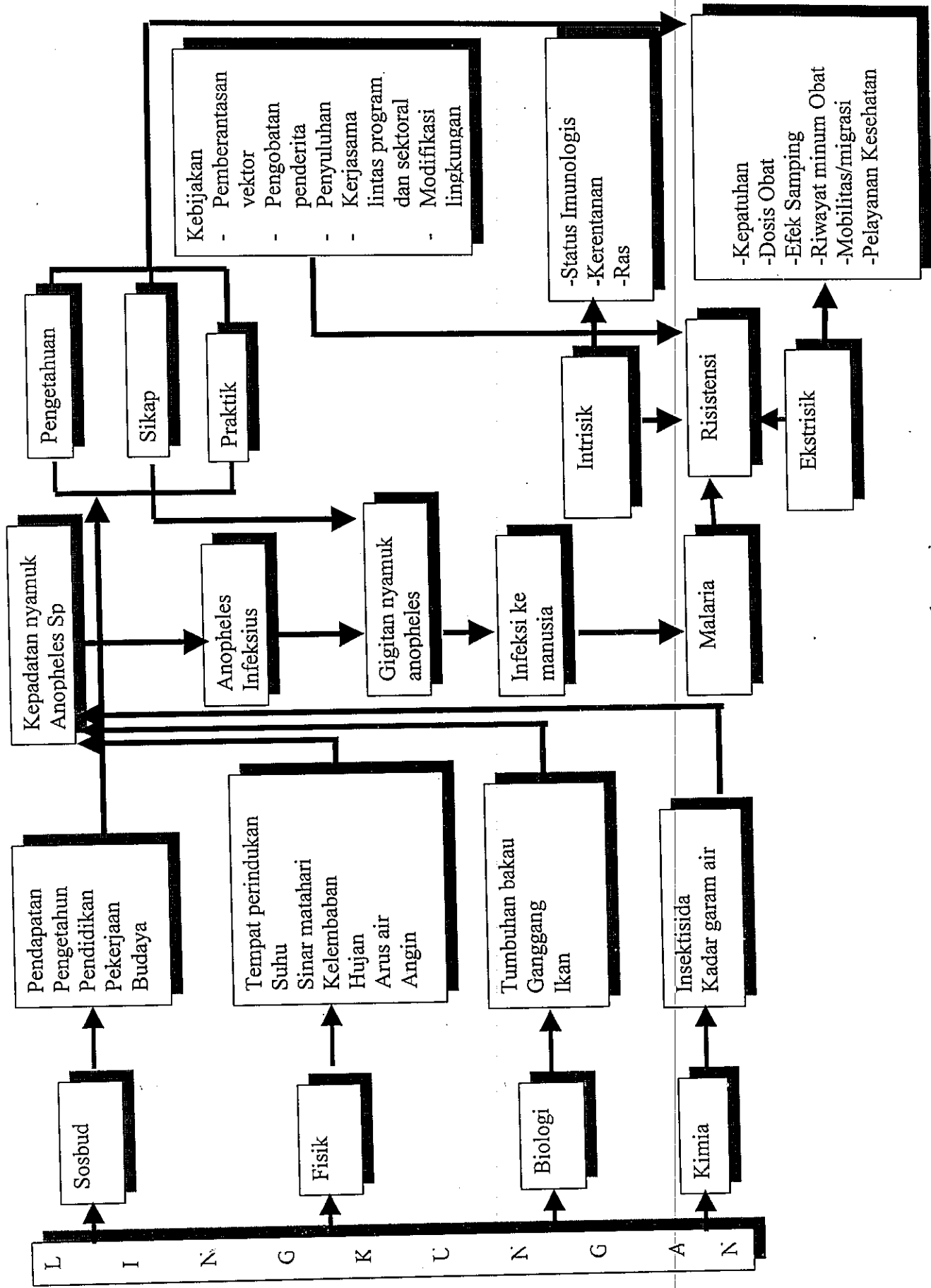
Resistensi obat adalah kemampuan sejenis parasit untuk terus hidup, berkembang dan menimbulkan gejala penyakit meskipun telah diberikan

pengobatan secara teratur, baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi, yang masih bisa ditolelir oleh pemakai obat⁴⁾. Lebih jelasnya dapat di lihat pada gambar 2.2.

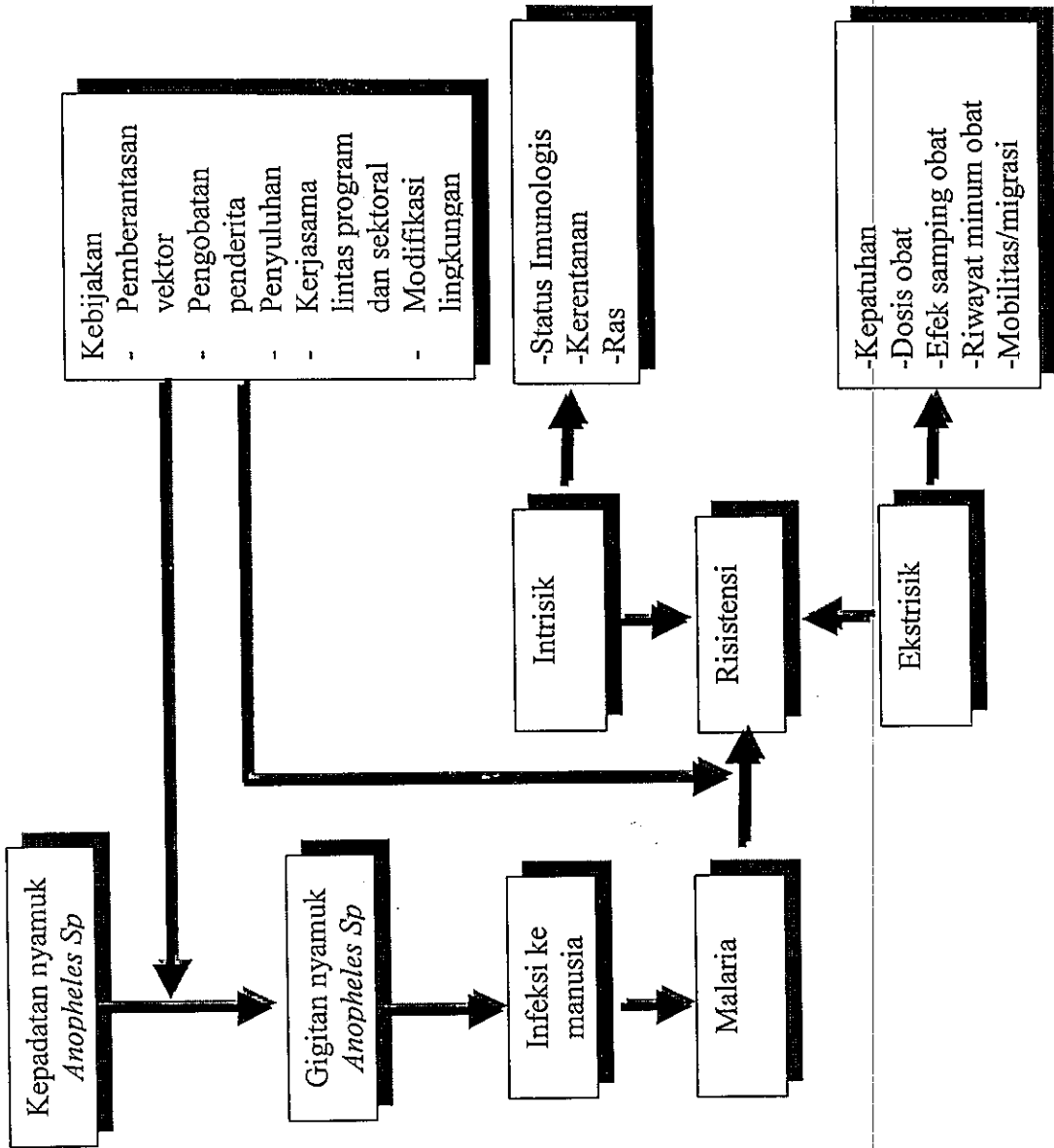
H. Kerangka konsep

Infeksi parasit plasmodium *falcifarum* salah satu penyebab terjadinya penyakit malaria. Klorokuin merupakan obat pilihan terhadap serangan malaria akut, biasanya demamnya hilang dalam 24 jam setelah pengobatan dengan dosis standar dan parasetimia hilang setelah 48 – 72 jam, bila penyembuhannya lambat, perlu dicurigai adanya resistensi atau gagal obat.

Sebagai variabel dependen yaitu resistensi klorokuin, sedangkan sebagai variabel independen dalam penelitian ini adalah : kepatuhan yang meliputi minum obat disisakan bila gejala hilang, minum obat dihentikan bila timbul efek samping, minum obat setelah makan; efek samping obat antimalaria meliputi efek samping pandangan kabur, mual, sakit perut, diare, muntah dan merasakan > 2 gejala efek samping secara bersamaan; riwayat minum obat antimalaria yang meliputi pernah minum klorokuin, minum klorokuin berulang, minum pirimetamin, minum primakuin, minum kina, minum fansidar/suldok; ketepatan dosis obat; membeli obat di warung dan kegiatan migrasi meliputi berkunjung/menginap di daerah resisten dan ada tamu berkunjung dari daerah resisten dimana faktor-faktor tersebut di atas mempunyai peran untuk menimbulkan terjadinya resistensi. Lebih jelasnya dapat di lihat pada gambar 2.3. berikut ini.



Gambar 2.2. Kerangka teori



Ket :

Variabel terikat

Variabel bebas

Gambar 2.3. Kerangka konsep

I. Hipotesis penelitian

Hipotesis yang dapat dikemukakan dalam penelitian ini adalah :

1. Ketidapatuhan minum obat antimalaria, efek samping obat, riwayat makan obat antimalaria, ketepatan dosis obat, membeli obat antimalaria di toko/warung, bepergian/menginap ke daerah resisten dan ada tamu dari daerah resisten berpengaruh terhadap terjadinya resistensi klorokuin terhadap malaria *falciparum*.
2. Ketidapatuhan minum obat antimalaria, efek samping obat, riwayat makan obat antimalaria, ketepatan dosis obat, membeli obat antimalaria di toko/warung, bepergian/menginap ke daerah resisten dan ada tamu dari daerah resisten merupakan factor risiko terjadinya resistensi klorokuin terhadap malaria *falciparum*.

BAB III

MATERI DAN METODE

A. Populasi penelitian

1. Populasi referens

Semua orang yang menderita penyakit malaria *falciparum* berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis di Kabupaten Banjarnegara.

2. Populasi studi

Orang yang menderita positif malaria *falciparum* berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis yang berobat dan tercatat di Puskesmas I Rawat Inap Wanadadi, dari bulan Maret – Juni 2002 yang memenuhi kriteria inklusi.

B. Sampel

1. Cara sampling

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis positif malaria *falciparum*.

2. Besar sampel

Besar subyek masing-masing kelompok minimal adalah 30 penderita sesuai dengan pedoman Depkes RI untuk uji sensitifitas.¹⁷⁾ Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel untuk data nominal dengan menggunakan ketepatan absolut didapatkan besar sampel minimal adalah 40 penderita.³⁵⁾

$$n = \frac{z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Confidence interval 95% ($Z\alpha = 1,96$)

P = prevalensi kasus resisten = 0,37

(hasil survei Dinkes Jateng)

Q = 1 - P = 0,63

D = derajat presisi = 15%

3. Seleksi sampel

Sampel diambil dari penderita yang datang berobat di Puskesmas I Wanadadi. Subyek kemudian diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi sebagai berikut :

- a. Umur penderita antara 1 – 65 tahun.
- b. Infeksi tunggal *P. falciparum* (tidak boleh campuran).
- c. Suhu 37,5 – 39,5⁰ C dan riwayat demam dalam satu minggu terakhir.
- d. Ambang kepadatan parasit aseksual $\geq 500/\mu\text{l}$ dan tidak ditemukan gametocyt.
- e. Berasal dari lokasi penelitian dan tidak dalam keadaan hamil.
- f. Dapat datang ke Puskesmas atau mau dikunjungi ke rumah.
- g. Bebas dari kloroquin selama 14 hari terakhir dengan tes Dill dan Glazko.

Kriteria Eksklusi :

- a. Adanya salah satu atau lebih tanda bahaya atau gejala malaria berat dan komplikasi.
- b. Adanya gejala demam akibat dari penyakit lain.
- c. Adanya penyakit berat yang menyertai.
- d. Adanya malnutrisi berat
- e. Wanita hamil.
- f. Penderita muntah terus menerus setelah makan obat.

- g. Penderita hipersensitif (alergi) terhadap klorokuin.
- h. Adanya tanda bahaya umum (tidak dapat makan, minum, dimuntahkan semua yang dimakan, kejang-kejang, gangguan kesadaran/latergik).

Subyek yang memenuhi kriteria inklusi diobati dengan obat paket klorokuin, kemudian diikuti sampai hari ke-28, sehingga diketahui subyek yang resisten atau masih sensitif terhadap obat tersebut.

C. Desain penelitian

Pada penelitian ini dilakukan 2 jenis penelitian untuk mencapai hasil penelitian, yaitu :

1. Penelitian deskriptif, yaitu uji efikasi klorokuin terhadap *P. falciparum* untuk mengetahui respon penyakit serta uji kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam pengobatan dan yang dijual bebas di toko atau warung-warung.
2. Penelitian analitik observasional untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi *P. falciparum* terhadap pengobatan klorokuin dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian epidemiologi observasional dengan desain *cross sectional* yaitu rancangan studi epidemiologi yang mempelajari hubungan antara penyakit dan paparan (faktor penelitian) dengan cara mengamati status paparan dan penyakit serentak pada individu-individu, pada satu saat atau satu periode.⁴⁰⁾
Dalam penelitian *cross sectional* variabel bebas (faktor risiko) dan variabel tergantung/terikat (efek) dinilai secara simultan pada satu saat. Peneliti hanya melakukan pengukuran sesaat, baik variabel risiko maupun

variabel efek dinilai hanya satu kali saja diukur menurut keadaan atau statusnya pada waktu dilakukan observasi. ³⁸⁾

D. Alat ukur penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

1. Format kuesioner

Kuesioner untuk mendapatkan informasi karakteristik responden serta variabel yang diteliti.

2. Peralatan laboratorium

Peralatan ini digunakan untuk mengetahui hasil pemeriksaan spesimen darah dan urin penderita malaria *falciparum*, meliputi : mikroskop, kaca slide, stok giemsa, buffer tablet, aquadest/air saringan, pipet tetes, pipet 10 ml, rak pewarnaan, timer bell, lanset steril, tally counter, dan reagen dill glazko,

E. Variabel penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini meliputi :

1. Variabel terikat yaitu : resistensi klorokuin

2. Variabel bebas yaitu : ketidakpatuhan minum obat antimalaria, efek samping obat, riwayat makan obat antimalaria, minum klorokuin berulang, bepergian/menginap ke daerah resisten, membeli obat antimalaria di toko/warung, dan dosis obat.

F. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Pengukuran	Kategori	Skala
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1.	Variabel terikat : Resistensi Klorokuin	<p>a. Suatu keadaan dimana parasit malaria dapat hidup terus dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan penyakit meskipun telah diberikan pengobatan tertentu baik dengan dosis standar maupun dengan dosis yang lebih tinggi yang masih dapat ditoleransi oleh pemakai obat.</p> <p>b. Resistensi bila berdasarkan pemeriksaan laboratorium masih ditemukannya parasit antara hari ke 3 sampai ke 28 pengamatan.</p>	Hasil pemeriksaan laboratorium	<p>1. Positif (resisten).</p> <p>2. Negatif.</p>	Nominal
2	Dosis obat	<p>a. Jumlah obat klorokuin yang harus diminum penderita selama 3 hari berdasarkan golongan umur (Depkes 1999).</p> <p>b. Tepat bila minum obat klorokuin selama 3 hari sesuai dosis menurut golongan umur dan sesuai petunjuk.</p> <p>c. Tidak tepat bila minum obat klorokuin kurang dari 3 hari atau dosis tidak sesuai golongan umur atau minum obat tidak sesuai petunjuk.</p>	Wawancara menggunakan kuesioner . observasi pada petugas dan penderita	<p>1. Dosis tepat</p> <p>2. Dosis tidak tepat</p>	Nominal

Lanjutan

No	Variabel	Definisi operasional	Pengukuran	Kategori	Skala
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
3.	Efek samping obat	<p>a. Gejala yang dirasakan penderita pada waktu minum obat klorokuin selain efek terapi yang diharapkan seperti sakit perut, mual, muntah, diare, pandangan kabur.</p> <p>b. Ada efek samping bila penderita merasakan > 2 gejala efek samping secara bersamaan.</p> <p>c. Tidak ada efek samping bila penderita merasakan hanya 1 atau 2 gejala efek samping secara bersamaan</p>	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ada efek samping</p> <p>2. Tidak ada efek samping</p>	Nominal
4.	Efek samping sakit perut	a. Penderita merasakan sakit perut setelah minum obat klorokuin sesuai dosis menurut golongan umur	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
5.	Efek samping rasa mual	a. Penderita merasakan mual setelah minum obat klorokuin sesuai dosis menurut golongan umur	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
6.	Efek samping muntah	a. Penderita muntah setelah minum obat klorokuin sesuai dosis menurut golongan umur	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
7.	Efek samping diare	a. Penderita diare setelah minum obat klorokuin sesuai dosis menurut golongan umur	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
8.	Efek samping pandangan kabur	a. Penderita merasakan pandangnya kabur setelah minum obat klorokuin sesuai dosis menurut golongan umur	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal

Lanjutan

No	Variabel	Definisi operasional	Pengukuran	Kategori	Skala
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
9.	Riwayat makan obat antimalaria	a. Jenis obat malaria yang pernah diminum penderita pada waktu sakit malaria meliputi klorokuin, pirimetamin, primakuin, kina dan fansidar.	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Pernah minum (ya) 2. Tidak pernah minum (tidak)	Nominal
10	Minum Klorokuin	a. Penderita pernah minum obat klorokuin pada waktu sakit malaria/ demam menggigil	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
11	Minum Pirimitamin	a. Penderita pernah minum obat pirimitamin pada waktu sakit malaria/ demam menggigil	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
12	Minum Primakuin	a. Penderita pernah minum obat primakuin pada waktu sakit malaria/ demam menggigil	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
13	Minum Kina	a. Penderita pernah minum obat kina pada waktu sakit malaria/ demam menggigil	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
14	Minum Fansidar/ SP	a. Penderita pernah minum obat Fansidar/SP pada waktu sakit malaria/ demam menggigil	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
15.	Minum klorokuin berulang	a. Frekuensi penderita pernah minum obat klorokuin pada saat menderita sakit malaria/ panas menggigil (pada satu periode sakit dihitung satu kali minum). b. Berulang (ya), bila penderita pernah minum klorokuin > 2 kali. c. Tidak, bila penderita minum klorokuin \leq 2 kali	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal

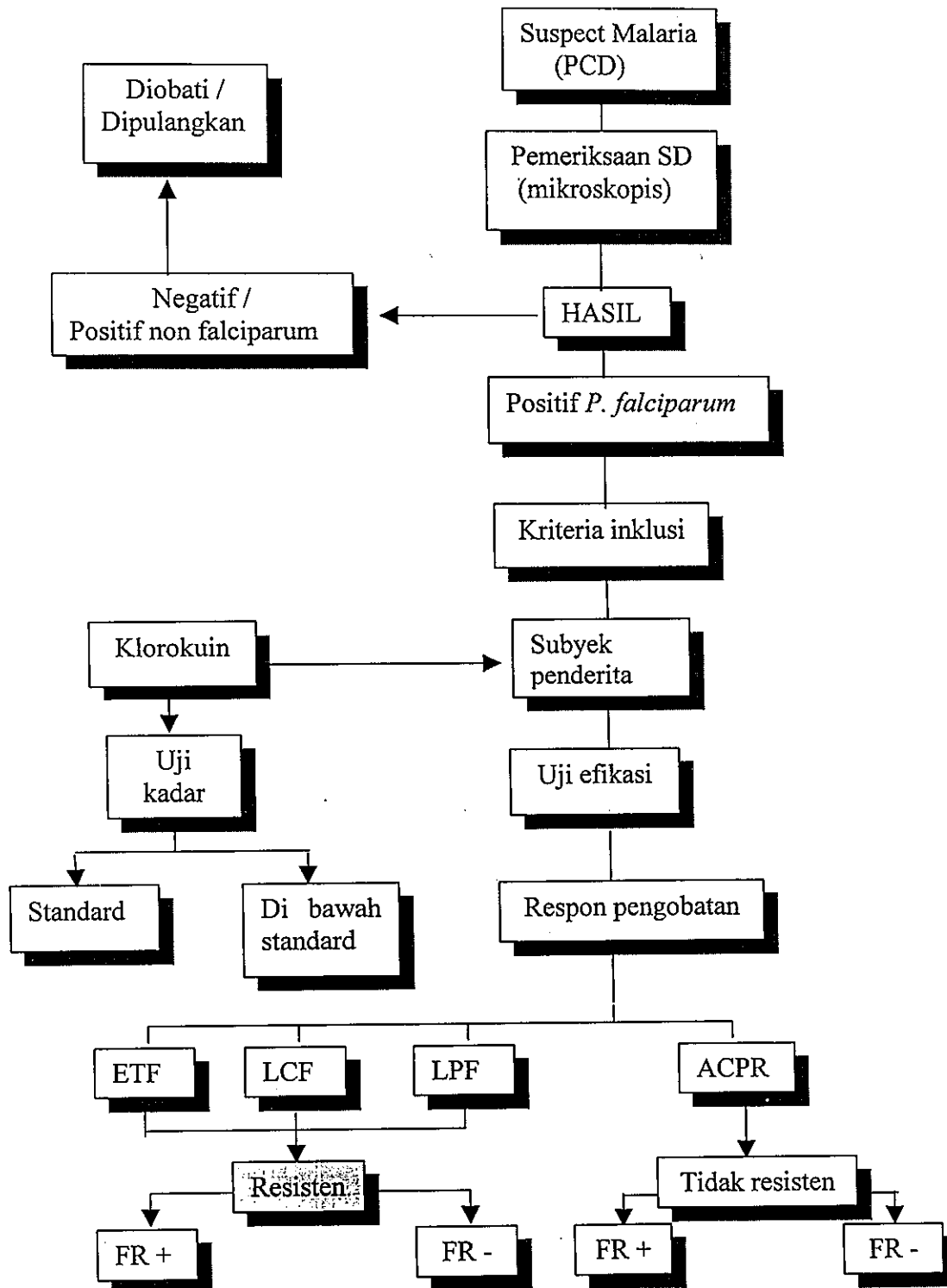
Lanjutan

No	Variabel	Definisi operasional	Pengukuran	Kategori	Skala
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
16.	Membeli obat antimalaria di warung	<p>a. Perilaku penderita untuk mendapatkan obat antimalaria dengan membeli di toko/warung</p> <p>b. Ya, apabila penderita menyatakan pernah memakai klorokuin dengan membeli di warung pada saat sakit malaria/demam menggigil</p> <p>c. Tidak, apabila penderita tidak pernah membeli obat di toko/warung.</p>	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
17.	Berhenti minum obat bila timbul ESO	<p>a. Perilaku penderita menghentikan minum obat klorokuin apabila timbul efek samping</p> <p>b. Ya, bila timbul ESO penderita menghentikan minum obat klorokuin</p> <p>c. Tidak, bila timbul ESO penderita tetap menghabiskan obat klorokuin</p>	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
18.	Menyisakan obat bila gejala telah hilang	<p>a. Perilaku penderita menyisakan obat klorokuin apabila gejala malaria yang dirasakan telah hilang</p> <p>b. Ya, bila gejala malaria telah hilang, penderita menyisakan obat klorokuin</p> <p>c. Tidak, bila gejala malaria telah hilang, penderita tetap menghabiskan obat klorokuin</p>	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal
19	Cara minum obat	<p>a. Perilaku penderita pada saat minum obat klorokuin diminum sebelum makan nasi atau makanan lainnya (perut kosong)</p>	Wawancara menggunakan kuesioner	<p>1. Ya</p> <p>2. Tidak</p>	Nominal

Lanjutan

No	Variabel	Definisi operasional	Pengukuran	Kategori	Skala
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
20.	Berkunjung ke daerah resisten	a. Penderita menyatakan pernah berkunjung ke daerah sampai malam hari atau menginap dalam 4 minggu terakhir. b. Ya, bila penderita pernah berkunjung/menginap di daerah resisten dalam 4 minggu terakhir c. Tidak, bila penderita tidak pernah berkunjung / menginap di daerah resisten dalam 4 minggu terakhir	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
21.	Ada tamu dari daerah resisten	a. Dalam 4 minggu terakhir penderita pernah kedatangan tamu dari daerah resisten b. Ya, bila penderita pernah kedatangan tamu dari daerah resisten dalam 4 minggu terakhir c. Tidak, bila penderita tidak pernah kedatangan tamu dari daerah resisten dalam 4 minggu terakhir	Wawancara menggunakan kuesioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal

G. Alur penelitian



H. Tahapan penelitian

1. Tahapan Persiapan

Pada tahap ini kegiatan meliputi :

- a. Mempersiapkan kuesioner penelitian.
- b. Mempersiapkan peralatan dan bahan untuk pemeriksaan fisik, spesimen darah dan air seni.
- c. Koordinasi dengan instansi terkait dan petugas pelaksana di lapangan.

2. Tahap pelaksanaan

Pada tahap ini uji resistensi dilaksanakan dengan memakai uji resistensi *in vivo* di lapangan secara lengkap, yaitu pengamatan dilaksanakan mulai hari pertama sampai dengan hari ke-28. Penyederhanaan dilakukan pada pengamatan hari pertama sampai hari ke-8, yaitu pengamatan tidak dilakukan setiap hari tetapi hanya hari ke-0, ke-2, ke-3 dan ke-7. Secara lengkap prosedur uji resistensi adalah sebagai berikut :

- a. Pada penderita yang datang dilakukan anamnesis yang meliputi identifikasi penderita, keluhan utama, riwayat penyakit dulu dan sekarang, riwayat pengobatan dan riwayat bepergian ke daerah malaria;
- b. Dilakukan pemeriksaan fisik meliputi keadaan umum/kesadaran penderita, ukur berat badan dan suhu aksila.
- c. Dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan mikroskopis. Apabila penderita menderita positif malaria *falciparum*, dilakukan

- pengambilan urin untuk pemeriksaan test Dill & Glazko untuk mengetahui apakah penderita bebas dari klorokuin 14 hari terakhir.
- d. Apabila penderita masuk dalam kriteria inklusi, dapat dijadikan subyek penelitian dan dilakukan pemberian obat.
 - e. Pemberian obat klorokuin dengan dosis menurut berat badan atau kelompok umur sesuai dengan petunjuk Depkes RI (tabel 2.1). Obat diberikan oleh petugas kesehatan dan pada saat penderita minum obat diawasi secara langsung. Gejala sampingan akibat minum obat selama penelitian diamati dan dicatat dalam kuesioner pada saat subyek datang atau didatangi untuk diambil sediaan darahnya pada hari ketiga, ketujuh, keempat belas, keduapuluh satu dan keduapuluh delapan. Obat yang dipergunakan pada penelitian ini adalah klorokuin yang digunakan oleh Program Pemberantasan Malaria (obat program). Setiap tablet klorokuin mengandung 150 mg 4-aminoquinolin base tidak bersalut gula.
 - f. Pengambilan sediaan darah pada subyek penelitian dilaksanakan 7 kali, yaitu sesaat sebelum minum obat klorokuin untuk *screening*, pada hari kedua (H2), hari ke-3 (H3), hari ke-7 (H7), pada ke-14 (H14), hari ke-21 (H21) dan pada hari ke-28 (H28) setelah minum obat. Sediaan darah dicatat. Identitas sediaan darah diletakkan pada ujung kaca sediaan, berupa : 1) Nomor subyek; 2) Hari pengambilan sediaan yaitu H0, H2, H3, H7, H14, H21, H28. 3) Tanggal pengambilan sediaan darah.

- g. Cara pembuatan sediaan darah sebagai berikut : siapkan kaca preparat bersih dan diambil darah dari jari manis tangan kiri penderita yang sebelumnya telah dibersihkan dengan kapas alkohol dan dikeringkan dengan kapas kering. Kemudian tusuk dengan jarum vaksinostil steril, darah tetes pertama dibuang atau dibuat untuk etiket dan darah tetes ke-2 untuk sediaan darah (SD) dan diwarnai dengan pewarnaan cepat sebagai SD *screening* penderita untuk SD H0. Untuk SD H2, H3, H7, H14, H21, H28 masing-masing dibuat rangkap 2. Sediaan darah diperiksa dengan menggunakan anisol sebagai bahan emersi. Untuk penentuan nilai ambang kepadatan parasit aseksual *P. falciparum*, yaitu menghitung jumlah parasit (N) dibandingkan 200 leukosit dikali 8.000 leukosit normal.

$$\text{Nilai ambang parasit} = \frac{\text{Jumlah parasit} \times 8.000}{200 \text{ leukosit}}$$

Bila jumlah parasit *P. falciparum* (parasitemia) kurang dari 10 dalam 200 leukosit, maka jumlah leukosit dihitung sampai 500. Parasitemia dinyatakan negatif apabila tidak ditemukan parasit aseksual dalam 100 lapang pandang.

- h. Sediaan darah didiagnosis oleh petugas mikroskop puskesmas kemudian dilakukan *cross cek* dengan petugas mikroskopis Dinas Kesehatan Kabupaten. Petugas mikroskop yang memiliki ketrampilan dan ketelitian yang tinggi dalam memeriksa sediaan darah sangat menentukan hasil pemeriksaan.⁵⁾ Kepadatan parasit diperiksa oleh

mikroskopis Dinas Kesehatan Kabupaten yang telah berpengalaman dalam uji resistensi dan dianggap mempunyai ketrampilan yang baik karena merupakan pusat rujukan dalam pemeriksaan sediaan darah malaria dari 18 puskesmas di Kabupaten Banjarnegara.

- i. Pemeriksaan klinis dilakukan pada H0, H1, H2, H3, H7, H14, H21, dan H28. Pemeriksaan klinis bertujuan untuk memeriksa kemungkinan adanya tanda bahaya atau malaria berat.

3. Pengukuran Faktor Risiko

Untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya resistensi, pengambilan data primer dengan menggunakan kuesioner melalui wawancara terstruktur kepada penderita atau ibu penderita apabila subyek penelitian/penderita anak-anak. Hasil wawancara di *cross check* dengan catatan medis di Puskesmas bila ada dan dianalisa dengan menggunakan statistik untuk mengetahui pengaruh masing-masing faktor risiko terhadap terjadinya resistensi. Wawancara ulang akan dilaksanakan kepada subyek (re uji) oleh peneliti untuk memastikan ketelitian data

4. Pemeriksaan kadar klorokuin dalam regimen obat malaria

Obat antimalaria yang diuji kadar basa dalam klorokuin adalah obat yang dijual bebas di daerah penelitian dan obat yang dipakai dalam program pengobatan malaria di Puskesmas 1 Wanadadi sekaligus digunakan oleh subyek penelitian. Obat antimalaria yang digunakan sebagai obat program adalah klorokuin produksi Indo Farma dengan nomor Batch 112052, sedangkan klorokuin yang dijual bebas di

warung/toko adalah Resochin produksi PT. Bayer Ind. TBK, Mexaquin produksi PT. Konimex Pharmaceutical Solo Ind, dan Chloroquin produksi Kimia Farma yang dijual berupa tablet eceran. Obat tersebut kemudian dikirim ke laboratorium Balai Besar POM Semarang untuk dilakukan uji kadar basa dalam klorokuin.

I. Pengumpulan data

Data primer diambil dari subyek penelitian/penderita yang meliputi data hasil pemeriksaan fisik, parasitemia dan hasil wawancara terstruktur melalui kuesioner dan dari Balai Besar POM Semarang berupa hasil pemeriksaan laboratorium kadar klorokuin. Data sekunder diambil dari Puskesmas 1 Wanadadi, Dinas Kesehatan Kabupaten Banjarnegara, dan Stasiun Lapangan Vektor Penyakit Kabupaten Banjarnegara.

J. Pengolahan data

Pengolahan data melalui tahapan, yaitu editing, koding, kemudian data diolah menggunakan komputer perangkat lunak *SPSS 10 for windows*.

K. Analisis data

Hasil penelitian berdasarkan interpretasi hasil pemeriksaan sediaan darah subyek diolah dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel. Tabel-tabel yang akan disajikan antara lain distribusi subyek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan, pekerjaan, kelompok umur, jenis kelamin dan hasil interpretasi uji efikasi klorokuin.

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui besarnya proporsi masing-masing variabel yang diteliti. Dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk mengetahui pengaruh faktor risiko terhadap kejadian resistensi (efek).

Analisis bivariat dilakukan dengan membuat tabel 2x2 sehingga dapat dihitung rasio prevalens (RP). Pada studi *cross sectional* estimasi risiko relatif diperoleh dengan menghitung rasio prevalens yaitu perbandingan prevalens penyakit (efek) pada subyek dari kelompok dengan risiko, dengan prevalens efek pada subyek dari kelompok tanpa risiko⁴⁰. Tingkat kemaknaan statistik yang digunakan adalah 0,05 ($p < 0,05$) dan 95% CI (*confident interval*).

Faktor Risiko	Efek		Jumlah
	Ya	Tidak	
Ya	A	B	A + B
Tidak	C	D	C + D
	A + C	B + D	

$$RP = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Keterangan :

A = Subyek dengan faktor risiko yang mengalami efek

B = Subyek dengan faktor risiko yang tidak mengalami efek

C = Subyek tanpa faktor risiko yang mengalami efek

D = Subyek tanpa faktor risiko yang tidak mengalami efek

RP = Rasio Prevalens

$A/(A+B)$ = proporsi (prevalens) subyek dengan faktor risiko yang mengalami efek.

$C/(C+D)$ = proporsi (prevalens) subyek tanpa faktor risiko yang mengalami efek

Analisis multivariat digunakan untuk mengetahui peran faktor risiko terhadap kejadian kegagalan pengobatan klorokuin terhadap *P. falciparum* dengan mempertimbangkan faktor risiko lainnya. Analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik ganda metode *back ward*. Variabel yang diikutsertakan adalah variabel yang pada analisis bivariat menunjukkan nilai $p < 0,25$ pada tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

L. Keterbatasan penelitian

Beberapa keterbatasan yang dijumpai pada saat melakukan penelitian, yaitu :

1. Penelitian dilaksanakan di lapangan selama 28 hari (penderita tidak dirawat inap/isolasi) sehingga kemungkinan terjadinya infeksi baru tidak dapat dihindarkan. Selain itu kemungkinan makan obat lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian tidak dapat dihindarkan.
2. Keterbatasan dana, peralatan dan kemampuan peneliti, maka beberapa pengukuran yang ada hubungannya dengan uji resistensi dan faktor-faktor risiko tidak dapat dilaksanakan antara lain : pengukuran kadar konsentrasi klorokuin dalam serum untuk mengetahui faktor penyerapan obat klorokuin pada tubuh penderita, pengukuran kekebalan/imunitas terhadap infeksi malaria dan pemeriksaan menggunakan *metode polymerase chain reaction (PCR)* untuk mengetahui apakah parasitemia yang timbul kembali terjadi karena infeksi baru atau akibat rekrudesensi.

3. Beberapa penderita yang berasal dari pegunungan dan medan sulit dijangkau merupakan kesulitan yang tidak dapat dihindari untuk *follow up* pengambilan sediaan darah dan pemeriksaan klinis.
4. Subyek penelitian (kasus) tidak diambil di lapangan secara survei, tetapi dari penderita yang datang berobat, sehingga kurang menggambarkan kasus sebenarnya di masyarakat.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Gambaran umum ⁴¹⁾

Kabupaten Banjarnegara terletak pada jalur pegunungan di bagian tengah Jawa Tengah sebelah Barat membujur dari arah Barat ke Timur dan mempunyai luas 106.970,997 Ha. Secara astronomi terletak di antara $7^{\circ}12' - 7^{\circ}31' \text{ LS}$ dan $109^{\circ}20'10'' - 109^{\circ}45'50'' \text{ BT}$. Wilayah administrasi terdiri dari 18 Kecamatan dan 278 desa. Wilayah sebelah Utara berbatasan dengan Kabupaten Pekalongan, sebelah Timur dengan Kabupaten Wonosobo, sebelah Barat dengan Kabupaten Purbalingga dan sebelah Selatan dengan Kabupaten Kebumen.

Kabupaten Banjarnegara beriklim tropis dengan curah hujan tertinggi rata-rata 3.000 mm pertahun. Kelembaban udara berkisar antara 84 – 85%. Temperatur udara berkisar antara $20^{\circ} - 26^{\circ} \text{ C}$ dengan temperatur terdingin pada musim kemarau di dataran Dieng dapat mencapai $18^{\circ} - 3^{\circ} \text{ C}$.

Jumlah penduduk di Kabupaten Banjarnegara pada tahun 2001 sebesar 862.483 jiwa terdiri dari 430.670 orang laki-laki dan 431.813 perempuan. Rasio jenis kelamin 0,97 dan laju pertumbuhan penduduk sebesar 1,06%. Kepadatan penduduk di Kabupaten Banjarnegara tahun 2001 sebesar 798/Km². Distribusi penduduk menurut jenis kelamin dan umur dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut :

Tabel 4.1
Distribusi penduduk menurut jenis kelamin dan golongan umur
Di Kabupaten Banjarnegara tahun 2001

Golongan umur	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
0 – 4	48.846	48.309	97.155
5 – 9	53.743	53.093	106.836
10 – 14	52.186	51.368	103.556
15 – 19	41.918	41.229	83.147
20 – 24	34.316	36.170	70.486
25 – 29	34.196	35.436	69.632
30 – 34	30.719	31.140	61.859
35 – 39	28.913	28.036	56.949
40 – 44	23.545	23.505	47.050
45 – 49	21.500	21.678	43.178
50 – 54	19.698	19.498	39.196
55 – 59	16.623	16.954	33.577
≥ 60	24.465	25.397	49.862
Jumlah	430.670	431.813	862.483

Sumber : Profil Kesehatan Kabupaten Banjarnegara th. 2001

Tingkat pendidikan berhubungan erat dengan kemampuan penduduk untuk menyerap informasi. Tingkat pendidikan penduduk Banjarnegara masih rendah yaitu sebanyak 81,29% penduduk hanya menempuh pendidikan sampai jenjang SD. Tingkat pendidikan penduduk Banjarnegara dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut :

Tabel 4.2
Distribusi tingkat pendidikan penduduk usia 10 tahun keatas
di Kabupaten Banjarnegara th. 2001

No	Tingkat pendidikan	Jumlah	(%)
1.	Buta huruf	92.859	14,51
2.	Tidak tamat/belum tamat SD	77.153	12,06
3.	Tamat SD	350.162	54,72
4.	SLTP	67.723	10,58
5.	SLTA	48.710	7,61
6.	AK/PT	3.308	0,52
	Jumlah	639.915	100,00

Sumber : Profil Kesehatan Kabupaten Banjarnegara th. 2001

Fasilitas pelayanan kesehatan yang dimiliki Kabupaten Banjarnegara berupa 1 buah RSUD, 3 buah RS swasta, 34 buah Puskesmas, 48 Pustu, 2 buah Rumah Bersalin dan 25 buah Balai Pengobatan.

B. Situasi Malaria

Angka kesakitan malaria di Kabupaten Banjarnegara cenderung meningkat dalam kurun waktu 4 tahun terakhir. KLB malaria pernah terjadi pada tahun 1999, 2001 dan 2002. Pada tabel 4.3 dapat dilihat jumlah kasus malaria dari hasil pemeriksaan laboratorium positif dari tahun 1998 sampai 2001¹³⁾.

Tabel 4.3
Jumlah kasus malaria berdasarkan pemeriksaan laboratorium. positif di Kabupaten Banjarnegara th. 1998 - 2001

Thn	Jml penddk	Jml SD	Kasus malaria			ABER	API	SPR
			Pf	Pv	Total			
1998	824.428	27.918	1.505	744	2.249	3,38	2,73	8,06
1999	838.406	26.269	1.702	2.878	4.850	3,13	5,46	17,43
2000	837.996	52.814	1.644	1.781	3.425	6,30	4,09	6,49
2001	862.438	47.921	3.870	2.923	6.793	5,55	7,87	14,17

Sumber : Subdin P2 DKK Kab. Banjarnegara

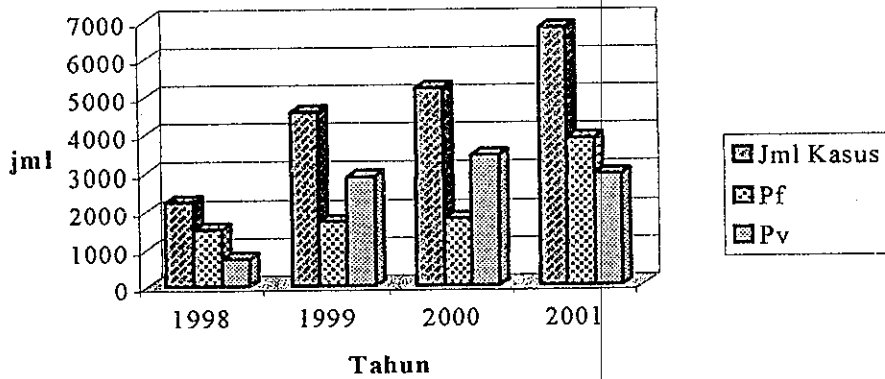
Keterangan :

- SD : Sediaan darah
- Pf : *Plasmodium falciparum*
- Pv : *Plasmodium vivax*
- ABER : *Annual Blood Examination Rate*
- API : *Annual Parasite Incidence*
- SPR : *Slide Positive Rate*

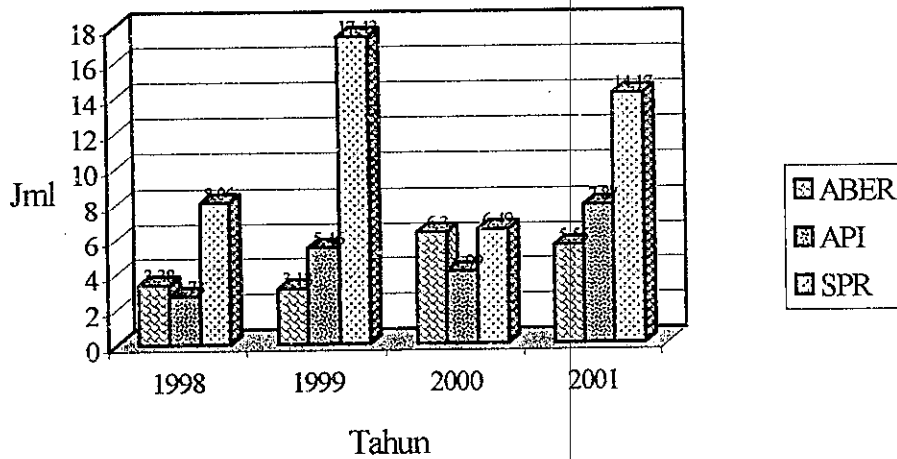
Tabel di atas dapat dilihat bahwa pada tahun 2000 telah terjadi penurunan insidens malaria dengan ditandai penurunan API dan SPR serta adanya peningkatan ABER. Pada tahun 2001 API meningkat lagi hampir 2

kali lipat sedangkan angka ABER mengalami penurunan. Lebih jelas dapat dilihat pada grafik berikut :

Grafik 4.1. Jml kasus malaria berdasarkan pemeriksaan laboratorium di Kab. Banjarnegara th. 1998 - 2001



Grafik 4.2. Angka ABER, API, dan SPR di Kab. Banjarnegara th. 1998 - 2001



Kondisi biologis yang berkaitan dengan penyakit malaria di Kabupaten Banjarnegara adalah keberadaan vektor malaria. Banjarnegara dinyatakan mempunyai 3 jenis vektor lokal penyakit malaria, yaitu *An. maculatus*, *An. balabacensis* dan *An. aconitus*. Keadaan ini disebabkan karena Banjarnegara mempunyai alam yang lengkap dan ideal untuk

habitat nyamuk *Anopheles*. Sawah dan aliran sungai sangat cocok untuk tempat perindukan *An. aconitus*. Genangan air di pegunungan, mata air dan lagun cocok untuk tempat perindukan nyamuk *An. maculatus*. Genangan air yang tidak mengalir seperti rendaman pengawetan kayu dan gaplek, bekas tapak kerbau cocok untuk tempat perindukan nyamuk *An. balabacencis*. Adanya tegalan, gerumbul, kebun salak dan hutan merupakan tempat yang cocok untuk tempat istirahat nyamuk (*resting place*).

Pemberantasan malaria di Banjarnegara telah diupayakan baik melalui lintas program maupun lintas sektor. Kegiatan lintas program antara lain dengan penyusunan Renstra Gebrak Malaria sesuai bidang bagi semua kepala eselon III dan IV, semua kepala puskesmas menyusun Renstra Gebrak Malaria kecamatan masing-masing dan membenahan internal seksi pemberantasan penyakit bersumber binatang di DKK dengan *cross-check* laporan W2, monitoring, dan deteksi dini. Kegiatan lintas sektor bekerja sama dengan instansi terkait seperti Diknas, DPU, Depag, Distan, PKK, PPL PLKB, LSM dan Ormas bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang penyakit malaria, meningkatkan peran serta masyarakat dan kader, pola tanam serentak, pola tanam padi dan palawija dan pengeringan secara berkala irigasi teknis.

C. Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin.

Di wilayah penelitian, peneliti mendapatkan 3 merek obat klorokuin yang dijual bebas di warung-warung dan 1 merek obat malaria

yang digunakan dalam program pemberantasan penyakit malaria. Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin yang digunakan sebagai obat program dan yang dijual bebas di warung-warung/toko di wilayah penelitian sebagai berikut :

Tabel 4.4

Hasil pemeriksaan kadar basa dalam klorokuin yang dipakai sebagai obat program dan yang dijual bebas di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara

No	Nama paten	Nama pabrik	Kadar basa	Kesimpulan	Keterangan
1	Resochin	PT. Bayer Ind. TBK	160,32 mg/tb = 106,9%	Memenuhi syarat	Dijual bebas
2	Mexaquin	PT. Konimex Pharmaceutical Solo Ind.	155,59 mg/tb = 103,7%	Memenuhi syarat	Dijual bebas
3	Chloroquin	Kimia Farma	156,1 mg/tb = 104,1%	Memenuhi syarat	Dijual bebas
4	Chloroquin	Indofarma	153,8 mg/tb = 102,5%	Memenuhi syarat	Obat program

Sumber : Hasil pemeriksaan Balai Besar POM Semarang

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa kadar basa dalam klorokuin yang dipakai sebagai obat program maupun yang dijual bebas di warung/toko di wilayah penelitian semuanya (100%) memenuhi syarat. Hasil tersebut tidak sama dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Darojah (2002)⁴¹⁾ yang menemukan bahwa hanya 80 % merek dagang klorokuin yang dijual di toko/warung yang memenuhi syarat. Hasil penelitian Ogwal – Okeng *et al.* (1998)⁴²⁾, menemukan bahwa hanya 30% klorokuin tablet dan 33% klorokuin injeksi mempunyai kadar yang lebih rendah, tidak sesuai dengan kandungan obat yang dicantumkan di kemasan.

Klorokuin dengan merek dagang Mexaquin yang diproduksi PT. Konimex dikemas dalam bentuk strip berisi 4 tablet. Aturan pakai yang tertulis dalam kemasan untuk pengobatan malaria didasarkan pada kelompok umur yaitu untuk anak-anak 1-4 tahun hari pertama 1 tablet, 6-8 jam kemudian $\frac{1}{2}$ tablet, kemudian $\frac{1}{2}$ tablet seharusnya pada hari kedua dan ketiga; anak-anak 5-8 tahun hari pertama 2 tablet, 6-8 jam kemudian 1 tablet, hari kedua dan ketiga 1 tablet; anak-anak 9-12 tahun hari pertama 3 tablet, 6-8 jam kemudian 1 $\frac{1}{2}$ tablet, hari kedua dan ketiga 1 $\frac{1}{2}$ tablet; dewasa 13 tahun keatas hari pertama 4 tablet, 6-8 jam kemudian 2 tablet, hari kedua dan ketiga 2 tablet. Aturan ini tidak sesuai dengan aturan pakai yang telah ditentukan oleh Depkes RI. Keadaan ini akan menyebabkan pemahaman masyarakat akan aturan pakai klorokuin yang benar menjadi kacau sehingga masyarakat minum klorokuin dengan cara yang salah. Penggunaan klorokuin dengan cara yang salah akan menyebabkan dosis obat tidak cukup (adequat) untuk membunuh parasit di dalam tubuh penderita malaria sehingga lama kelamaan parasit akan toleran terhadap keadaan tersebut dan menyebabkan terjadinya kegagalan pengobatan/ resistensi terhadap klorokuin.

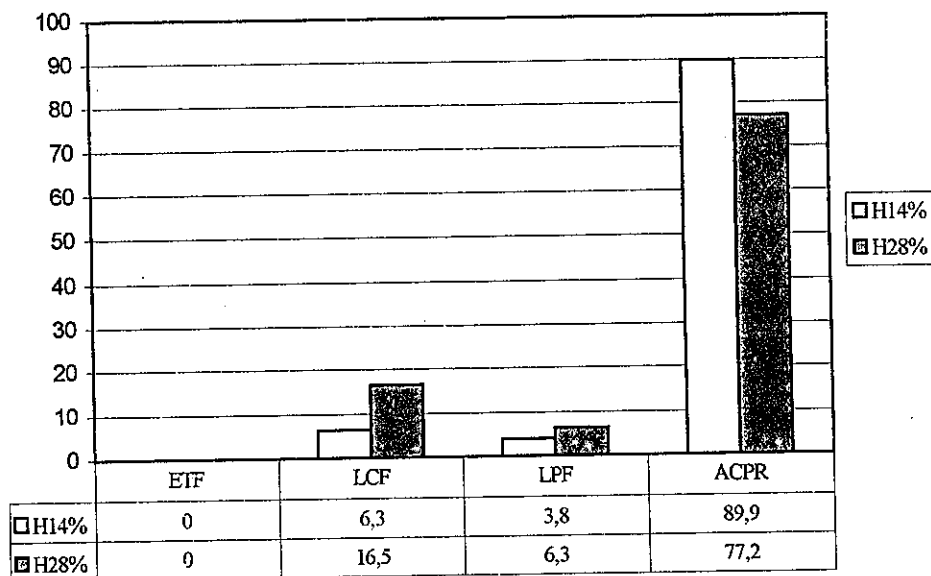
D. Respon terapi pengobatan

Penemuan kasus malaria *falciparum* didapatkan dari penderita yang datang berobat di Puskesmas I Wanadadi yang merupakan puskesmas rawat inap dan puskesmas rujukan mikroskopis. Selama periode penelitian dari bulan Maret sampai Juni 2002 didapatkan penderita positif malaria

sebanyak 98 orang, tetapi yang masuk dalam kriteria inklusi hanya 79 orang. Sampai hari ke-28 pengamatan tidak ditemukan penderita yang *withdrawal* (keluar dari penelitian).

Uji efikasi klorokuin pada penderita malaria *falciparum* dilakukan dengan menilai respon pengobatan setelah penderita diberi obat klorokuin dosis standar. Pemeriksaan parasitologis dan klinis dilakukan pada H0 (sebelum minum obat), hari ke-2, hari ke-3, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21 dan hari ke-28. Respon pengobatan dievaluasi dalam 2 tahap, yaitu pada hari ke-14 dan hari ke-28.

Grafik 4.3. Proporsi subyek penelitian berdasarkan respon terapi pengobatan pada evaluasi H14 dan H28 di daerah penelitian



Evaluasi pada H14 dengan pertimbangan memperkecil tingkat kesalahan interpretasi terhadap kegagalan pengobatan. Subyek penelitian diberikan obat klorokuin selama 3 hari, masa inkubasi rata-rata *P. falciparum* 12 hari dan waktu paruh klorokuin 6 sampai 10 hari, sehingga kegagalan pengobatan pada H14 bukan disebabkan karena infeksi baru,

melainkan kemungkinan besar karena parasit telah resisten. Kegagalan pengobatan setelah H14 (pada evaluasi H28) dapat disebabkan oleh karena adanya infeksi baru (*reinfection*) karena penelitian yang tidak mengisolasi subyek penelitian.

Hasil uji efikasi klorokuin pada *follow up* sampai hari ke-28 menurut kriteria WHO 2001 dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.5
Hasil uji efikasi klorokuin pada *follow up* sampai hari ke-28 di wilayah penelitian Kab. Banjarnegara tahun 2002

Respon Terapi											
Kegagalan pengobatan (Resisten)								ACPR		Jumlah	
ETF		LCF		LPF		TTF		N	%	N	%
N	%	N	%	N	%	N	%				
0	0	13	16,5	5	6,3	18	22,8	61	77,2	79	100,0

Keterangan :

ETF = *Early Treatment Failure* (kegagalan pengobatan dini)

LCF = *Late Clinical Failure* (kegagalan klinis kasep)

LPF = *Late Parasitological Failure* (kegagalan parasitologis kasep)

TTF = *Total Treatment Failure* (Total kegagalan pengobatan)

ACPR = *Adequate Clinical Parasitological Response* (respon klinis parasitologis memadai/sensitif)

Berdasarkan tabel 4.5 di atas dapat dilihat bahwa total kegagalan pengobatan sebanyak 22,8%, dengan perincian 16,5% mengalami kegagalan klinis kasep dan 6,3% mengalami kegagalan parasit kasep. Sebanyak 77,2% penderita masih sensitif terhadap klorokuin dan tidak ada penderita yang mengalami kegagalan pengobatan dini.

Tabel 4.6
Hasil uji efikasi klorokuin berdasarkan derajat resistensi pada *follow up* sampai hari ke-28 di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Derajat resistensi	Jumlah	Prosentase
1	Sensitif	61	77,2
2	R I Kasep	18	22,8
3	R I Dini	0	0
4	R II	0	0
5	R III	0	0
	Jumlah	79	100,0

Berdasarkan derajat resistensi, dari 79 orang yang menjadi subyek penelitian didapatkan kasus resistensi sebanyak 18 orang dengan derajat R I kasep 18 orang (22,8%) dan sebanyak 61 orang (77,2%) masih sensitif terhadap klorokuin.

E. Diskripsi karakteristik subyek penelitian

Distribusi subyek penelitian berdasarkan kecamatan dan status resistensi dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.7
Distribusi subyek penelitian berdasarkan kecamatan dan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara th. 2002

No	Kecamatan	Status Resistensi				Jml	(%)
		Tidak		Resisten			
		Jml	(%)	Jml	(%)		
1	Wanadadi	28	82,4	6	17,6	34	100,0
2	Punggelan	27	77,1	8	22,9	35	100,0
3	Banjarmangu	6	60,0	4	40,0	10	100,0
	Jumlah	61	77,2	18	22,8	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa kasus terbanyak berasal dari Kecamatan Punggelan sebanyak 35 orang, Kecamatan Wanadadi sebanyak 34 orang dan Kecamatan Banjarmangu 10 orang. Namun demikian,

penderita yang mengalami resistensi terbanyak dari Kecamatan Banjarmangu sebanyak 40%, kemudian Punggelan 22,9% dan Wanadadi 17,6%.

Tabel 4.8
Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Kecamatan	Jenis Kelamin				Jml	(%)
		Laki-laki		Perempuan			
		jml	(%)	jml	(%)		
1	Wanadadi	22	64,7	12	35,3	34	100,0
2	Punggelan	15	42,9	20	57,1	35	100,0
3	Banjarmangu	4	40,0	6	60,0	10	100,0
	Jumlah	41	51,9	38	48,1	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa jumlah penderita laki-laki terbanyak dari Kecamatan Wanadadi (64,7%) dibandingkan penderita dari Kecamatan Punggelan (42,9%) dan Banjarmangu (40,0%) yang lebih banyak penderita perempuannya. Bila dilihat dari total keseluruhan, penderita laki-laki lebih banyak dibanding jumlah penderita perempuan. Jumlah penderita laki-laki sebanyak 51,9% sedangkan penderita perempuan sebanyak 48,1%.

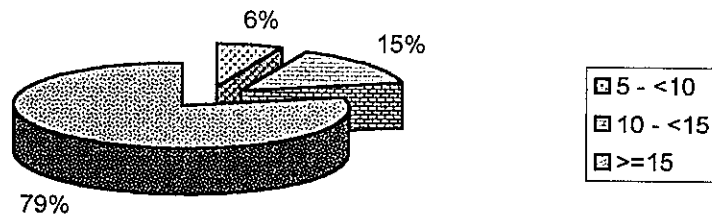
Tabel 4.9
Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan status resistensi
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Status resisten	Jenis Kelamin				Jml	(%)
		Laki-laki		Perempuan			
		Jml	(%)	Jml	(%)		
1	Resisten	6	33,3	12	66,7	18	100,0
2	Tidak resisten	35	57,4	26	42,6	61	100,0
	Jumlah	41	51,9	38	48,1	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa kasus resistensi (18 kasus) banyak terdapat pada penderita berjenis kelamin perempuan (66,7%)

dibandingkan penderita laki-laki (33,3%). Sebanyak 61 penderita yang tidak mengalami resisten, 57,4% berjenis kelamin laki-laki dan 42,6% perempuan.

Grafik 4.4 Distribusi subyek penelitian berdasarkan golongan umur di wilayah penelitian di Kabupaten Banjarnegara th. 2002



Berdasarkan kelompok umur penyakit malaria menurut WHO 1963 (cit. Bruce Chwatt, 1981) didapatkan penderita dengan proporsi terbanyak pada kelompok umur ≥ 15 tahun yaitu sebesar 78,5%, kelompok umur 10 - <15 tahun sebesar 15,2% dan kelompok umur 5 - <10 tahun sebesar 6,3%.

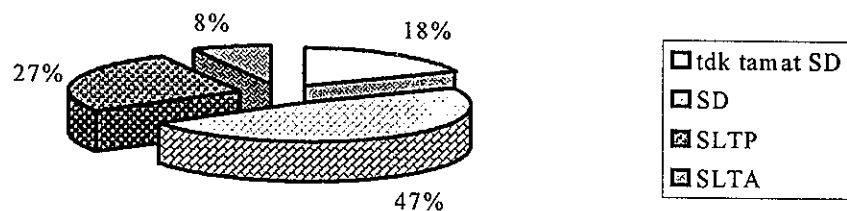
Penderita termuda berumur 5 tahun sebanyak 1 orang (1,26%) dan penderita tertua berumur 65 tahun sebanyak 1 orang (1,26%). Rata-rata umur responden 26,68 tahun.

Tabel 4.10
Distribusi subyek penelitian berdasarkan golongan umur dan status resistensi di wilayah penelitian Kab. Banjarnegara th. 2002

No	Golongan umur	Status resistensi				Jml	(%)
		Tidak		Resisten			
		Jml	(%)	Jml	(%)		
1	5 - <10 tahun	4	80,0	1	20,0	5	100,0
2	10 - <15 tahun	10	83,3	2	16,7	12	100,0
3	≥ 15 tahun	47	75,8	15	24,2	62	100,0
	Jumlah	61	77,2	18	22,8	79	100,0

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa penderita resisten paling banyak berumur ≥ 15 tahun yaitu 24,2%. Hal ini dapat dipahami karena penderita malaria terbanyak juga berusia ≥ 15 tahun yaitu sebanyak 62 penderita (78,5%).

Grafik 4.5 Distribusi subyek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002



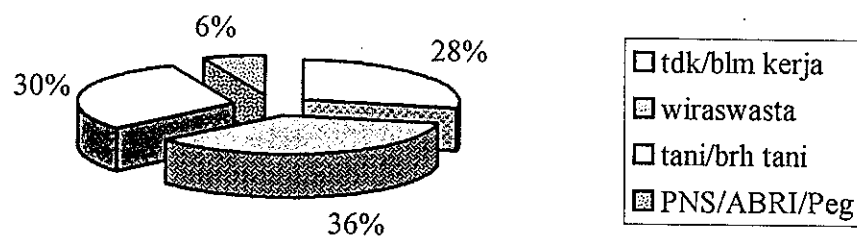
Berdasarkan tingkat pendidikan, penderita paling banyak adalah SD (48,1%), SLTP (26,6%), tidak tamat SD (17,7%) dan SLTA (7,6%). Tidak ada penderita yang bersekolah sampai perguruan tinggi/akademi (0%). Sebanyak 65,8% penderita berpendidikan rendah (hanya sampai tingkat SD)

Tabel 4.11
Distribusi subyek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan dan status resistensi di wilayah penelitian Kab. Banjarnegara th. 2002

no	Tingkat Pendidikan	Status resistensi				Jml	(%)
		Tidak		Resisten			
		Jml	(%)	Jml	(%)		
1	Tdk tamat SD	10	71,4	4	28,6	14	100,0
2	SD	29	76,3	9	23,7	38	100,0
3	SLTP	17	81,0	4	19,0	21	100,0
4	SLTA	5	83,3	1	16,7	6	100,0
	Jumlah	61	77,1	18	22,9	79	100,0

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa kasus resisten terbanyak berasal dari tingkat pendidikan tidak tamat SD (28,6%), SD (23,7%) dan SLTP (19,0%).

Grafik 4.6 Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis pekerjaan di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara th. 2002



Berdasarkan pekerjaan, sebagian besar penderita bekerja sebagai wiraswasta (35,4%), petani/buruh tani (30,4%) dan yang tidak/belum bekerja sebanyak 27,8%. Termasuk wiraswasta yang dimaksud adalah pedagang, pengrajin dan tukang ojek.

Tabel 4.12
Distribusi subyek penelitian berdasarkan jenis pekerjaan dan status resistensi di wilayah penelitian Kab. Banjarnegara th. 2002

no	Jenis pekerjaan	Status resistensi				Jml	(%)
		Tidak		Resisten			
		Jml	(%)	Jml	(%)		
1	Tidak/belum bekerja	17	77,3	5	22,7	22	100,0
2	Wiraswasta/jasa	18	64,3	10	35,7	28	100,0
3	Petani/buruh tani	21	87,5	3	12,5	24	100,0
4	PNS/ABRI/pegawai	5	100,0	0	0	5	100,0
	Jumlah	61	77,2	18	22,8	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa kasus resisten terbanyak dari penderita dengan jenis pekerjaan sebagai wiraswasta/jasa (35,7%),

tidak/belum bekerja (22,7%) dan petani/buruh tani (12,5%). Hal ini dapat dipahami karena sebagian besar penderita bekerja sebagai wiraswasta/jasa.

Tabel 4.13
Distribusi subyek penelitian berdasarkan pengetahuan tentang malaria
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Pengetahuan ttg malaria	Tahu		Tidak tahu		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Penyebab malaria	75	94,9	4	5,1	79	100,0
2	Gejala malaria	76	96,2	3	3,8	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa hampir semua penderita mengetahui penyebab dan gejala penyakit malaria. Sebanyak 75 orang penderita (94,9%) mengetahui penyebab penyakit malaria karena gigitan nyamuk, hanya 4 orang (5,1%) yang mengatakan bahwa penyebab malaria karena terlalu capai.

Tabel 4.14
Distribusi subyek penelitian berdasarkan gejala penyakit malaria yang dirasakan di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Gejala malaria yg dirasakan	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Demam naik turun	79	100,0	0	0,0	79	100,0
2	Menggigil	79	100,0	0	0,0	79	100,0
3	Berkeringat	79	100,0	0	0,0	79	100,0
4	Sakit kepala	79	100,0	0	0,0	79	100,0
5	Pegal linu	49	62,0	30	38,0	79	100,0
6	Tidak nafsu makan	79	100,0	0	0,0	79	100,0
7	Mual	58	73,4	21	26,6	79	100,0
8	Muntah	44	55,7	35	44,3	79	100,0
9	Diare	4	5,1	75	94,9	79	100,0
10	Batuk	1	1,3	78	98,7	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa gejala penyakit malaria yang dirasakan penderita bervariasi. Semua penderita (100%) merasakan gejala

penyakit malaria yang khas yaitu demam naik turun, menggigil, berkeringat, sakit kepala dan tidak nafsu makan. Gejala lain yang dirasakan adalah mual (73,4 %), pegal linu (62,0%) dan muntah (55,7%). Hanya 4 penderita (5,1%) yang merasakan diare dan 1 orang (1,3%) mengalami batuk.

Tabel 4.15
Distribusi subyek penelitian berdasarkan variabel kepatuhan
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002 .

No	Variabel	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Disisakan bila gejala hilang	19	24,1	60	75,9	79	100,0
2	Dihentikan bila timbul ESO	17	21,5	62	78,5	79	100,0
3	Minum obat setelah makan	74	93,7	5	6,3	79	100,0
4	Membeli obat di warung	13	16,5	66	83,5	79	100,0

Dari tabel di atas terlihat bahwa perilaku penderita dalam meminum obat antimalaria yang berhubungan dengan kepatuhan minurnya obat seperti berikut : sebanyak 19 penderita (24,1%) mengatakan bahwa mereka menyisakan obatnya bila gejala penyakit yang dirasakan telah hilang, 17 penderita (21,5%) menghentikan minum obat bila merasakan timbul efek samping dari obat yang diminum. Sebanyak 74 penderita (93,7%) minum obat setelah makan dan hanya 5 penderita (6,3%) yang minum obat sebelum makan. Sebanyak 13 penderita (16,5%) pernah membeli obat antimalaria di warung dan 83,5% tidak pernah membeli obat antimalaria di warung tetapi mendapatkan obat dari petugas kesehatan.

Tabel 4.16
Distribusi subyek penelitian berdasarkan efek samping obat antimalaria
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Efek samping obat antimalaria	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Pandangan Kabur	27	34,2	52	65,8	79	100,0
2	Mual	65	82,3	14	17,7	79	100,0
3	Sakit perut	26	32,9	53	67,1	79	100,0
4	Diare	13	16,5	66	83,5	79	100,0
5	Muntah	36	45,6	43	54,4	79	100,0
6	> 2 ESO yg dirasakan	20	25,3	59	74,7	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa efek samping obat yang paling banyak dirasakan oleh penderita adalah mual (82,3%), muntah (45,6%), dan pandangan kabur (34,2%). Penderita yang mengalami ≤ 2 efek samping secara bersamaan sebanyak 74,7%, sedangkan penderita yang mengalami lebih dari 2 efek samping secara bersamaan sebanyak 20 orang (25,3%). Efek samping obat yang paling sedikit dirasakan penderita adalah diare yaitu sebanyak 16,5%.

Tabel 4.17
Distribusi subyek penelitian berdasarkan riwayat minum obat antimalaria
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Klorokuin	58	73,4	21	26,6	79	100,0
2	Klorokuin berulang	45	57,0	34	43,0	79	100,0
3	Pirimetamin	0	0	79	100,0	79	100,0
4	Primakuin	45	57,0	34	43,0	79	100,0
5	Kina	0	0	79	100,0	79	100,0
6	Fansidar/suldoks	10	12,7	69	87,3	79	100,0
7	Ada riwayat	63	79,7	16	20,3	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa penderita yang mempunyai riwayat pernah minum obat klorokuin sebanyak 58 orang (73,4%),

primakuin sebanyak 45 orang (57%) dan fansidar/sulfa doksini sebanyak 10 orang (12,7%). Semua penderita belum pernah menggunakan obat antimalaria pirimetamin dan kina. Menggunakan batasan “ada riwayat” bila penderita pernah minum salah satu atau lebih jenis obat antimalaria dan “tidak ada riwayat” bila penderita belum pernah minum obat antimalaria sebelumnya, maka dari data di atas setelah dikategorikan terlihat bahwa penderita yang mempunyai riwayat minum obat antimalaria sebelumnya sebanyak 63 orang (79,7%) dan yang tidak mempunyai riwayat sebelumnya sebanyak 16 orang (20,3%). Sebanyak 45 orang (57%) pernah menggunakan klorokuin secara berulang.

Tabel 4.18
Distribusi subyek penelitian berdasarkan ketepatan dosis obat antimalaria
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Dosis	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Tidak tepat	38	48,1	41	51,9	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa penderita yang meminum obat klorokuin dengan dosis yang tidak tepat sebanyak 38 orang (48,1%) sedangkan dosis yang tepat sebanyak 41 orang (51,9%).

Tabel 4.19
Distribusi subyek penelitian berdasarkan kegiatan migrasi
Di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel	Ya		Tidak		Jumlah	
		Jml	%	Jml	%	Jml	%
1	Berkunjung/menginap ke daerah resisten	21	26,6	58	73,4	79	100,0
2	Ada tamu menginap dari daerah resisten	14	17,7	65	82,3	79	100,0

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa dalam 1 bulan terakhir jumlah penderita yang berkunjung/menginap ke daerah resisten sebanyak 21 orang (26,6%), sedangkan yang mendapat kunjungan tamu dari daerah resisten sebanyak 14 orang (17,7%).

F. Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat berapa besar hubungan antara variabel-variabel independen yang diduga sebagai faktor risiko dengan variabel dependen yaitu resistensi obat klorokuin.

Tabel 4.20
Distribusi kelompok variabel kepatuhan berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel	Status resistensi				Jumlah		
		Ya		Tidak		f	%	
		f	%	f	%			
1	Obat disisakan bila Gejala hilang	Ya	11	13,9	8	10,1	19	24,1
		Tidak	7	8,9	53	67,1	60	75,9
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
2	Berhenti minum obat Bila timbul ESO	Ya	9	11,4	8	10,1	17	21,5
		Tidak	9	11,4	53	67,1	62	78,5
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
3	Waktu minum obat setelah makan	Ya	2	2,5	3	3,8	74	93,7
		Tidak	16	20,3	58	73,4	5	6,3
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
4	Beli obat di warung	Ya	3	3,8	10	12,7	13	16,5
		Tidak	15	19,0	51	64,6	66	83,5
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0

Hasil dari distribusi kelompok variabel kepatuhan di atas kemudian dianalisis dengan menggunakan tabulasi silang untuk mengetahui rasio prevalensi (RP) dan kemaknaan secara statistik serta ada tidaknya hubungan dengan kejadian resistensi.

Tabel 4.21
 Hasil analisis bivariat kelompok variabel kepatuhan dengan kejadian resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No.	Faktor risiko	Kategori	RP	CI 95%	Nilai p
1	Obat disisakan bila Gejala hilang	1. Ya 2. Tidak	4,96	2,24 – 10,99	0,0001
2	Berhenti minum obat Bila timbul ESO	1. Ya 2. Tidak	3,65	1,72 – 7,74	0,001
3	Waktu minum obat sebelum makan	1. Tidak 2. Ya	1,85	0,58 – 5,89	0,319
4	Beli obat di warung	1. Ya 2. Tidak	1,02	0,34 – 3,01	1,000

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada tabel 4.21 diketahui bahwa variabel yang menunjukkan ada hubungan yang signifikan dengan kejadian resistensi ($p < 0,05$) adalah minum obat disisakan apabila gejala penyakit hilang dan berhenti minum obat bila timbul efek samping obat. Hasil analisis faktor risiko menunjukkan variabel minum obat disisakan bila gejala hilang $RP=4,96$ (95% CI = 2,24 – 10,99; nilai $p = 0,0001$) dapat dikatakan bahwa penderita yang minum obat klorokuin disisakan bila gejala hilang mempunyai risiko terjadi resistensi/kegagalan obat 4,96 kali dari pada penderita yang minum obat klorokuin sampai habis. Berhenti minum obat bila timbul ESO $RP=3,65$ (95% CI = 1,72 – 7,74; dan nilai $p = 0,001$) berarti bahwa penderita yang menghentikan minum obat klorokuin bila timbul efek samping mempunyai risiko menjadi resisten terhadap klorokuin sebesar 3,65 kali dibanding penderita yang patuh meminum obatnya sampai habis.

Waktu minum obat sebelum makan $RP = 1,85$ (95% CI 0,58 – 5,89; $p = 0,319$) dan membeli obat di warung $RP = 1,02$ (95% CI 0,34 – 3,01; nilai $p = 1,000$) tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan

kejadian resistensi, walaupun minum obat sebelum makan dan membeli obat di warung merupakan faktor risiko terjadinya resistensi.

Tabel 4.22
Distribusi kelompok variabel efek samping obat berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel		Status resistensi				Jumlah	
			Ya		Tidak		f	%
			f	%	f	%		
1	Efek samping pandangan kabur	Ya	7	8,9	20	25,3	27	34,2
		Tidak	11	13,9	41	51,9	52	65,8
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
2	Efek samping mual	Ya	17	21,5	48	60,8	65	82,3
		Tidak	1	1,3	13	16,5	14	17,7
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
3	Efek samping sakit perut	Ya	8	10,1	18	22,8	26	32,9
		Tidak	10	12,7	43	54,4	53	67,1
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
4	Efek samping diare	Ya	3	3,8	10	12,7	13	16,5
		Tidak	15	19,0	51	64,6	66	83,5
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
5	Efek samping muntah	Ya	13	16,5	23	29,1	36	45,6
		Tidak	5	6,3	38	48,1	43	54,4
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
6	Efek samping obat	>2	9	11,4	11	13,9	20	25,3
		≤2	9	11,4	50	63,3	59	74,7
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0

Tabel distribusi kelompok variabel efek samping obat kemudian dianalisis tabulasi silang untuk mengetahui besarnya faktor risiko, kemaknaan secara statistik dan hubungan dengan kejadian resistensi didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4.23
 Hasil analisis bivariat kelompok variabel efek samping obat dengan kejadian resistensi di wilayah penelitian di kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Faktor risiko	Kategori	RP	CI-95%	Nilai p
1	Efek samping pandangan kabur	1. Ya 2. Tidak	1,23	0,54 – 2,79	0,778
2	Efek samping mual	1. Ya 2. Tidak	3,66	0,53 – 25,29	0,170
3	Efek samping sakit perut	1. Ya 2. Tidak	1,63	0,73 – 3,64	0,236
4	Efek samping diare	1. Ya 2. Tidak	1,02	0,34 – 3,01	1,000
5	Efek samping muntah	1. Ya 2. Tidak	3,11	1,22 – 7,88	0,010
6	Ada efek samping obat	1. > 2 2. ≤ 2	2,95	1,36 – 6,39	0,006

Analisis faktor risiko kelompok variabel efek samping obat terhadap kejadian resistensi didapatkan hasil sebagai berikut : efek samping muntah merupakan faktor risiko terjadinya resistensi dan secara statistik menunjukkan hubungan yang bermakna dengan nilai $RP = 3,11$ $95\% CI = 1,22 - 7,88$, nilai $p = 0,010$ ($p < 0,05$). Dapat dikatakan bahwa penderita yang mempunyai efek samping muntah apabila minum klorokuin mempunyai risiko sebesar 3,11 kali terjadinya resistensi dibandingkan penderita yang tidak mempunyai efek samping muntah. Penderita yang merasakan efek samping obat > 2 secara bersama-sama juga merupakan faktor risiko terjadinya resistensi dengan $RP=2,95$ dan secara statistik menunjukkan hubungan yang signifikan ($95\% CI = 1,36 - 6,39$, nilai $p = 0,006$). Penderita yang merasakan ESO > 2 mempunyai risiko 2,95 kali dibandingkan penderita yang tidak merasakan ESO.

Efek samping mual mempunyai nilai $RP = 3,66$ juga merupakan faktor risiko namun secara statistik tidak bermakna karena $95\% CI$ mencakup

nilai 1 (0,53 – 25,29) dan nilai $p = 0,170$, menunjukkan secara statistik perbedaan proporsi terpapar faktor risiko antara penderita resisten dan tidak resisten tidak bermakna. ($p > 0,05$), namun dapat dimasukkan dalam analisis multivariat karena nilai $p < 0,25$. Efek samping pandangan kabur, diare dan sakit perut walaupun mempunyai nilai $RP > 1$, namun secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna karena 95% CI mencakup nilai 1 dan $p > 0,05$. Efek samping pandangan kabur, diare dan sakit perut juga tidak bisa dimasukkan dalam analisis multivariat karena nilai $p > 0,25$. Berdasarkan hal tersebut maka variabel tersebut bukan merupakan faktor risiko.

Tabel 4.24

Distribusi kelompok variabel riwayat minum obat antimalaria berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel	Status resistensi				Jumlah		
		Ya		Tidak		n	%	
		n	%	n	%			
1	Minum klorokuin	Ya	16	20,3	42	53,2	58	73,4
		Tidak	2	2,5	19	24,1	21	26,6
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
2	Minum klorokuin berulang	Ya	15	19,0	30	38,0	45	57,0
		Tidak	3	3,8	31	39,2	34	43,0
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
3	Minum pirimetamin	Ya	0	0	0	0	0	0,0
		Tidak	18	22,8	61	77,2	79	100,0
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
4	Minum Primakuin	Ya	12	15,2	33	41,8	45	57,0
		Tidak	6	7,6	28	35,4	34	43,0
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
5	Minum Kina	Ya	0	0	0	0	0	0,0
		Tidak	18	22,8	61	77,2	79	100,0
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
6	Minum fansidar/suldok	Ya	4	5,1	6	7,6	10	12,7
		Tidak	14	17,7	55	69,6	69	87,3
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
7	Riwayat minum obat antimalaria	Ada	16	20,2	47	59,5	63	79,7
		Tidak	2	2,5	14	17,7	16	20,3
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0

Tabel di atas kemudian dianalisis tabulasi silang untuk mengetahui faktor risiko, kemaknaan secara statistik dan hubungannya dengan kejadian resistensi, didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4.25
Hasil analisis bivariat faktor risiko riwayat minum obat antimalaria dengan kejadian resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Faktor risiko	Kategori	RP	CI 95%	Nilai p
1	Minum klorokuin	1. Ya 2. Tidak	2,89	0,73 – 11,544	0,131
2	Minum klorokuin berulang	1. Ya 2. Tidak	3,78	1,19 – 12,01	0,014
3	Minum pirimetamin	1. Ya 2. Tidak	-	-	-
4	Minum Primakuin	1. Ya 2. Tidak	1,51	0,63 – 3,62	0,344
5	Minum Kina	1. Ya 2. Tidak	-	-	-
6	Minum fansidar/ suldok	1. Ya 2. Tidak	1,97	0,81 – 4,81	0,223
7	Riwayat minum obat antimalaria	1. Ada 2. Tdk ada	2,03	0,52 – 7,95	0,338

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa dari kelompok variabel riwayat minum obat antimalaria, yang menjadi faktor risiko terjadinya resistensi klorokuin terhadap malaria *falciparum* dan bermakna secara statistik adalah minum obat klorokuin secara berulang dengan RP = 3,78; 95% CI 1,19 – 12,01. Nilai p = 0,014 ($p < 0,05$) menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara minum obat klorokuin berulang dengan terjadinya resistensi. Dapat dikatakan bahwa penderita minum klorokuin berulang mempunyai risiko terjadinya resistensi sebesar 3,78 kali dari pada penderita yang tidak minum klorokuin secara berulang.

Minum klorokuin menunjukkan nilai $RP = 2,89$ tetapi 95% CI 0,73 – 11,54 (mencakup nilai 1) sehingga bisa dikatakan bahwa minum klorokuin merupakan faktor risiko tetapi secara statistik tidak bermakna. Nilai $p = 0,131$ menunjukkan tidak ada hubungan antara minum klorokuin dengan terjadinya resistensi. Demikian pula dengan variabel ada riwayat minum obat antimalaria menunjukkan nilai $RP 2,03$ dengan 95% CI 0,52 – 7,95 dan $p = 0,338$ menunjukkan bahwa ada riwayat minum obat antimalaria merupakan faktor risiko tetapi tidak bermakna secara statistik dan tidak menunjukkan adanya hubungan dengan kejadian resistensi.

Minum pirimetamin, primakuin, kina, maupun fansidar/sulfadoksin merupakan faktor risiko tetapi tidak menunjukkan berhubungan yang bermakna dengan terjadinya resistensi. Minum pirimetamin dan kina tidak dapat menghasilkan nilai RP maupun nilai p karena semua penderita belum pernah minum baik pirimetamin maupun kina (konstan).

Tabel 4.26
Distribusi dosis obat berdasarkan status resistensi
di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Dosis	Status resistensi				Jumlah	
		Ya		Tidak		N	%
		N	%	n	%		
1	Tidak tepat	13	16,5	25	31,6	38	48,1
	Tepat	5	6,3	36	45,6	41	51,9
	Jumlah	18	22,8	61	77,2	79	100,0

Hasil dari distribusi dosis obat berdasarkan status resistensi di atas kemudian dianalisis dengan tabulasi silang untuk mengetahui besarnya rasio prevalensi dan kemaknaan secara statistik serta hubungan dengan kejadian resistensi sebagai berikut :

Tabel 4.27
Hasil analisis bivariat faktor risiko dosis obat dengan kejadian reisitensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No.	Faktor risiko	Kategori	RP	CI 95%	Nilai p
1	dosis obat	1. Tdk tepat 2. Tepat	2,81	1,10 - 7,13	0,020

Hasil dari analisis faktor risiko dosis obat dengan tabulasi silang didapatkan angka $RP = 2,81$ dengan $95\% CI = 1,10 - 7,13$ dan nilai $p = 0,020$. Angka ini menunjukkan bahwa ketepatan dosis obat merupakan faktor risiko yang bermakna secara statistik dan mempunyai hubungan dengan kejadian resistensi. Penderita yang minum klorokuin dengan dosis tidak tepat mempunyai risiko 2,81 kali lebih besar dibandingkan penderita yang minum klorokuin dengan dosis tepat.

Tabel 4.28
Distribusi variabel kegiatan migrasi berdasarkan status resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Variabel	Status resistensi				Jumlah		
		Ya		Tidak		f	%	
		f	%	f	%			
1	Berkunjung/menginap ke daerah resisten	Ya	5	6,3	16	20,3	21	26,6
		Tidak	13	16,5	45	57,0	58	73,4
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0
2	Ada tamu dari daerah resisten	Ya	3	3,8	11	13,9	14	17,7
		Tidak	15	19,0	50	63,3	65	82,3
	Jumlah		18	22,8	61	77,2	79	100,0

Tabel distribusi variabel kegiatan migrasi berdasarkan status resistensi kemudian dianalisis tabulasi silang untuk mengetahui faktor risiko, kemaknaan secara statistik dan hubungannya dengan kejadian resistensi, didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4.29
Hasil analisis bivariat faktor risiko kegiatan migrasi dengan kejadian resistensi di wilayah penelitian di Kab. Banjarnegara tahun 2002

No	Faktor risiko	Kategori	RP	CI 95%	Nilai p
1	Berkunjung/menginap ke daerah resisten	1. Ya 2. Tidak	1,06	0,43 – 2,62	0,896
2	Ada tamu dari daerah resisten	1. Ya 2. Tidak	0,93	0,31 – 2,78	1,000

Hasil analisis bivariat variabel berkunjung/menginap ke daerah resisten dengan RP = 1,06; 95% CI 0,43 – 2,62; nilai p = 0,896 menunjukkan bahwa berkunjung/menginap ke daerah resisten bukan merupakan faktor risiko dan tidak berhubungan dengan kejadian resistensi.

Hasil analisis bivariat variabel ada tamu yang berkunjung/menginap dari daerah resisten juga menunjukkan tidak ada hubungan dan bukan faktor risiko terjadinya resistensi (RP = 0,93; 95% CI 0,31 – 2,78; nilai p = 1,000)

G. Analisis Multivariat

Analisis multivariat digunakan untuk memperoleh model yang paling baik (*fit*) dan sederhana yang menggambarkan hubungan antara variabel *outcome* dengan suatu set variabel bebas dengan langkah sebagai berikut :

a. Pemilihan kandidat multivariat

Variabel yang telah dilakukan uji dan memiliki $p < 0,25$ dapat dijadikan sebagai variabel kandidat untuk diuji multivariat. Dalam penelitian ini variabel yang dijadikan kandidat adalah : obat disisakan bila gejala hilang, obat dihentikan bila timbul efek samping, efek samping muntah, efek samping mual, efek samping sakit perut, lebih dari 2 efek samping yang dirasakan bersama, minum klorokuin, minum klorokuin berulang, minum fansidar, dosis obat, follow up petugas dan petugas tidak menerangkan cara minum obat.

b. Pemilihan variabel yang dijadikan model

Semua variabel yang terpilih sebagai kandidat dianalisis secara bersama-sama. Model terbaik dipertimbangkan dengan nilai signifikan ($p < 0,05$). Pemilihan variabel yang signifikan dilakukan secara hirarki terhadap semua variabel independen yang terpilih dan variabel yang tidak signifikan dikeluarkan.

Hasil proses analisis yang dilakukan pada variabel terpilih di atas, maka didapat variabel independen yang berhubungan dengan kejadian resistensi, yaitu : obat disisakan bila gejala hilang, dosis obat dan efek samping mual dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.30
Hasil analisis model akhir regresi logistik faktor risiko kejadian resistensi di wilayah penelitian di Kabupaten Banjarnegara tahun 2002

No	Faktor risiko	Wald	RP	95% CI	Nilai p
1	Obat disisakan bila gejala hilang	10,974	15,323	2,626 – 43,101	0,001
2	Dosis tidak tepat	5,327	4,942	1,272 – 19,195	0,021
3	Efek samping mual	4,859	15,618	1,356 – 179,875	0,028

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa yang berhubungan dan merupakan faktor risiko yang secara statistik bermakna dengan terjadinya resistensi adalah obat disisakan bila gejala hilang, efek samping muntah dan dosis obat tidak tepat.

Analisis regresi logistik digunakan dengan tujuan untuk menemukan model regresi yang paling sesuai, paling irit, sekaligus masuk akal secara biologik untuk menggambarkan hubungan antara variabel respons dan satu set variabel prediktor dalam populasi. Model regresi ini selanjutnya dapat digunakan untuk : meramalkan terjadinya variabel respons (misalnya sakit atau meninggal) pada individu berdasarkan nilai-nilai sejumlah variabel prediktor yang diukur padanya, mengukur hubungan antara variabel respons dan variabel prediktor, setelah mengontrol pengaruh prediktor (kovariat) lainnya dan menaksir probabilitas (kemungkinan) individu untuk sakit (atau meninggal) berdasarkan nilai-nilai sejumlah variabel independen yang diukur padanya. Manfaat prediktif analisis regresi logistik dirumuskan sebagai berikut :

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_k x_k)}}$$

Menggunakan persamaan tersebut selanjutnya dapat dilakukan prediksi terhadap kemungkinan terjadinya resistensi berdasarkan variabel

obat disisakan bila gejala hilang, dosis obat tidak tepat dan efek samping mual sebesar :

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-6,529 + 2,365 (1) + 1,598 (1) + 2,748 (1))}}$$

$$= 0,546$$

Sedangkan untuk penderita malaria *falciparum* yang minum obat tidak disisakan bila gejala telah hilang, dosis obat tepat dan tidak ada efek samping mual, besarnya kemungkinan untuk terjadinya resistensi sebesar :

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-6,529 + 2,365 (0) + 1,598 (0) + 2,748 (0))}}$$

$$= 0,0001$$

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian resistensi di Puskesmas 1 Wanadadi. Wilayah penelitian mencakup 3 kecamatan yaitu Kecamatan Wanadadi, Punggelan dan Banjarmangu. Pengambilan sampel dilakukan selama bulan Maret sampai Juni 2002 didapatkan 79 subyek penelitian dengan kasus resisten 18 orang dengan perincian 13 penderita (16,5%) mengalami kegagalan klinik kasep dan 5 penderita (6,3%) mengalami kegagalan parasit kasep. Sebanyak 61 penderita (77,2%) masih sensitif terhadap klorokuin dan tidak ada penderita yang mengalami kegagalan pengobatan dini. Hasil penelitian diuraikan dan dicari alasan hubungan dengan masing-masing faktor yang diteliti, dibandingkan dengan hasil penelitian-penelitian lain yang sejenis. Pembahasan ini diharapkan dapat memberikan penjelasan dengan analisis data baik sekunder maupun hasil observasi di lapangan dan wawancara.

A. Diskripsi subyek penelitian

Penelitian menemukan subyek sebanyak 79 orang paling banyak berasal dari Kecamatan Punggelan 35 orang (44,3%), Wanadadi 34 orang (43%) dan Kecamatan Banjarmangu 10 orang (12,7%). Subyek diperoleh dari penderita yang datang berobat ke puskesmas I Wanadadi (PCD) dengan pertimbangan merupakan puskesmas rujukan mikroskopis dan peneliti dapat melakukan *cross check* dengan menggunakan catatan medis penderita tentang riwayat pemakaian obat

antimalaria. Secara statistik subyek telah memenuhi ukuran sampel minimal untuk tes resistensi menurut WHO yaitu 30 kasus. Sesuai dengan rumus, jumlah n minimal adalah 40.

Penelitian ini menemukan perbedaan jenis kelamin pada subyek hampir sama antara laki-laki (51,9%) dan perempuan (48,1%). Lebih banyak berumur \geq 15 tahun (dewasa). Perbedaan umur dan jenis kelamin pada penderita malaria dipengaruhi oleh banyak faktor lain seperti pekerjaan, perilaku, kekebalan sehingga tidak spesifik¹⁵⁾

Sebagian besar subyek mempunyai tingkat pendidikan rendah (60,8% hanya sampai jenjang SD). Rendahnya pendidikan berarti pengetahuan dan perilaku terhadap upaya pencegahan dan pengobatan malaria kurang. Menurut penelitian Hartini (1993)⁴⁴⁾ masyarakat yang berpendidikan rendah mengakibatkan mereka kurang mampu menerima penjelasan pemakaian obat klorokuin. Karakteristik penderita yang patuh berobat adalah 89,5% tamatan SLTP keatas dan pengetahuan tentang penyakit malaria lebih mempengaruhi kepatuhan berobat. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian di Ivory Coast oleh Henry, dkk (1998)⁴⁵⁾, yang pada akhir penelitian merekomendasikan untuk meningkatkan pengetahuan dalam penggunaan obat antimalaria khususnya dari aspek sosio kultural, lingkungan, ekonomis dan distribusi geografis sebelum mendesain strategi yang efektif.

Berdasarkan pekerjaan, subyek lebih banyak bekerja sebagai wiraswasta/jasa, dalam hal ini sebagai pedagang, pengrajin dan jasa/tukang ojek (35,4%). Hal ini menunjukkan peluang penyebaran kasus resisten *import* menjadi

besar karena mereka mempunyai peluang bepergian lebih banyak. Ini sesuai dengan Prawirohardjono (1990)¹⁴⁾ bahwa penyebaran parasit resisten oleh penderita, pembawa, nyamuk terinfeksi dari daerah resisten ke daerah sensitif dapat terjadi melalui lalu lintas penduduk.

B. Diskripsi kasus resisten

Bila dilihat prosentase kasus resisten per kecamatan, maka kasus resisten sebanyak 18 orang dengan prosentase paling banyak berasal dari Kecamatan Banjarmangu 40%, Punggelan 22,9% dan Wanadadi 17,6%. Sesuai dengan hasil pemetaan daerah resistensi yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan pada tahun 1990³⁹⁾ bahwa Kecamatan Banjarmangu telah dinyatakan sebagai daerah resisten klorokuin. Perbedaan prevalensi ini terjadi karena perbedaan jumlah subyek yang diteliti dan tidak menggambarkan perbedaan prevalensi kasus resisten yang sesungguhnya.

Hasil penelitian ini menunjukkan kasus resistensi berdasarkan jenis kelamin terlihat perbedaan yang mencolok yaitu 66,7% perempuan dan 33,3% laki-laki. Proporsi ini hampir sama dengan penelitian Estiana (2000)³⁵⁾ yang menemukan 68,8% kasus resistensi klorokuin pada perempuan, sedangkan pada penelitian Astika (1995)⁹⁾ menemukan kasus resistensi pada perempuan sebanyak 77,8%. Hal ini perlu kajian lebih lanjut mengingat bahwa perbedaan jenis kelamin pada kasus malaria tidak spesifik karena dipengaruhi banyak faktor.

Menurut golongan umur, kasus resistensi terbanyak pada golongan umur ≥ 15 tahun (83,3%), umur 10 - < 15 tahun sebanyak 11,1% dan < 10 tahun sebanyak 5,6%. Ini dapat dipahami karena kasus malaria terbanyak adalah

golongan umur produktif. Hal ini menunjukkan tingkat endemisitas daerah tidak tinggi. Pada daerah dengan endemisitas tinggi lebih sering ditemukan kasus resisten umur muda dibandingkan umur dewasa, disebabkan karena faktor imunitas bawaan yang didapatkan dari ibu diduga berperan. Penelitian yang dilakukan Hess, dkk (1996)⁴⁶⁾ menemukan kasus resistensi klorokuin lebih berisiko (OR = 7,1) pada anak < 7 tahun, dan hasil penelitian Smithuis, dkk (1997)⁴⁷⁾ di Myanmar menemukan kasus resistensi klorokuin lebih berisiko terjadi pada anak umur <15 tahun (RR = 2,6). Perbedaan ini disebabkan karena subyek penelitian diambil dari kelompok umur yang berbeda. Penelitian Hess, dkk (1996)⁴⁶⁾ mengambil anak usia sekolah sebagai subyek penelitian, sedangkan pada penelitian ini subyek berumur antara 5 - 70 tahun. Penelitian Smithuis, dkk (1997)⁴⁷⁾ membedakan kelompok umur subyek menjadi 2, yaitu < 15 tahun dan \geq 15 tahun, sedangkan pada penelitian ini umur subyek dikelompokkan menjadi 3, yaitu > 10 tahun, 10 - > 15 tahun dan \geq 15 tahun.

Kasus resistensi klorokuin berdasarkan uji efikasi klorokuin menurut kriteria WHO³¹⁾ menunjukkan 77,2% masih sensitif terhadap klorokuin, 16,5% penderita mengalami kegagalan klinik kasep (*LCF*) yaitu ditemukannya parasitemia dan suhu axila $>37,5^{\circ}$ C pada hari antara hari ke-4 sampai hari ke-28 tanpa ditemukannya beberapa gejala dari kegagalan pengobatan dini (*ETF*). Sebanyak 6,3% penderita mengalami kegagalan parasit kasep (*LPC*) yaitu ditemukannya kembali parasitemia pada hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21 atau hari ke-28 dari waktu kegiatan *follow up* dan suhu axila $< 37,5^{\circ}$ C tanpa ditemukannya beberapa kriteria dari kegagalan pengobatan dini atau kegagalan klinik kasep.

Kriteria *LCF* maupun *LPF* yang merupakan sub-bagian kegagalan pengobatan kasep (*LTF*) hampir sama dengan kriteria resistensi derajat R1 dini dan R1 kasep. Derajat resistensi R1 kasep merupakan derajat resistensi yang paling banyak ditemukan. Hasil penelitian Darodjah (2002)⁴¹⁾ di Puskesmas Salaman, Magelang yang juga menggunakan metode efikasi menurut WHO 2001 menemukan 3,92% penderita mengalami kegagalan pengobatan dini (*ETF*), 8,82% mengalami *LCF*, 18,63% *LPF* dan 68,63% masih sensitif terhadap klorokuin. Sejalan dengan penelitian Estiana (2000)³⁵⁾ di Purworejo yang mendapatkan kasus resistensi klorokuin sensitif (69,5%), R1 dini (5,7%), R1 kasep (19,0%), R2 (4,8%) dan R3 (1%). Penelitian Caraballo, dkk (1999)⁴⁸⁾ menemukan proporsi sensitif (51%), (R1 29%), R2 (14%) dan R3 (6%) dengan metode yang sama dengan penelitian ini yaitu *follow up* dilakukan sampai hari ke 28 setelah pengobatan. Bedanya dengan penelitian ini adalah Caraballo, dkk tidak membedakan lebih lanjut resistensi derajat R1 tersebut adalah R1 dini atau R1 kasep. Penelitian Astika (1995)⁹⁾ di Purworejo menemukan S/R1 (73,1%), R2 (22,4%) dan (R3 4,5%). Hal ini disebabkan karena perbedaan metode penelitian yang dipakai, yaitu pada penelitian Astika (1995)⁹⁾ pengamatan dilakukan hanya sampai 7 hari sehingga sensitif dan R1 tidak dapat dibedakan, sedangkan pada penelitian ini pengamatan dilakukan sampai 28 hari setelah pengobatan sehingga antara sensitif, R1 dini dan R1 kasep dapat dibedakan.

C. Kepatuhan minum obat

Variabel-variabel yang termasuk dalam kelompok variabel kepatuhan adalah obat disisakan bila gejala telah hilang, berhenti minum obat bila timbul

efek samping, obat diminum setelah makan dan membeli obat di warung. Berdasarkan analisa bivariat, bila masing-masing faktor risiko berperan sendiri-sendiri, maka variabel-variabel yang merupakan faktor risiko dan secara statistik bermakna terhadap terjadinya resistensi adalah obat disisakan bila gejala hilang (RP = 4,97; 95% CI 2,24 – 10,99; nilai $p=0,0001$) dan berhenti minum obat bila timbul efek samping (RP = 3,65; 95% CI 1,72 – 7,74 nilai $p = 0,001$). Hasil dari analisa multivariat dengan menggunakan metode *back ward*, ternyata variabel yang berperan terhadap terjadinya resistensi adalah obat disisakan bila gejala telah hilang (RP = 10,19; 95% CI 2,63 – 43,10; nilai $p = 0,001$).

Menurut Ley (1992)⁴⁹⁾, kepatuhan minum obat diukur dengan cara menghitung pil, botol, tes darah, tes urine, alat mekanis dan observasi langsung hasil pengobatan. Pada pengobatan radikal sulit untuk melakukan pengawasan agar subyek benar-benar patuh minum obat, sehingga perlu dilakukan observasi langsung hasil pengobatan melalui follow up.

Pemberian klorokuin oleh petugas kesehatan secara paket mengakibatkan petugas kurang memberikan penjelasan pemakaian obat kepada penderita dan penggunaan obat lebih lanjut diserahkan kepada penderita. Cara minum klorokuin sebanyak 4 tablet sekali minum juga merupakan hal diluar kebiasaan minum obat pada umumnya (3 x 1 hari), sehingga ada perasaan takut untuk minum obat lebih dari 1 tablet sekali minum.

Penelitian kualitatif oleh Hartini (1993)⁴⁴⁾ menunjukkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kepatuhan minum obat berdasarkan karakteristik penderita diantaranya adalah pendidikan yang rendah. Dilihat dari pendidikan, sebagian

besar subyek penelitian berpendidikan rendah sehingga mereka kurang mampu menerima penjelasan pemakaian klorokuin secara benar. Hal ini menyebabkan klorokuin tidak diminum sesuai aturan yang seharusnya. Penelitian di Thailand oleh Sornmani (1992)⁵⁰⁾ menunjukkan bahwa resisten obat antimalaria berhubungan dengan perilaku masyarakat untuk mendapatkan pengobatan dan cara pemakaian obat yang tidak tepat.

Penggunaan klorokuin selama kurang dari 3 hari mengakibatkan konsentrasi efektif minimal obat dalam darah tidak terpenuhi sehingga tidak dapat membunuh semua parasit dalam tubuh. Sebagai akibatnya terjadi gagal pengobatan dan bahkan berkembang menjadi resisten terhadap klorokuin. Hal ini disebabkan karena adanya mutasi genetik yang disebabkan oleh penggunaan dosis yang tidak tepat atau *sub curative*³⁶⁾.

D. Efek samping obat

Efek samping obat adalah gejala yang dirasakan penderita pada waktu minum obat klorokuin selain efek terapi yang diharapkan. Variabel-variabel yang termasuk dalam kelompok efek samping obat adalah efek samping pandangan kabur, rasa mual, sakit perut, diare dan muntah, serta penderita yang merasakan efek samping obat lebih dari 2 efek samping yang dirasakan bersama-sama. Dari variabel tersebut yang berhubungan dan secara statistik bermakna terhadap terjadinya resistensi, serta merupakan faktor risiko adalah efek samping muntah (RP = 3,11; 95% CI 1,22 – 7,88; p = 0,010) dan penderita merasakan lebih dari 2 efek samping secara bersamaan dengan RP = 2,95, 95% CI 1,36 – 6,39 dan nilai p = 0,012.

Efek samping mual dan efek samping sakit perut tidak berhubungan dengan kejadian resistensi dan bukan merupakan faktor risiko, tetapi berpeluang untuk dianalisa multivariat karena nilai $p < 0,25$. Ternyata dari hasil analisa multivariat dimana variabel-variabel tersebut dianalisa secara bersama-sama dengan kandidat variabel lain, maka efek samping mual merupakan faktor risiko dan secara statistik bermakna terhadap kejadian resistensi (RP = 15,62; 95% CI 1,36 – 179,88; nilai $p = 0,028$).

Estiana (2000)³⁵⁾ mengemukakan bahwa efek samping sakit perut, mual dan muntah mempengaruhi kepatuhan penderita minum obat klorokuin yang harus diminum selama 3 hari. Efek samping menyebabkan penderita cenderung tidak mau menyelesaikan minum obat sampai habis, terutama subyek yang satu atau dua kali minum obat, gejala klinisnya sudah menghilang dan merasa sembuh.

E. Riwayat minum obat antimalaria

Variabel-variabel yang termasuk dalam riwayat minum obat malaria adalah penderita pernah minum obat antimalaria klorokuin, minum klorokuin berulang, minum pirimetamin, minum primakuin, minum kina, minum fansidar/sulfa doksine dan ada atau tidak riwayat minum obat antimalaria. Pada tabel 4.27 dapat dilihat bahwa sebagian besar subyek penelitian (73,4%) mengatakan pernah minum klorokuin sebagai obat apabila merasakan gejala panas dingin. Pada tabel 4.28 terlihat bahwa minum klorokuin walaupun nilai RP 2,89 tetapi belum dapat dikatakan bermakna sebagai faktor risiko (95% CI = 0,73 – 11,54) demikian juga dengan variabel mempunyai riwayat minum obat antimalaria. Hal ini dapat dipahami karena program pemberantasan malaria telah

lama menggunakan klorokuin sebagai obat antimalaria baik sebagai pengobatan klinis/presumtif (tersangka malaria) maupun pengobatan radikal (positif malaria), sehingga masyarakat sudah mengenal dan menggunakannya.

Variabel-variabel tersebut yang secara statistik berhubungan dan merupakan faktor risiko terjadinya resistensi adalah minum klorokuin berulang (RP = 3,75; 95% CI 1,19 – 12,01; nilai p = 0,014). Sebanyak 57% subyek penelitian mengatakan pernah minum klorokuin lebih dari 2 kali pada tiap episode sakit. Di daerah endemis malaria, pengobatan klinis dengan klorokuin diberikan kepada penderita tersangka malaria baik melalui kegiatan PCD maupun ACD. Petugas kesehatan melakukan ACD ke daerah *focus* malaria secara rutin setiap bulannya. Penduduk tersangka malaria diambil sediaan darahnya dan diberi pengobatan klinis dengan klorokuin. Hal ini menyebabkan pemakaian klorokuin secara berulang kali.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya^{9,42)} yang menemukan bahwa penggunaan klorokuin secara berulang-ulang merupakan faktor risiko terjadinya resistensi. Hal ini dapat dijelaskan bahwa pemakaian klorokuin dalam kurun waktu yang lama dan secara terus menerus atau berulang akan menyebabkan terjadi penekanan obat (*drug pressure*) dan selanjutnya terjadi resistensi³⁰⁾. Menurut Wernsdorfer (1981)⁵²⁾, makin sering memakai klorokuin akan terjadi kerusakan *chloroquine binding* baik pada membran sel eritrosit yang terinfeksi maupun dalam diri parasit itu sendiri. Akibatnya penyerapan klorokuin akan berkurang pada parasit yang resisten dibandingkan dengan parasit yang sensitif.

F. Dosis obat

Pada tabel 4.30 dapat dilihat bahwa ketepatan dosis merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi dan secara statistik bermakna (RP = 2,81; 95% CI 1,10 – 7,13; nilai $p=0,02$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya^{9,42)} yang menyatakan bahwa penggunaan klorokuin dengan dosis tidak tepat merupakan faktor risiko terjadinya resistensi.

Penggunaan klorokuin dengan dosis tidak tepat menyebabkan kadar obat dalam darah tidak memenuhi *minimally effective concentration (MEC)*. Konsentrasi minimal klorokuin dalam darah yang efektif untuk membunuh *P. falciparum* adalah 30 mg/ml. Penggunaan klorokuin dengan dosis tepat diharapkan dapat membunuh semua parasit yang ada dalam tubuh. Pemakaian klorokuin dengan dosis tidak tepat akan menyebabkan parasit toleran terhadap obat sehingga akan mengadakan seleksi mutasi genetik dan akan resisten terhadap obat tersebut⁵¹⁾.

Obat antimalaria yang diberikan dalam waktu lama walaupun dalam dosis terapeutik, mengakibatkan parasit dapat beradaptasi terhadap obat tersebut dengan cara mengambil alternatif jalur metabolik lain. Obat antimalaria yang diberikan dengan dosis tidak adekuat (dosis parsial) mendukung terjadinya mutasi⁵³⁾.

G. Kegiatan Migrasi

Kegiatan migrasi pada penelitian ini terdiri dari 2 variabel yaitu berkunjung/menginap ke daerah resisten dan ada tamu dari daerah resisten. Pada

tabel 4.34 terlihat bahwa berkunjung/menginap ke daerah resisten dan ada tamu dari daerah resisten bukan merupakan faktor risiko kejadian resistensi.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya^{9,42)} yang menemukan bahwa faktor berkunjung dan menginap ke daerah resisten maupun faktor ada tamu dari daerah resisten klorokuin tidak menjadi risiko terjadinya resistensi. Banyak hal yang mempengaruhi variabel tersebut untuk menjadi faktor risiko terhadap terjadinya resistensi, antara lain frekuensi digigit nyamuk *Anopheles* hingga terinfeksi plasmodium yang resisten terhadap klorokuin, frekuensi nyamuk terinfeksi plasmodium yang menggigit orang sehat di lokasi tersebut sehingga menjadi sakit malaria dan tamu yang menginap harus sebagai pembawa (*carrier*) parasit malaria yang resisten terhadap klorokuin.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada kasus *import* parasit resisten ke daerah ini. Asumsi adanya sarana perhubungan yang lancar antar daerah memberi kemungkinan besar terjadi kasus *import* belum dapat dibuktikan. Hasil penelitian ini didukung oleh data surveilans malaria Dinas Kesehatan Kabupaten Banjarnegara yang menunjukkan bahwa kasus *import* kecil (1,84%). Berbeda dengan kejadian resistensi di daerah lain seperti di DKI Jakarta, Yogyakarta, Lampung dan Bali bahwa kasus yang dilaporkan adalah kasus *import* dari daerah lain²⁶⁾.

Rangkuman hasil analisa bivariat masing-masing variabel dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.34

Rangkuman hasil analisa bivariat faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya resistensi di wilayah penelitian di kab. Banjarnegara th. 2002

No	Faktor risiko	RP	95% CI	P
1	Obat disisakan bila gejala hilang*)	4,96	2,24 – 10,99	0,0001*
2	Berhenti minum obat bila timbul ESO*)	3,65	1,72 – 7,74	0,001*
3	Waktu minum obat sebelum makan	1,85	0,58 – 5,89	0,319
4	Beli obat di warung	1,02	0,34 – 3,01	1,000
5	Efek samping pandangan kabur	1,23	0,54 – 2,79	0,778
6	Efek samping mual	3,66	0,53 – 25,29	0,170*
7	Efek samping sakit perut	1,63	0,73 – 3,64	0,236*
8	Efek samping diare	1,02	0,34 – 3,01	1,000
9	Efek samping muntah*)	3,11	1,22 – 7,88	0,010*
10	Ada efek samping obat*)	2,95	1,36 – 6,39	0,006*
11	Minum klorokuin	2,89	0,73 – 11,54	0,131*
12	Minum klorokuin berulang*)	3,78	1,19 – 12,01	0,014*
13	Minum pirimetamin	Tidak dapat dihitung		
14	Minum Primakuin	1,51	0,63 – 3,62	0,344
15	Minum Kina	Tidak dapat dihitung		
16	Minum fansidar/ suldok	1,97	0,81 – 4,81	0,223*
17	Riwayat minum obat antimalaria	2,03	0,52 – 7,95	0,338
18	Ketepatan dosis obat*)	2,81	1,10 – 7,13	0,020*
19	Berkunjung/menginap ke daerah resisten	1,06	0,43 – 2,62	0,896
20	Ada tamu dari daerah resisten	0,93	0,31 – 2,78	1,000

Keterangan : RP= Rasio Prevalens, CI=Confidence interval, p=tingkat kemaknaan, *)=faktor risiko bermakna, *=nilai $p < 0,25$

H. Model Faktor Penentu terjadinya Resistensi/Kegagalan Pengobatan

Hasil dari analisis regresi logistik mulai dari pemilihan variabel terpilih ke multivariat sampai pada model akhir, maka dapat diketahui faktor risiko yang berkontribusi serta faktor risiko yang paling dominan terhadap kemungkinan terjadinya resistensi. Tujuan digunakannya persamaan regresi adalah untuk memperoleh persamaan (model) yang paling baik (*fit model*) dan sederhana yang dapat menggambarkan hubungan antara variabel terikat dengan satu peringkat variabel bebas⁵⁴). Pada penelitian ini variabel terikat diukur secara dikotomi, maka analisa yang digunakan adalah regresi logistik.

Variabel yang disertakan dalam analisa multivariat adalah variabel-variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ yaitu obat disisakan bila gejala hilang, obat dihentikan bila timbul ESO, efek samping, mual, sakit perut, muntah, ada efek samping obat, minum klorokuin, minum klorokuin berulang, minum fansidar dan ketepatan dosis. Hal ini dilakukan dengan alasan untuk menghindari kemungkinan terdapat variabel yang tidak bermakna secara statistik tetapi bermakna secara biologis, sehingga variabel tersebut harus diikutsertakan dalam analisis multivariat⁵⁴⁾

Semua variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ dimasukkan secara bersama-sama untuk dianalisis dengan ketentuan nilai $p < 0,05$. Dari proses analisis yang dilakukan terdapat 3 model akhir variabel terikat yang signifikan yang secara bersama-sama dapat meningkatkan kejadian resistensi yaitu obat disisakan bila gejala hilang, dosis tidak tepat dan efek samping mual.

Minum obat (klorokuin) disisakan bila gejala hilang merupakan risiko kejadian resistensi atau gagal pengobatan pada penderita malaria *falciparum* baik pada analisa bivariat maupun multivariat. Perilaku minum klorokuin berkaitan dengan cara kerja obat di dalam tubuh yaitu konsentrasi/dosis obat dalam tubuh dan waktu paruh obat. Perilaku minum obat yang tidak sesuai aturan (tidak dihabiskan) menyebabkan konsentrasi obat dalam tubuh dan waktu paruh tidak maksimal sehingga tidak mampu membunuh semua parasit yang ada. Penggunaan klorokuin kurang dari 3 hari mengakibatkan konsentrasi efektif minimal obat dalam darah tidak terpenuhi sehingga tidak dapat membunuh semua parasit dalam tubuh dan mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap klorokuin.

Penggunaan klorokuin dengan dosis yang tidak tepat meningkatkan risiko terjadinya resistensi baik pada analisis bivariat maupun secara multivariat. Penggunaan klorokuin dengan dosis yang tidak tepat menyebabkan kadar obat dalam darah tidak memenuhi konsentrasi efektif minimal sehingga lambat laun akan menyebabkan parasit toleran terhadap obat. Parasit yang toleran akan mengadakan mutasi genetik sehingga akan resisten terhadap obat tersebut⁵¹⁾.

Efek samping mual terbukti mempengaruhi kepatuhan minum klorokuin. Adanya efek samping tersebut menyebabkan subyek tidak menyelesaikan minum obat sampai habis terutama pada mereka yang setelah minum obat 1 atau 2 kali merasakan gejala klinisnya sudah hilang dan merasa sembuh³⁵⁾. Hal tersebut menyebabkan *minimally effective concentration (MEC)* klorokuin dalam darah tidak cukup untuk mengeliminasi semua parasit yang ada.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Kecamatan Wanadadi, Punggelan dan Banjarmangu merupakan daerah ditemukan kasus gagal obat atau kasus resisten karena pada daerah tersebut ditemukan penderita gagal pengobatan atau resisten klorokuin. Prevalensi kasus gagal obat atau resisten di Kecamatan Wanadadi sebesar 17,6%, Punggelan 22,9% dan Banjarmangu 40%.
2. Dalam program pemberantasan malaria di Puskesmas 1 Wanadadi belum perlu dilakukan penggantian obat untuk pengobatan penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi karena kasus resistensi yang ditemukan masih dibawah 25%. Khusus Kecamatan Banjarmangu perlu dipertimbangkan untuk dilakukan penelitian dan penggantian obat untuk pengobatan malaria *falciparum* karena kasus resistensi yang ditemukan sebanyak 40%.
3. Berdasarkan hipotesa yang dibuat, ternyata variabel yang berpengaruh dan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi adalah minum obat disisakan bila gejala telah hilang (ketidakpatuhan) (OR :15,3), dosis tidak tepat (OR : 4,9) dan efek samping mual (OR : 15,6).
4. Kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam program pengobatan maupun yang dijual bebas di warung/toko di daerah penelitian telah sesuai yang tercantum dalam kemasan. Seratus persen (4

merek dagang) klorokuin yang diperiksa dinyatakan memenuhi syarat oleh Balai Besar POM Semarang.

B. SARAN

Berdasarkan simpulan di atas, maka saran-saran yang dapat diberikan sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan uji efikasi klorokuin dengan mengintensifkan wilayah penelitian dengan sampel/subyek yang lebih banyak sehingga tingkat kemaknaan dan validitas akan lebih baik dan memperoleh data yang lebih lengkap untuk mengevaluasi tingkat/derajat perubahan sensitifitas obat-obat yang dipakai.
2. Pemantauan penderita malaria dengan melibatkan JMD dan keluarga, untuk memastikan bahwa obat radikal diminum sampai habis. *Follow up* dan pemeriksaan darah dilakukan minimal sampai hari ke-14 setelah minum obat.
3. Perlu pemikiran lebih lanjut untuk mengubah kemasan obat antimalaria yang biasanya 3-4 tablet sekali minum menjadi 1-2 tablet dengan dosis yang sama (tetap) sekali minum dalam bentuk dan ukuran yang tidak terlalu besar untuk menghindari rasa takut minum obat berlebihan .

BAB VII

RINGKASAN EKSEKUTIF

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui program pemberantasan malaria yang kegiatannya antara lain meliputi diagnosis dini, pengobatan cepat dan tepat, surveilans dan pengendalian vektor yang ditujukan untuk memutus mata rantai penularan malaria.²⁾ Salah satu kendala yang sering dijumpai dalam program pemberantasan malaria adalah kegagalan pengobatan karena parasit malaria yang telah resisten terhadap obat.³⁾

Pada tahun 1990 pernah dilakukan tes resistensi terhadap klorokuin di Banjarnegara oleh Departemen Kesehatan dan menemukan bahwa Kecamatan Banjarmangu dan Madukoro merupakan kecamatan resisten. Kecamatan Wanadadi merupakan kecamatan yang berbatasan dengan kecamatan Banjarmangu. Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh gambaran kejadian *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin dan faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian resistensi di Kecamatan Wanadadi dan sekitarnya.

Populasi referens pada penelitian ini adalah semua orang yang menderita penyakit malaria *falciparum* berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis di Kabupaten Banjarnegara, sedangkan populasi studi adalah orang yang menderita positif malaria *falciparum* berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis yang berobat di Puskesmas I Rawat Inap Wanadadi, dari bulan Maret – Juni 2002 yang

memenuhi kriteria inklusi. Besar subyek minimal adalah 30 penderita sesuai dengan pedoman Depkes RI untuk uji sensitifitas.¹⁷⁾ Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel untuk data nominal dengan menggunakan ketepatan absolut dan tingkat kemaknaan ($Z \alpha$) sebesar 0,05%, prevalensi kasus resisten 0,37 dan derajat presisi 15% didapatkan besar sampel minimal adalah 40 penderita.³⁵⁾

Pada penelitian ini dilakukan 2 jenis penelitian untuk mencapai hasil penelitian, yaitu penelitian deskriptif untuk uji efikasi klorokuin terhadap *P. falciparum* dan untuk mengetahui respon penyakit serta uji kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam pengobatan dan yang dijual bebas di toko atau warung-warung. Penelitian observasional untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi *P. falciparum* terhadap pengobatan klorokuin dengan rancangan *cross sectional* yaitu rancangan studi epidemiologi yang mempelajari hubungan antara penyakit dan paparan (faktor penelitian) dengan cara mengamati status paparan dan penyakit serentak pada individu-individu, pada satu saat atau satu periode.³⁶⁾ Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kepatuhan minum obat antimalaria, efek samping obat, riwayat makan obat antimalaria, minum klorokuin berulang, bepergian/menginap ke daerah resisten, membeli obat antimalaria di toko/warung, dan dosis obat sedangkan variabel terikat yaitu resistensi klorokuin.

Metode analisis univariat digunakan untuk mengetahui besarnya proporsi masing-masing variabel yang diteliti. Dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk mengetahui pengaruh faktor risiko terhadap kejadian resistensi (efek). Analisis bivariat dilakukan dengan membuat tabel 2x2 sehingga dapat dihitung rasio

prevalens (RP). Analisis multifariat digunakan untuk mengetahui peran faktor risiko terhadap kejadian kegagalan pengobatan klorokuin terhadap *P. falciparum* dengan mempertimbangkan faktor risiko lainnya. Analisis multifariat dengan menggunakan regresi logistik ganda metode *back ward*. Variabel yang diikutsertakan adalah variabel yang pada analisis bivariat menunjukkan nilai $p < 0,25$ pada tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil uji efikasi klorokuin pada 79 subyek penelitian dengan kasus resisten 18 orang dengan perincian 13 penderita (16,5%) mengalami kegagalan klinik kasep dan 5 penderita (6,3%) mengalami kegagalan parasit kasep. Sebanyak 61 penderita (77,2%) masih sensitif terhadap klorokuin dan tidak ada penderita yang mengalami kegagalan pengobatan dini. Berdasarkan karakteristik responden, jumlah subyek penelitian yang resisten sebanyak 66,7% jenis kelamin perempuan, umur ≥ 15 tahun ke atas 78,5%, pendidikan sampai SD 52,3%, pekerjaan wiraswasta/jasa 35,7%. Hasil uji kadar klorokuin dalam regimen obat 100% memenuhi syarat yaitu kandungan klorokuin 150 mg basa sesuai yang tercantum dalam kemasan.

Hasil penelitian setelah dilakukan uji secara bivariat, yang menjadi faktor risiko dan bermakna secara statistik terjadinya resistensi adalah obat disisakan bila gejala hilang, obat dihentikan bila timbul efek samping, efek samping muntah, merasakan efek samping > 2 sekaligus, minum klorokuin berulang, dan dosis tidak tepat. Pada uji multifariat dengan regresi logistik, faktor risiko yang terbukti yaitu : obat disisakan bila gejala hilang, rasa mual dan dosis tidak tepat.

Perilaku minum obat yang tidak sesuai aturan (obat disisakan) menyebabkan konsentrasi obat dalam tubuh dan waktu paruh tidak maksimal sehingga tidak mampu membunuh semua parasit yang ada. Penggunaan klorokuin kurang dari 3 hari mengakibatkan konsentrasi efektif minimal obat dalam darah tidak terpenuhi sehingga tidak dapat membunuh semua parasit dalam tubuh dan mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap klorokuin.

Penggunaan klorokuin dengan dosis yang tidak tepat menyebabkan kadar obat dalam darah tidak memenuhi konsentrasi efektif minimal sehingga lambat laun akan menyebabkan parasit toleran terhadap obat. Parasit yang toleran akan mengadakan mutasi genetik sehingga akan resisten terhadap obat tersebut⁵¹⁾.

Adanya efek samping mual menyebabkan subyek tidak menyelesaikan minum obat sampai habis terutama pada mereka yang setelah minum obat 1 atau 2 kali merasakan gejala klinisnya sudah hilang dan merasa sembuh³⁵⁾. Hal tersebut menyebabkan *minimally effective concentration (MEC)* klorokuin dalam darah tidak cukup untuk mengeliminasi semua parasit yang ada.

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa : Kecamatan Wanadadi, Punggelan dan Banjarmangu merupakan daerah ditemukan kasus gagal obat atau kasus resisten karena pada daerah tersebut ditemukan penderita gagal pengobatan atau resisten klorokuin. Prevalensi kasus gagal obat atau resisten di Kecamatan Wanadadi sebesar 17,6%, Punggelan 22,9% dan Banjarmangu 40%. Dalam progam pemberantasan malaria di Puskesmas 1 Wanadadi belum perlu dilakukan penggantian obat untuk pengobatan penderita malaria *falciparum* tanpa komplikasi karena kasus resistensi yang ditemukan

masih dibawah 25%. Khusus Kecamatan Banjarmangu perlu dipertimbangkan untuk dilakukan penelitian dan penggantian obat untuk pengobatan malaria *falciparum* karena kasus resistensi yang ditemukan sebanyak 40%. Berdasarkan hipotesa yang dibuat, ternyata variabel yang berpengaruh dan merupakan faktor risiko terhadap kejadian resistensi adalah minum obat disisakan bila gejala telah hilang (ketidakpatuhan) (OR :15,3), dosis tidak tepat (OR : 4,9) dan efek samping mual (OR : 15,6). Kadar klorokuin dalam regimen obat antimalaria yang digunakan dalam program pengobatan maupun yang dijual bebas di warung/toko di daerah penelitian telah sesuai yang tercantum dalam kemasan. Seratus persen (4 merek dagang) klorokuin yang diperiksa dinyatakan memenuhi syarat oleh Balai Besar POM Semarang.

Saran yang dapat diberikan : perlu dilakukan uji efikasi klorokuin dengan mengintensifkan wilayah penelitian dengan sampel/subyek yang lebih banyak sehingga tingkat kemaknaan dan validitas akan lebih baik dan memperoleh data yang lebih lengkap untuk mengevaluasi tingkat/derajat perubahan sensitifitas obat-obat yang dipakai, pemantauan penderita malaria dengan melibatkan JMD dan keluarga, untuk memastikan bahwa obat radikal diminum sampai habis dan dilakukan *follow up* dan pemeriksaan darah dilakukan minimal sampai hari ke-14 setelah minum obat, perlu pemikiran lebih lanjut untuk mengubah kemasan obat antimalaria yang biasanya 3-4 tablet sekali minum menjadi 1-2 tablet dengan dosis yang sama (tetap) sekali minum untuk menghindari rasa takut minum obat berlebihan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dinkes Prop. Jateng, 2002, *Rencana Strategik Gebrak Malaria*, Dinkes Prop. Jateng, Semarang : 1-3
2. Depkes RI, 2002, *Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*, Depkes RI, Jakarta
3. Depkes RI, 1999a, *Entomologi*, Buku Pedoman Pemberantasan Malaria 3, Depkes RI, Jakarta
4. Depkes RI, 1999b, *Parasitologi*, Buku Pedoman Pemberantasan Malaria 2, Depkes RI, Jakarta
5. Hadidjaya Pinardi, 1992, *Parasitologi*, FB FKUI, Jakarta : 143 – 50
6. Rooney, W., 1992, *Dynamic of Multi-drug Resistance in Plasmodium falciparum in Thailand*, *Advanced Knowledge on Malaria in Southeast Asia*, Vol 23, Suppl, 135
7. Tjokrosonto, S., 1994, *Disagreement in Microscopy in an Established Malaria Control Program*, *Berkala Epidemiologi Klinik dan Biostatika Indonesia*, 1 (1) : 13 – 6
8. Tjitra E., Marwoto, H., Sulaksono, S., 1991, *Penelitian Obat Antimalaria*, *Buletin Penelitian Kesehatan*, 19 (4) : 15 - 23
9. Astika, Made., 1995, *Studi Resistensi Plasmodium falciparum terhadap Klorokuin secara in vivo dan Faktor-faktor yang mempengaruhi di Kecamatan Kemiri, Loano dan Bener Kab. Purworejo*, (tesis) Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
10. Tjitra, E., 1994, *Manifestasi Klinis dalam Pengobatan Malaria*, *Cermin Dunia Kedokteran*, 94 : 5 – 13
11. DKK Banjarnegara, 2001, *Laporan Penanganan Kejadian Luar Biasa Malaria di 6 Desa Wilayah Puskesmas Merden Kec. Purwonegoro*, Banjarnegara (unpublished)
12. DKK Banjarnegara, 2001, *Analisis Masalah Penyakit Malaria di Kab. Banjarnegara tahun 2001*, Banjarnegara (unpublished)
13. Sekartuti, E., 1989, *Masalah Obat Antimalaria*, *Cermin Dunia Kedokteran*, 54, Puslitbang PT. Kalbe Farma : 22 – 5

14. Prawirohardjono, W., 1990, *Pengobatan Malaria secara Rasional*, Berita Kedokteran Masyarakat, VI (2), UGM Yogyakarta, 144 – 5
15. Depkes RI, 1995, *Epidemiologi*, Buku Malaria no. 1, Depkes RI, Jakarta
16. Jawetz, E., 1986, *Mikrobiologi untuk Profesi Kedokteran*, Edisi 16, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta : 641 – 5
17. Depkes RI, 1999c, *Penatalaksanaan Kasus Malaria untuk Dokter Puskesmas*, Buku Pedoman Pemberantasan Malaria 8, Depkes RI, Jakarta
18. Soedarto, 1990, *Protozoologi Kedokteran*, Widya Medika, Jakarta : 73 – 7
19. Plorde, J.J and White, N.J., 1991, *Malaria dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Horison*, Edisi 11, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta : 570 – 81
20. Garnham PCC., 1988, *Malaria Parasites of Man : life cycles and morphology*, dalam *Malaria Principles and Practise of Morphology*, Wernsdorfer HW, Mc Gregor, Churchill Livingstone Edinburg : 61 - 96
21. Gomes, M., 1997, *Improving Patient Compliance with Antimalarials*, WHO Drugs Information, vol. 11, no. 4, 236 – 9
22. Depkes RI, 1999d, *Penemuan Penderita dan Pengobatan Malaria*, Buku Pedoman Pemberantasan Malaria 5, Depkes RI, Jakarta
23. Tjay, T.H., Rahardja, K., 1991, *Obat-obat Penting*, Edisi 4, 136 – 48
24. Katzung, B.G. dan Goldsmith, R.S., 1992, *Obat Antiprotozoa, dalam Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 3, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta : 736 – 48
25. WHO, 2001, *The Use of Antimalarial Drugs*, Report of a WHO Informal Consultation, Geneva : 43 - 8
26. Tjitra, E., 1994, *Obat-obat Baru Antimalaria*, Cermin Dunia Kedokteran, 94 : 16 – 22
27. Ramdja, M., 1997, *Mekanisme Resistensi Plasmodium falciparum terhadap Klorokuin*, Medika 11 (23) : 873 – 4
28. Fitch, C.D., 1969, *Chloroquine Resistance in Malaria, A Deficiency Chloroquine Binding*, Proc Natl Acad Sci USA, 64 : 1181 – 7

29. Krogstad, D., Gluzman, I.Y., Kyle, D.E, Oduola, A.M.J., Martin, S.K., 1987, *Efflux of Chloroquine from Plasmodium falciparum : Mecanism of Chloroquine Resistance*, *Scienc*, 238 ; 1182 - 5
30. Tjokrosonto, S., 1990, *Resistensi terhadap Obat Antimalaria*, *Berita Kedokteran Masyarakat*, 6 (2), UGM, Yogyakarta : 147 – 53
31. WHO, 2001, *Assessment of Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs for Uncomplicated Falciparum Malaria*, Division of Control of Tropical Diseases, Draft March 2001 version 3, World Health Organization, Geneva : 5 – 9
32. Laurence, D.R., and Bennett, P.N., 1992, *Clinical Pharmacology*, Seventh Edition, Longman Singapore Publishers (Ptc) Ltd : 154 – 5
33. Anief M., 1994, *Farmasetika*, Gadjahmada University Press, Yogyakarta : 33 – 5
34. Bellanti, J.A., 1993, *Imunologi*, (terjemahan) Gadjahmada University Press, Yogyakarta : 96 - 9
35. Estiana, L., 2000, *Resistensi Fansidar dan Klorokuin Kajian Sensitivitas dan Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Resistensi di Purworejo*, (tesis) Program Pasca Sarjana Universitas Gadjahmada Yogyakarta
36. Bruce-Chwatt, L.J., 1985, *Chemotherapy and Chemoprophylaxis dalam Essential Malariology*, William Heineman Medical Books Ltd, London : 169 – 99
37. Laihad, F.J., Gunawan S. 2000, *Malaria di Indonesia dalam Malaria, Epidemiologi, Patologi, Manifestasi Klinis dan Penanganan*, P.N. Harijanto, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta : 17 – 22
38. Rothman, K.J., 1995, *Epidemiologi Modern*, Yayasan Essentia Medika, Jakarta : 101 - 5
39. Depkes RI., 1995b, *Tes Resistensi untuk Plasmodium falciparum*, Buku Malaria 9, Depkes RI, Jakarta : 9 – 28
40. Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T., 1997, *Dasar-dasar Epidemiologi*, penyunting dr. Hari Kusnanto, Gadjahmada University Press, Yogyakarta : 61 - 6
41. DKK Banjarnegara, 2001, *Profil Kesehatan Kabupaten Banjarnegara tahun 2001*, Banjarnegara (unpublished)

42. Darodjah, S., 2002, *Uji Efikasi Klorokuin pada Pengobatan Malaria falciparum dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kegagalan, Studi pada penderita malaria falciparum tanpa komplikasi di Puskesmas Salaman II, Kab. Magelang*, (Tesis), Program Pasca Sarjana Univ. Gadjah Mada, Yogyakarta. (unpublished)
43. Ogwal-Okeng, J.W., Okello, D.O., and Odyek, O., 1998, *Quality of Oral and Parenteral Chloroquine in Kempala, East Africa*, Med. J, 75 (12) : 692 – 4
44. Hartini, T.N.S., 1993, *Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan berobat Penderita Malaria di Kab. Purworejo*, Tesis S2 IKM FETP UGM, Yogyakarta. (unpublished)
45. Henry, M.C., Kone, M., Guillet, P., and Mouchet, J., 1998, *Chloroquine Resistance and Malaria Control in Ivory Coast*, Sante, Juli – August, 8 (4) : 287 – 91.
46. Hess, F.I., Iannuzzi, A., Leafasia, J., Cowdrey, D., Norhduft, H.O., Von Sonnenburg, F., Lescher, T., and Riechmann, KH., 1996, *Risk Factor of Chloroquine Resistance in Plasmodium falciparum Malaria*, Acta Trop, 61 (4) : 236-306
47. Smithuis, F.M., Monti, F., Grundl, MOAZ., Kyaw, T.T., Phe, O., and White, N.J., 1997, *Plasmodium falciparum : Sensitivity in vivo to Chloroquine, Pyrimethamine/Sulphadoxine and Mefloquine in Western Myanmar*, Trans. R. Soc. Trop-Med, Hyg., 91 (4) : 468 – 72
48. Caraballo, A., Rodriques, Acoata, A., 1999, *Chemotherapy of Malaria and Resistance to Antimalaria drugs in Guayana area, Venezuela*, Am. J. Trop-Med. Hyg., 61 (1) : 120 – 4
49. Ley, P., 1992, *Communication with Patient : Improving Communication, Satisfaction and Compliance*, London
50. Sornmani, S., 1992, *Current Knowledge of Risk Behavior and Risk Factors in Malaria in Southeast Asia*, Southeast Asian Journal Trop. Ed Public Health, 23 (1), 6-7
51. Bruce-Chwatt, Black, R.H, Canfield, C.J, Clyde, D.F, Peters, W., Wernsdorfer, W.H., 1986, *Chemotherapy of Malaria*, WHO, Geneva : 107 – 17
52. Wernsdorfer, W.H., 1981, *Biological Aspect Related to Drug Resistance P. falciparum and it Control*, Meeting on Drug Resistance Malaria, 10 – 15 August 1981, WHO, Kuala Lumpur

53. Ahmad, M.F., dan Sutanto, L., 1999, *Resistensi P. vivax terhadap clorokuin serta strategi penanganannya*, Majalah Kedokteran Indonesia, 49 (1) : 11 - 4
54. Hosmer, D.W., and Lemeshow, 1989, *Aplied Logistic Regression*, School of Public Health Science University of Massachusetts, Anherst, Massachusets.