

## Rasio Efektivitas Biaya Obat Antimalaria Kombinasi Artesunat Amodiaquin dan Kombinasi Sulfadoksin Pirimethamin Dalam Terapi Malaria Falsiparum di Sumba

### (Cost Effectiveness Ratio of Artesunate-Amodiaquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine Drug Combinations for Malaria Falsiparum Therapy in Sumba)

DELINA HASAN<sup>1\*</sup>, ASCOBAT GANI<sup>2</sup>, PURWANTYASTUTI<sup>3</sup>, INGE SUTANTO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Ciputat, Jakarta.

<sup>2</sup>Health Economic, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Depok.

<sup>3</sup>Farmakologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Diterima 21 Februari 2013, Disetujui 16 April 2013

**Abstrak:** Kasus malaria di Indonesia terus meningkat, dan salah satu penyebabnya adalah parasit malaria yang telah resisten terhadap obat antimalaria seperti klorokuin dan sulfadoksin pirimethamin. Obat anti malaria kombinasi (derivat artemisinin) yang disarankan WHO belum tersedia secara luas. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh obat antimalaria alternatif melalui uji efektifitas obat dan analisis efektifitas biaya dari obat antimalaria kombinasi artesunat amodiakuin dan sulfadoksin pirimethamin. Efektifitas obat antimalaria kombinasi dinilai menggunakan sejumlah 164 penderita malaria falsiparum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kelompok satu 82 pasien diberi artesunat amodiakuin, sedangkan kelompok dua 82 pasien diberi sulfadoksin pirimethamin, kemudian diamati selama 14 sampai 28 hari. Respon pengobatan sesuai protokol WHO meliputi respon klinis (waktu hilangnya demam) dan respon parasitologis (waktu hilangnya parasit). Efektifitas biaya dievaluasi secara farmakoekonomi melalui metode *Cost Effectiveness Analysis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat antimalaria kombinasi AA memberikan waktu hilang demam dan waktu hilang parasit lebih cepat dibandingkan dengan obat kombinasi sulfadoksin pirimethamin. Rasio efektifitas biaya obat artesunat amodiakuin lebih rendah dibandingkan dengan obat sulfadoksin pirimethamin. Dengan demikian disimpulkan bahwa obat antimalaria kombinasi artesunat amodiakuin lebih efektif dan lebih efisien, serta rasio efektifitas biayanya lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi sulfadoksin pirimethamin ( $p=0,05$ ).

**Kata kunci:** malaria falsiparum, kombinasi artesunat amodiakuin, sulfadoksin pirimethamin, rasio efektifitas biaya.

**Abstract:** Malaria cases continue to increase in Indonesia, and one of the causes is many malaria parasites resistant to antimalarial drugs such as chloroquine and sulfadoxine pyrimethamine. Antimalarial drug combination recommended by the WHO yet widely available. This study aimed to explore alternative antimalarial drugs through examination of drug-effectiveness and cost-effectiveness analysis of antimalarial drug combination artesunate amodiaquine and sulfadoxine pyrimethamine. To assess the effectiveness of antimalarial drug combinations, as many as 164 patients with who meet inclusion and exclusion criteria, were divided into 2 groups with 82 patients respectively. First group was given artesunate amodiaquine, while the second group was given sulfadoxine pyrimethamine, and observed for 14 to 28 days. Responses to treatment according to the WHO protocol to include clinical response and parasitological response. The cost effectiveness was assessed through the pharmacoeconomic evaluation method. The results showed that fever clearance time and parasites clearance time by the

\* Penulis korespondensi, Hp. 081319270032  
e-mail: delina\_hasan@yahoo.com

artesunate amodiaquine combination was faster than by sulfadoxine pyrimethamine combination, and the cost effectiveness ratio of artesunate amodiaquine combination was lower than of sulfadoxine pyrimethamine. In conclusion, the antimalarial drug artesunate amodiaquine combination was more effective and more efficient than the sulfadoxin pyrimethamine combination, and its cost effectiveness ratio was lower than the sulfadoxine pyrimethamine combination ( $p=0.05$ ).

**Keywords:** falciparum malaria, combination artesunate amodiaquine, sulfadoxin pyrimethamine, cost effectiveness ratio.

## PENDAHULUAN

MALARIA sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius baik di Indonesia maupun di dunia. Kasus prevalensi malaria di dunia diperkirakan setiap tahun mencapai 300 – 500 juta kasus dengan kematian per tahun 1,5– 2,7 juta jiwa. Lebih dari 80 % kasus berada di Sub-Sahara Afrika, dengan angka kematian menurut WHO 10% - 40%, diantaranya 90% adalah bayi, balita, dan anak-anak. Negara-negara yang mempunyai risiko terbesar adalah India, Myanmar, Thailand dan Indonesia<sup>(1)</sup>. Pada tahun 2003, penduduk Indonesia yang tinggal di daerah endemik malaria (161 kabupaten/kota) ada sekitar 79,2 juta<sup>(2)</sup>. Pada tahun 2005 kasus meningkat menjadi 42,4% atau sekitar 95 juta penduduk Indonesia yang tinggal di daerah endemik malaria yang meliputi 66 % (226 kabupaten/kota) dari 339 jumlah kabupaten/kota di seluruh Indonesia<sup>(3)</sup>. Di Sumba Timur jumlah penderita klinis malaria dari tahun ke tahun meningkat, dan pada tahun 2003 diantara jumlah penduduk Sumba Timur sebanyak 193.633 jiwa, terdapat penderita klinis malaria sebanyak 80.152 jiwa. Jumlah *slide* darah (SD) yang diperiksa 7704 *slide*, terdapat *slide* yang positif 5110 *slide*, yang terdiri dari *Plasmodium falciparum* 1551 *slide*, dan *Plasmodium vivax* 3559 *slide*<sup>(4)</sup>.

Parasit malaria baik *Plasmodium falciparum* maupun *Plasmodium vivax* sudah banyak yang resisten dengan obat anti malaria yang selama ini digunakan. Ini ditemui hampir di semua daerah endemis malaria terutama terhadap klorokuin dan sulfadoksin pirimethamin (SP). Penyebab resistensi antara lain adalah penggunaan obat antimalaria yang tidak rasional dan penggunaan obat antimalaria tunggal oleh masyarakat. Salah satu penyebab meningkatnya kasus malaria adalah resistensi parasit terhadap obat antimalaria yang selama ini digunakan (klorokuin dan SP). Di kawasan Bukit Menoreh ditemukan *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap klorokuin sekitar 47%, dan yang resisten terhadap SP sekitar 22%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap SP secara *in vitro* sekitar 25%<sup>(5)</sup>.

Di Negara Afrika, parasit malaria *falciparum* yang

telah resisten terhadap klorokuin antara lain di Burundi (50% - 90%), Kenya (66% - 87%), Rwanda (40%), Tanzania (28% - 72%), dan Uganda (10%-80%), sedangkan yang resisten terhadap SP di Burundi (13% - 63%), Kenya (27% - 40%), Rwanda (16%-45%), Tanzania (15% - 34%), dan di Uganda (11%-60%)<sup>(6)</sup>.

Untuk memperlambat resistensi tersebut WHO menyarankan penggunaan obat kombinasi ACT (*Artemisinin Combination Therapy*), yang telah banyak dilakukan di China, Kamboja dan Vietnam, dengan hasil yang sangat baik, yaitu efektifitasnya cukup tinggi<sup>(7)</sup>.

Evaluasi secara klinis dan parasitologis menunjukkan bahwa kombinasi artesunate amodiaquine (AA) sangat efektif dengan tingkat kesembuhan baik secara klinis maupun parasitologis pada hari ke-14 lebih dari 90 %<sup>(8,9)</sup>. Penggunaan obat antimalaria kombinasi terutama derivat artemisinin seperti yang disarankan oleh WHO relatif belum diperhatikan secara serius di Indonesia, masyarakat belum bisa memperoleh obat antimalaria di apotik, walaupun sudah ada kebijakan untuk diterapkan. Daerah yang menggunakan obat tersebut masih terbatas, umumnya daerah endemis malaria<sup>(10)</sup>.

Obat alternatif baru untuk pengobatan malaria harus memenuhi beberapa kriteria, antara lain, mempunyai efek terhadap semua stadium parasit, aman, mutu terjamin, efektif dan efisien. Kriteria tersebut dapat dicapai antara lain dengan uji efektifitas obat tersebut di masyarakat, dan analisis farmakoekonomi terhadap terapi kombinasi tersebut agar diketahui efisiensinya. Masalah yang memprihatinkan seringkali terjadi ketika pasien dihadapkan pada pilihan terhadap pengobatan, antara kesembuhan penyakit dan biaya pengobatan yang harus dikeluarkan, sedangkan dana yang dimiliki terbatas. Oleh karena itu telaahan tentang biaya dan efektifitas dari suatu pengobatan sangat dibutuhkan<sup>(11)</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mencari obat antimalaria alternatif yang efektif dan efisien melalui uji efektifitas obat dan analisis efektifitas biaya dari obat antimalaria kombinasi AA dan SP dan rasio efektifitas biaya dalam terapi malaria *falciparum*. Hasil penelitian ini dapat diaplikasikan dalam pemilihan obat antara lain dalam menentukan obat untuk suatu

penyakit di rumah sakit, untuk menentukan obat dalam pelaksanaan program kesehatan, dalam menentukan obat untuk asuransi kesehatan, dalam produksi obat, dan dalam pemberian izin serta registrasi obat<sup>(12, 13)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Obat antimalaria yang digunakan adalah artesunat 50 mg/tablet, 4 mg/kg berat badan, dosis tunggal diberikan secara oral selama tiga hari berturut (hari pertama, hari kedua, hari ketiga), amodiakuin 200 mg/tablet, diberikan secara oral selama 3 hari berturut, pada hari pertama dan kedua dosis yang diberikan 10 mg/kg berat badan, dan hari ketiga 5 mg/kg berat badan, SP 500 mg, dan pirimetamin 25 mg dengan pemberian dosis tunggal hanya 1 hari<sup>(14, 15)</sup>.

**METODE. Deskripsi penelitian.** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni pada pasien dengan cara memberikan perlakuan (obat antimalaria kombinasi AA dan SP) kepada subyek malaria falsiparum. Rancangan ini disebut juga *Randomized Controlled Trial/Randomized Clinical Trial* dengan desain paralel<sup>(16, 17)</sup>. Untuk menghindari bias dalam rancangan ini dilakukan ketersamaran ganda (*double blind*), yaitu baik peneliti maupun subyek tidak mengetahui pengobatan yang diberikan. Prosedur ini selain mengurangi berbagai bias, juga dianggap sebagai baku emas untuk uji klinis<sup>(17)</sup>.

Penilaian efektifitas dilakukan dengan melakukan analisis *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), dengan memperhitungkan biaya dalam setiap aktivitas masing-masing alternatif yaitu biaya investasi, biaya pemeliharaan, dan biaya operasional, baik yang secara langsung terkait dengan kegiatan tersebut maupun biaya yang tidak langsung terkait. Keseluruhan biaya tersebut kemudian dijumlahkan menjadi biaya total, sedangkan hasil (*output*) atau efektifitas, dihitung dengan memperhatikan jumlah pasien yang sembuh dan hari pasien dinyatakan sembuh<sup>(13, 18)</sup>. Masing-masing alternatif dilakukan perhitungan total biaya dan total *output*, kemudian total biaya dibagi dengan total *output*, hasilnya adalah *cost effectiveness ratio* (CER) atau berupa *unit cost* dari masing-masing alternatif. Rasio dari masing-masing alternatif kemudian dibandingkan, dan obat yang menghasilkan rasio yang lebih rendah adalah obat antimalaria kombinasi yang efektif dan efisien<sup>(16, 19)</sup>.

Kerangka konsep penelitian ini terdiri dari, umur, jenis kelamin, status gizi, efek samping, riwayat minum obat serta *direct cost & indirect cost* baik dari sisi *provider* (Puskesmas) maupun pasien merupakan variabel independen terhadap variabel dependen (efektifitas), sedangkan *total cost* dan *total output* merupakan variabel independen terhadap variabel

dependen *cost effectiveness ratio*.

Subyek dalam penelitian ini adalah semua pasien malaria falsiparum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, berjumlah 164 pasien dibagi 2 kelompok, yaitu 82 pasien untuk kelompok perlakuan obat kombinasi AA, dan 82 pasien untuk obat kombinasi SP, kemudian diamati selama 14 sampai 28 hari. Penilaian respon pengobatan meliputi respon klinis dan parasitologis.

**Pengumpulan dan analisis data.** Data pengobatan dikumpulkan dari kedua kelompok penderita yang diterapi dengan obat kombinasi AA dan SP tersebut dengan cara melakukan pencatatan hasil *follow up* hari pertama sampai hari ke-28, kapan atau hari ke berapa parasit menjadi hilang (negatif) dan hari ke berapa demam telah hilang. Pengumpulan data adalah data kegiatan yang dilakukan oleh Puskesmas dalam pengobatan malaria falsiparum.

Biaya yang dikeluarkan berupa biaya langsung dan tidak langsung yang dikeluarkan Puskesmas. Biaya tidak langsung yang dikeluarkan Puskesmas berupa biaya listrik, air, telepon, tabung pemadam, dan *cleaning service*, sedangkan biaya langsung adalah obat, pemeriksaan mikroskopis atau laboratorium, pemeriksaan klinis dan efek samping obat. Biaya tidak langsung dari pasien adalah hilangnya hari kerja karena sakit, hilangnya hari kerja bagi keluarga yang merawat pasien, adalah biaya transpor penderita ke Puskesmas, biaya transpor keluarga yang mengantar pasien ke Puskesmas, dan akomodasi. Analisis Data dilakukan dengan analisis statistik, analisis univariat, bivariat dan multivariat (regresi logistik)<sup>(20)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini diawali dengan *screening* penderita malaria sebanyak 2175 pasien, yang positif sebanyak 394 pasien, yang positif *Plasmodium falsiparum* 229 pasien dan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 164 pasien.

Dalam proses penelitian tidak semua subyek bisa diikuti sampai akhir penelitian, ada 9 (sembilan) subyek yang *drop-out* (DO), hanya 155 subyek yang bisa diikuti sampai selesai (*follow up*) sampai hari ke 28), yaitu 78 pasien kelompok yang mendapat terapi obat AA, dan 77 pasien kelompok yang mendapat terapi obat SP. Tabel 2 menunjukkan hasil analisis univariat tentang karakteristik kedua kelompok subyek tersebut.

Ada perbedaan kesembuhan yang signifikan antara subyek yang mendapat obat antimalaria AA (80,8 %) dengan subyek yang mendapat terapi obat antimalaria SP (92,2 %), ditunjukkan dengan nilai  $P = 0,037$ ,  $OR = 2,8$ , dan  $CI = 1,03 - 7,70$ . Hasil

**Tabel 1. Hasil uji efikasi obat AA dan SP terhadap *Plasmodium falsiparum*.**

Uraian	Dinilai sampai hari ke-14		Dinilai sampai hari ke-21		Dinilai sampai hari ke-28	
	AA	SP	AA	SP	AA	SP
Total Pasien	82	82	82	82	82	82
RKPM (ACPR)	79/79 (100%)	79/79 (100%)	76/79 (96,20%)	79/79 (100%)	63/78 (80,76%)	71/77 (92,20%)
KPK (LTF)	0 (0%)	0 (0%)	3/79 (3,79%)	0 (0%)	15/78 (18,98%)	6/77 (7,79%)
D.O	3/82 (3,65%)	3/82 (3,65%)	3/82 (3,65%)	3/82 (3,65%)	4/82 (4,87%)	5/82 (6,09%)

Keterangan: RKPM = Respon Klinis dan Parasitologis Memadai, ACPR = Adequate Clinical and Parasitological Respons, KPK = Kegagalan Pengobatan Kasep, LTF = Late Treatment Failure, DO = Drop Out, H14 = hari ke 14, H21 = hari ke 21, H28 = hari ke 28.

**Tabel 2. Distribusi subyek malaria falsiparum yang diterapi dengan obat antimalaria kombinasi AA dan SP menurut sembuh/tidak sembuh pada hari ke 28 di puskesmas Waingapu tahun 2005<sup>(21)</sup>.**

OAK	Tidak Sembuh		Sembuh		Total		P Value	OR (CI- 95 %)
	N	%	N	%	N	%		
AA	15	19,2	63	80,8	78	100	0,037	2,817 (1,031 – 7,702)
SP	6	7,8	71	92,2	77	100		

Keterangan: OAK = Obat Antimalaria Kombinasi, OR = Odd Ratio, CI-95% = Confident interval 95 %.

ini berarti subyek yang mendapat terapi obat AA, walaupun pada hari ke-14 dinyatakan sembuh, namun mempunyai risiko untuk tidak sembuh sampai hari ke-28 sebesar 2.8 kali lipat dibandingkan dengan subyek yang mendapat terapi obat SP.

Hasil penelitian ini tidak berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan di Afrika antara lain di Kenya, Gabon dan Senegal, yaitu efektifitas obat AA lebih dari 90% pada hari ke-14 dan menurun menjadi 68% - 85% pada hari ke-28<sup>(15)</sup>. Penelitian lain dengan hasil sama dengan penelitian ini adalah penelitian yang dilakukan di Kalimantan Timur, dan di Sumba Timur, yang menunjukkan bahwa efektifitas obat AA pada hari ke-14 lebih dari 90 %, dan setelah hari ke 14 efektifitasnya mulai menurun<sup>(8, 9)</sup>.

Hasil penelitian ini juga hampir sama dengan hasil uji efikasi yang sudah dan sedang dilakukan di beberapa daerah di Indonesia yaitu Lampung, Jawa Tengah, Bangka Belitung, dengan hasil efektifitas yang bervariasi antara 80% sampai 95%. Variasi efektifitas ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor antara lain dosis amodiakuin yang berbeda (17,5 mg – 30 mg/kg BB), serta derajat resistensi *Plasmodium falsiparum* terhadap klorokuin yang berbeda di setiap daerah karena adanya reaksi silang amodiakuin dengan klorokuin<sup>(8)</sup>.

Kegagalan pengobatan dengan obat antimalaria kombinasi AA pada hari ke-28 mencapai lebih dari 18 %, di duga penyebabnya adalah dosis amodiakuin yang tidak mencukupi. Bila dosis amodiakuin ditambah menjadi 30 mg/kg BB, mungkin tingkat

kesembuhan pada hari ke-28 akan bertambah, seperti hasil penelitian Sutanto tahun 2004 yang menunjukkan kesembuhan sampai pada hari ke-28 lebih dari 90%<sup>(8)</sup>.

Penyebab kegagalan kesembuhan lainnya mungkin karena adanya *recrudescen (relaps)* atau reinfeksi, dan kemungkinan adanya interaksi obat, yaitu terjadinya *cross-resistant* antara amodiakuin dengan klorokuin. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian obat AA untuk pengobatan malaria, pada hari ke-28 terjadi reinfeksi yang disebabkan oleh amodiakuin<sup>(9)</sup>. Penelitian yang pernah dilakukan baik di luar maupun di dalam negeri belum memberikan informasi atau laporan tentang pengaruh umur, jenis kelamin dan status gizi.

Kesembuhan ditandai dengan hilangnya parasit dan hilangnya demam (suhu axilla turun menjadi normal). Pada Tabel 3, subyek yang mendapatkan obat AA, hilang parasit dan hilang demam (suhu axilla turun menjadi normal) lebih cepat dibandingkan dengan subyek yang mendapat obat SP. Hasil penelitian ini sesuai dengan laporan hasil penelitian Sutanto<sup>(8)</sup>, bahwa keunggulan golongan obat ini adalah dengan cepat dapat menghilangkan gejala klinis dan mengeliminasi parasit dalam darah, serta dapat mereduksi gametosit sehingga dapat menurunkan transmisi malaria di daerah endemis. Sutanto juga mengungkapkan bahwa AA lebih cepat menghilangkan demam secara bermakna dibandingkan SP<sup>(8)</sup>.

Hasil analisis keberadaan gametosit menunjukkan ada perbedaan nilai rata-rata gametosit dari hari

**Tabel 3. Lama hari hilang parasit, hilang demam dan suhu Axilla menjadi normal setelah pemberian obat kombinasi antimalaria.**

Aktifitas	Lama Hari	
	Artesunat Amodiaquin	Sulfadoksin Pirimethamin
SAT	1,8	6,4
HD	2,5	7,3
HP	1,8	2,8

Keterangan: SAT = Suhu Axilla Turun (Normal), HD = Hilang Demam, HP = Hilang Parasit.

pertama didiagnosis sampai hari ke-28 antara kelompok subyek yang mendapat obat AA dengan kelompok subyek yang mendapat obat SP. Pada subyek yang mendapat obat AA sampai hari ke-28 ditemukan gametosit sebesar 2,5%, sedangkan pada subyek yang mendapat obat SP sampai hari ke-28 ditemukan gametosit sebesar 69%. Penelitian ini, hasilnya hampir sama dengan hasil penelitian Bousema *et al.* di daerah Lake Victoria Afrika<sup>(22)</sup>, yaitu pada hari ke-7 setelah pemberian SP, ditemukan *gametocytemia* pada subyek sebesar 61,5%. Juga sesuai dengan hasil penelitian Tjitra<sup>(9)</sup> yang menyatakan bila SP diberikan dalam bentuk tunggal terhadap penderita infeksi *Plasmodium falsiparum*, maka akan terjadi peningkatan jumlah gametosit. Dengan demikian obat SP mempunyai potensi/risiko tinggi untuk menularkan kembali kepada orang lain, karena mempunyai *gametocyte rate* yang tinggi dibandingkan dengan obat AA.

Setelah mendapatkan terapi obat kombinasi AA atau SP, ada keluhan yang dirasakan subyek. Pada kelompok subyek yang mendapat terapi obat AA 6,4% diantaranya tidak ada keluhan dan lainnya mengalami keluhan, sedangkan yang mendapat terapi dengan obat SP semuanya (100%) menyampaikan keluhan, yang menunjukkan bahwa ada perbedaan antara obat AA dan obat SP dalam hal keluhan setelah minum obat antimalaria, yang ditandai dengan nilai signifikansi 0,030 dengan nilai OR = 2,055, dan CI 95% (1,743 – 2,422), artinya subyek yang mendapat terapi obat SP mempunyai resiko lebih dari 2 kali lipat untuk mendapat keluhan dibanding dengan obat AA. Keluhan menandakan kemungkinan adanya efek

samping kedua obat antimalaria tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan keluhan yang ditimbulkan dari kedua obat tersebut ada yang sama yaitu sakit kepala, pusing dan nyeri otot, sedangkan yang berbeda dari kedua obat tersebut adalah pada subyek yang mendapat terapi obat AA efek samping yang khas adalah mual dan muntah, dan pada balita tidak bisa buang air besar. Efek samping yang khas pada subyek yang mendapat terapi dengan obat SP adalah gatal. Keluhan tersebut tidak menetap, hanya selama masa pengobatan saja. Keluhan yang dialami subyek baik yang ditimbulkan oleh obat AA maupun SP hampir sama dengan penelitian sebelumnya seperti penelitian Sutanto<sup>(8)</sup>, kecuali sembelit atau (TBAB) yang mungkin baru ditemukan pada penelitian ini. Belum ada informasi tentang efek samping TBAB baik secara teoritis maupun dari jurnal atau pengalaman penelitian terdahulu. Dari hasil analisis lama hari sakit subyek malaria falsiparum sebelum berobat ke Puskesmas sekitar 3-4 hari. Lama hari sakit setelah berobat ke Puskesmas, untuk yang mendapat terapi dengan obat AA 2,45 hari, dan yang mendapat terapi dengan SP 7,31 hari. Ada perbedaan yang bermakna rata-rata lama hari sakit setelah berobat ke Puskesmas antara subyek yang mendapat terapi AA dengan yang mendapat terapi SP. Rata-rata subyek malaria falsiparum yang mendapat terapi dengan obat AA pada hari ke-4 sudah bisa melakukan aktifitasnya kembali, sedangkan subyek yang mendapat terapi dengan SP rata-rata baru bisa melakukan aktifitasnya kembali pada hari ke 9.

Kehilangan waktu bagi subyek penderita malaria falsiparum, berdampak pada berkurangnya produktifitas dalam jangka pendek karena sakit. Dampak penyakit malaria terhadap produktifitas jangka panjang (*long term production consumption effect*) akan menimbulkan kerugian, antara lain perkembangan kecerdasan, kemampuan inovatif penduduk dan dampak demografis terhadap konsumsi serta asupan tenaga kerja. Malaria memperburuk ekonomi rumah tangga akibat tidak bisa bekerja karena sakit, sehingga akan menyebabkan kemiskinan dan pada gilirannya akan berakibat pada ketidakmampuan membiayai pendidikan, kesehatan dan gizi

**Tabel 4. Distribusi subyek malaria falsiparum yang diterapi dengan obat antimalaria kombinasi menurut ada/tidak ada keluhan setelah minum obat di puskesmas Waingapu tahun 2005<sup>(21)</sup>.**

Keluhan	Artesunat Amodiaquin		Sulfadoksin Pirimethamin		Total		P Value	OR (CI- 95 %)
	N	%	N	%	N	%		
Tidak ada keluhan	5	100	-	-	5	100	0,030	2,055 (1,743 -2,422)
Ada keluhan	73	48,7	77	51,3	150	100		

anak, yang pada akhirnya akan menurunkan mutu sumber daya manusia<sup>(23)</sup>.

**Hasil analisis farmakoekonomi.** Hasil wawancara subyek malaria falsiparum menurut pekerjaan menunjukkan bahwa penghasilan rata-rata subyek tidak lebih besar dari UMR (Upah Minimum Regional), yaitu untuk Sumba Timur tahun 2005, Rp. 450.000,- yang mempunyai umur produktif sebesar 45,23%, yang berarti hampir separuh dari jumlah subyek mempunyai umur produktif.

Hasil analisis menunjukkan bahwa biaya yang paling besar dikeluarkan oleh Puskesmas dalam pelayanan kesehatan adalah biaya obat, yaitu dalam pelayanan di Rumah Sakit atau Puskesmas sekitar 40% dananya adalah untuk pembiayaan obat. Seperti yang kita lihat sehari-hari semakin hari/harga obat semakin mahal, termasuk obat yang penggunaan bersifat *public good*. Rata-rata biaya obat antimalaria yang digunakan dalam penelitian ini adalah untuk AA = Rp. 18.183,-, dan rata-rata biaya untuk obat SP adalah Rp. 8259,-. Untuk pengobatan malaria, obat AA tergolong mahal, bila dibandingkan obat SP apalagi jika dibandingkan dengan klorokuin yang hanya Rp. 2100,- per *adult treatment*. Tabel 5 menunjukkan perbandingan harga obat anti malaria

**Tabel 5. Harga (\$) obat antimalaria kombinasi pada tahun 2003 di berbagai negara<sup>(6)</sup>.**

Negara	AA	SP
Afrika	1,5	0,15
Cambodia	1,7	0,23
Myanmar	1,5	0,2
Thailand	1,7	0,28
Vietnam	1,7	0,25
India	1,5	-
Indonesia	3	1,2
China	2	-

**Tabel 6. Total biaya dan *unit cost* dalam terapi malaria falsiparum dengan menggunakan obat antimalaria kombinasi AA dan SP periode Februari 2005 – Juli 2005 (*follow-up* sampai hari ke-28) di Puskesmas Waingapu<sup>(21)</sup>.**

Uraian	AA			SP		
	Biaya (Rp.)	S	TS	Biaya (Rp.)	S	TS
Biaya langsung Puskesmas	2.382.600			1.832.125		
Biaya tidak langsung Puskesmas	4.417			4.417		
Biaya langsung subyek	554.150			697.175		
Biaya tidak langsung subyek	5.730.000			11.204.000		
Hasil atau efektifitas obat sampai H28 ( <i>effectiveness</i> ) (a)		63 (a)	15		71 (a)	6
Total biaya terapi malaria (b)	8.671.167			13.737.717		
<i>Unit Cost</i> ( b / a)	137.637			193.488		

Keterangan: S = Sembuh, TS = Tidak Sembuh.

kombinasi AA dan SP di berbagai negara termasuk Indonesia.

Hasil analisis efektifitas biaya dengan *follow up* sampai hari ke-28, diperoleh total biaya terapi malaria falsiparum dengan obat AA lebih rendah dibanding obat SP, dan *unit cost* obat AA lebih rendah dari *unit cost* obat SP (Tabel 6). Ini karena perhitungannya mencakup biaya yang dikeluarkan oleh pihak Puskesmas (langsung dan tidak langsung) dan biaya yang dikeluarkan oleh pihak pasien (biaya langsung dan tidak langsung). Dengan demikian rasio efektifitas obat AA lebih rendah dibandingkan obat SP.

**Analisis sensitivitas.** Simulasi perbandingan biaya pengobatan malaria falsiparum, seandainya subyek malaria falsiparum yang diobati dengan SP, diberikan pengobatan dengan AA. Tabel 7 menunjukkan hasil analisis sensitivitas, jika *total cost* yang dipergunakan untuk SP yaitu Rp. 13.737.717,-, dimanfaatkan untuk pengobatan malaria falsiparum dengan obat AA, maka jumlah penderita malaria falsiparum yang dapat disembuhkan akan lebih banyak yaitu 100 orang. Pengobatan malaria falsiparum dengan obat AA dalam kasus penelitian ini, dapat menghemat biaya sebesar Rp. 5.611.152,-.

Pada Tabel 8 terlihat *unit cost* AA lebih tinggi dibandingkan *unit cost* SP bila perhitungan biaya yang dilakukan hanya mencakup biaya langsung dan tidak langsung yang dikeluarkan Puskesmas. Namun bila perhitungan biaya yang dilakukan mencakup biaya langsung dan tidak langsung yang dikeluarkan oleh puskesmas maupun subyek/pasien, maka *unit cost* AA lebih rendah dibandingkan *unit cost* SP, total biaya terapi malaria falsiparum lebih rendah dengan menggunakan obat AA dibandingkan obat SP, dan rasio efektifitas biaya obat AA lebih rendah dibandingkan obat SP. Rendahnya rasio efektifitas biaya obat AA menurut hasil penelitian

Tabel 7. Pengobatan dengan obat AA akan terjadi penghematan biaya.

O A K	Total Cost	Jumlah Yang Diobati		Manfaat	
		Unit Cost AA Rp. 137.637,-	Unit Cost SP Rp. 193.488,-	Selisih yg dapat sembuh	Cost Saving (Rp.)
AA	8.671.167	63	45	-	-
SP	13.737.717	100	71	29	5.611.152

Tabel 8. Hasil simulasi perhitungan unit cost dan total cost dalam terapi malaria falsiparum (kasus di puskesmas Sumba Timur dengan follow up sampai hari ke 14) tahun 2005 (Rp.)<sup>(6)</sup>.

Uraian	Harga Obat ACT (AA) Indonesia				Harga Obat ACT (AM) KTV			
	Sumber Pengeluaran Biaya Puskesmas		Sumber Pengeluaran Biaya Puskesmas plus Subyek		Sumber Pengeluaran Biaya Puskesmas		Sumber Pengeluaran Biaya Puskesmas plus Subyek	
	ACT(AA)	SP	ACT (AA)	SP	ACT (AM)	SP	ACT (AM)	SP
Total Cost	2.235.224	1.712.029	9.481.374	17.077.127	1.045.851	510.141	8.292.010	15.875.239
Unit Cost	28.657	22.234	121.556	221.780	13.408	6.625	106.308	206.172

Keterangan: ACT = Artemisinin Combination Therapy, AM = Anti Malaria Turunan Artemisin, KTV = Kamboja, Thailand, Vietnam

Tabel 9. Ringkasan hasil pembahasan.

Uraian	AA	SP
Waktu hilangnya demam	Lebih cepat	Lebih lama
Waktu hilangnya parasit	Lebih cepat	Lebih lama
Gametosit	Mereduksi	Meningkat
Efek samping	Sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, sembelit hanya pada anak	Mual, muntah, sakit kepala, nyeri otot, sakit perut dan gatal, kulit bintik-bintik merah
Kesembuhan	Lebih cepat	Lebih lama
Unit cost	Lebih rendah	Lebih Tinggi
Rasio efektifitas biaya	Lebih rendah	Lebih tinggi
Efektifitas	Lebih tinggi	Lebih rendah
Efisiensi	Lebih tinggi	Lebih rendah

ini sangat dipengaruhi oleh lamanya hari rawat dan biaya tidak langsung yang dikeluarkan oleh subyek/pasien. Ada perbedaan unit cost dari segi biaya yang dikeluarkan oleh provider dan provider plus subyek, antara Indonesia dan tiga negara tetangga (Kamboja, Thailand dan Vietnam), yaitu Indonesia lebih mahal dibandingkan tiga negara tersebut<sup>(24)</sup>.

## SIMPULAN

Obat anti malaria kombinasi artesunat amodiakuin lebih cepat memberikan kesembuhan dibandingkan dengan obat anti malaria kombinasi sulfadoksin pirimethamin ditinjau dari waktu hilangnya parasit dan waktu hilangnya demam. Obat anti malaria kombinasi artesunat amodiakuin dapat mereduksi gametosit, artinya tidak mempunyai potensi untuk menularkan, sedangkan sulfadoksin pirimethamin tidak mereduksi gametosit.

Unit cost dan rasio efektifitas biaya obat anti malaria kombinasi artesunat amodiakuin lebih rendah

dibandingkan obat anti malaria kombinasi sulfadoksin pirimethamin. Obat anti malaria kombinasi artesunat amodiakuin lebih efektif dan efisien dibandingkan obat anti malaria kombinasi sulfadoksin pirimethamin. Obat anti malaria kombinasi artesunat amodiakuin dapat menjadi salah satu obat alternatif dalam pengobatan malaria falsiparum.

## DAFTAR PUSTAKA

- Budiharja. Pengendalian faktor resiko malaria melalui pemberdayaan masyarakat di Jawa Tengah. Prosiding Symposium Malaria Control in Indonesia. Surabaya November, 2004:101-8.
- Kosen S. Hambatan/kendala malaria di Indonesia, malaria dan kemiskinan di Indonesia, tinjauan situasi tahun 1997 – 2001. Jurnal Data dan Informasi Kesehatan, Pusat Data dan Informasi, Departemen Kesehatan. 2003. 55– 6.
- Sutanto I. Berbagai tantangan diagnosis dan pengobatan malaria pada permulaan abad XXI. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap Dalam Ilmu

- Parasitologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2005. 6-13.
4. Depkes RI. Malaria dan kemiskinan di Indonesia, tinjauan situasi 1997-2001. Jakarta: Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan; 2003. 1-20.
  5. Estiana L. Resistensi fansidar dan klorokuin, kajian uji sensitifitas serta faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya resistensi di kecamatan Pituruh kabupaten Purworejo [tesis]. Yogyakarta: IKM FETP UGM; 2000.
  6. Kindermans JM, *et al.* Changing national malaria treatment protocol In Africa: What is the cost and who will pay? Campaign access to essential medicines, case studies: Burundi, Kenya, Rwanda, Tanzania and Uganda, Africa. 2002:2-15.
  7. WHO. The use of antimalarial drugs, report of a WHO informal consultation. WHO. 2001. 43-54, 69-74, 76-84.
  8. Sutanto I. Penggunaan artesunate amodiaquine sebagai obat antimalaria pilihan di Indonesia. Prosiding Symposium of Malaria Control in Indonesia. Surabaya November, 2004:185-8.
  9. Tjitra E. Pengobatan malaria dengan kombinasi artemisinin. Prosiding Symposium of Malaria Control in Indonesia. Surabaya November, 2004:63-71.
  10. Laihah FJ. Penilaian dan monitoring efikasi dalam pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi menurut WHO 2003. Presentasi Workshop Malaria, Jakarta, 2004.
  11. WHO. Antimalarial drug combination therapy, report of a WHO technical informal consultation. WHO. 2001. 35:5-24.
  12. Gani A. Kerugian ekonomi akibat malaria di beberapa kabupaten. Jurnal Data dan Informasi Kesehatan. 2003. 38-41.
  13. Gani A. Economic impact of infectious diseases, regional action conference for surveillance and response to infectious diseases outbreaks in South East Asia. Denpasar: WHO/Namru//MOH-Indonesia; 2000.
  14. WHO. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO. 2003. 50:9-65.
  15. WHO. Access to antimalarial medicines, improving the affordability and financing of artemisinin-based combination therapies. Geneva: Malaria Control Department & Essential Drugs and Medicines Policy Department; 2003. 6-14, 24-30.
  16. Ajuk, *et al.* Artesunate dan amodiaquine combination improved treatment efficacy for uncomplicated falciparum malaria compared to amodiaquine alone. Lancet. 2003. 359:1365-72.
  17. Stephen B, Hulley, *et al.* Designing clinical research. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 157-73.
  18. Sastroasmoro S dan Ismail S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2002. 145-65.
  19. Coleman PG, Morel C, Shillcutt S, Goodman C, Mills AJ. A threshold analysis of the cost effectiveness of artemisinin-based combination therapies in sub-Saharan Africa. American Journal Tropical Medicine and Hygiene. 2004. 71(2): 196-204.
  20. Bland M. An introduction to medical statistics. 2<sup>nd</sup> Ed. London: St George's Hospital Medical School; 1996. 7-9.
  21. Dinas Kesehatan Kabupaten Sumba Timur. Laporan pelaksanaan kegiatan pemberantasan penyakit malaria. Waingapu: Dinas Kesehatan Kabupaten Sumba Timur; 2004.
  22. Bousema JT, *et al.* Moderate effect of artemisinin-based combination therapy on transmission of *Plasmodium falciparum*. J. Infect. Dis. 2006. 193(8):1151-9.
  23. Brasseur P, *et al.* Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. Transaction of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1999. 93(6):645-50.
  24. Hartzema AG. Basic principles in pharmacoeconomics. Presented at Pharmacoeconomics Workshop of the Indonesian Pharmacist Association, 2001:80-111.