

KELUHAN DAN KEPATUHAN PENDERITA MALARIA TERHADAP PENGOBATAN MALARIA ARTESUNAT-AMODIAKUIN DI KALIMANTAN DAN SULAWESI

Mariana Raini,* Retno Gitawati,** Ani Isnawati,* Emiliana Tjitra**

COMPLIANCE AND COMPLAINTS OF MALARIA PATIENTS TOWARDS TREATMENT OF MALARIA-AMODIAKUIN ARTESUNATE IN KALIMANTAN AND SULAWESI

Abstract

Drug resistance is one of the global problems, particularly in communicable diseases control including Indonesian malaria elimination program. Since 2004, Artesunate-Amodiaquine (AS+AQ), an Artemisinin based Combination Therapy (ACT), has been used in Indonesia as recommended by the WHO for treatment of acute uncomplicated malaria, replacing of chloroquine resistant antimalarial. Since then, implementation of AS+AQ has never been evaluated. It was reported that AS+AQ coverage was 33,7% because the patients did not comply due to adverse events, and the combination therapy was not a single formulation (fixed-dose). Therefore, there is a need to assess and evaluate the compliance of AS+AQ on subjects malaria treated with AS+AQ at Health Center (Puskesmas) sentinel sites in Kalimantan and Sulawesi. This was a cross-sectional and non intervention observational study. There were 99 malaria subjects participated in this study. All subjects were treated with 3 days regimen AS+AQ as the national malaria treatment guideline, and they were followed-up on days 3, 7 and 28. Indepth interview was done in several subjects as informants and staff of puskesmas for knowledge, attitude, practice (KAP) of AS+AQ used. Of the 99 malaria subjects evaluated, there were 34 *P. falciparum*, 36 *P. vivax*, and 29 mixed infection malaria subjects. Almost all the study subjects (92,9%) completed the therapy. There were 2 subjects withdrawn due to serious adverse event (SAE), 4 subjects were withdrawn because of having severe intolerable adverse events and 1 subject because of lost to follow up. About 84% subjects experienced clinical complaints after AS+AQ administered. Most of the complaints were mild to moderate and tolerable. Overall, the compliance of the 3-day AS+AQ regimen was moderately satisfied.

Keywords: malaria, ACT, artesunat-amodiakuin

Abstrak

Resistensi obat merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia, khususnya dalam pengendalian penyakit menular termasuk program pemberantasan malaria di Indonesia. Sejak tahun 2004, Program Pemberantasan Malaria menggunakan Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) yaitu kombinasi Artesunat dan Amodiakuin (AS+AQ) untuk pengobatan malaria *falciparum* dan *vivax* tanpa komplikasi sebagai pengganti obat malaria klorokuin yang telah resisten. Sejak itu implementasi AS+AQ belum pernah dievaluasi. Telah dilaporkan bahwa cakupan AS+AQ adalah 33,7% kemungkinan karena ketidakpatuhan pasien akibat keluhan yang ditimbulkan dan formula obat yang tidak tunggal (fixed dose). Penelitian ini bertujuan untuk menilai dan mengevaluasi keluhan dan kepatuhan subyek yang mendapatkan pengobatan AS+AQ pada penderita malaria *falciparum*, *vivax* dan campuran *falciparum-vivax* di puskesmas sentinel di Kalimantan dan Sulawesi. Desain penelitian adalah potong lintang

melibatkan 99 subyek malaria dewasa (usia ≥ 15 tahun) yang diobati dengan AS+AQ (Artesunat-Amodiaquin) selama 3 hari sesuai dengan pedoman. Upaya tindak lanjut (follow up) kepada subyek dilakukan pada hari ke 3 (H3), hari ke 7 (H7) dan hari ke 28 (H28) setelah minum AS+AQ. Di samping itu, dilakukan wawancara mendalam (kualitatif) pada sejumlah subyek dan tenaga kesehatan untuk menilai Pengetahuan Sikap dan Perilaku (PSP) terhadap kepatuhan pengobatan AS+AQ.

Hasil penelitian : Sebagian besar subyek (92,9 %) menyelesaikan terapi dan 7,1% drop out dari penelitian; dua subyek diantaranya mengalami Serious Adverse Events (SAE), empat subyek mengalami keluhan yang tidak dapat ditolerir dan dua subyek tidak datang pada kunjungan ulang yang telah ditetapkan jadwalnya. Meskipun 84,1% mengalami keluhan setelah minum AS+AQ, namun keluhan bersifat ringan-sedang, masih dapat ditolerir dan jauh berkurang setelah 1 minggu pengobatan. Kesimpulan : pengobatan AS+AQ selama 3 hari relatif masih dapat ditoleransi dan kepatuhan subyek minum obat masih cukup baik.

Kata kunci: malaria, ACT, artesunat-amodiakuin

Submit: 5 Juli 2011, Review 1: 6 Juli 2011, Review 2: 6 Juli 2011, Eligible article: 16 September 2011

Pendahuluan

Malaria merupakan masalah kesehatan dunia termasuk Indonesia karena mengakibatkan dampak yang luas dan berpeluang menjadi penyakit *emerging* dan *re-emerging*. Oleh karena itu malaria merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi sasaran prioritas komitmen global dalam *Millenium Development Goals* (MDGs) untuk ditanggulangi. *World Health Assembly* (WHA) pada tahun 2005 menargetkan penurunan angka kesakitan dan kematian malaria sebanyak lebih dari 50 persen pada tahun 2010 dan lebih dari 75 persen pada tahun 2015 dari angka tahun 2000.¹

Sejak tahun 2004, Indonesia menggunakan ACT sesuai dengan rekomendasi WHO. Kelebihan derivatif artemisinin ini adalah dapat mencegah kekambuhan malaria. ACT yang digunakan oleh program malaria nasional adalah kombinasi artesunat-amodiakuin dan untuk sebagian wilayah, dihidroartemisinin-piperakuin.²

Kombinasi Artesunat-amodiakuin (AS+AQ) merupakan obat pilihan utama untuk pengobatan malaria di Indonesia. AS+AQ diperkenalkan sebagai pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi.^{2,3} Beberapa penelitian mengungkapkan efikasi AS+AQ cukup baik untuk malaria

falsiparum tanpa komplikasi dengan kejadian sampingan yang dapat ditoleransi.⁴⁻⁷ Sebaliknya, beberapa studi lainnya melaporkan efikasi AS+AQ untuk infeksi malaria *P.falciparum* bervariasi, sekitar 78-96% dan efikasinya untuk malaria *P. vivax* 67% dan 96,5% di Papua.⁸⁻¹⁰

Dalam perkembangannya pada tahun 2006, AS+AQ telah ditetapkan sebagai pilihan pertama pada *P. vivax* terutama pada daerah yang sudah terbukti resisten terhadap klorokuin.³

Berdasarkan laporan Riskesdas 2010, cakupan pengobatan malaria efektif dengan ACT di Indonesia 33,7% dan laporan program malaria mengungkapkan penggunaan AS+AQ masih rendah (< 30%). Rendahnya cakupan AS+AQ kemungkinan dapat disebabkan oleh banyak hal. Salah satu diantaranya adalah disebabkan oleh ketidakpatuhan penggunaan obat yang antara lain akibat adanya efek samping obat yang tidak dapat ditoleransi. Selain itu, kepatuhan minum obat dapat menurun karena jumlah obat yang harus diminum sekaligus cukup banyak, disebabkan AS+AQ yang tersedia di Indonesia, belum dalam bentuk *fixed dose combination* melainkan masih bentuk sediaan kombinasi tablet yang terpisah (kombipak).²

* Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbangkes

**Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes

Meskipun AS+AQ telah digunakan program sejak tahun 2004, namun AS+AQ belum pernah dievaluasi keluhan dan toleransinya di masyarakat. Penelitian ini bertujuan mengungkap-kan bagaimana keluhan, toleransi dan kepatuhan terhadap pengobatan artesunat-amodiakuin pada penderita malaria tanpa komplikasi.

Metode

Desain penelitian adalah potong lintang, mengevaluasi keluhan, toleransi, dan kepatuhan subyek malaria yang diobati dengan AS+AQ (kombinasi Artesunat - Amodiakuin). Pengumpulan data dilakukan selama 6 bulan (Juli s.d. Desember 2010), dilaksanakan di 8 Puskesmas sebagai sentinel di Kalimantan (Barat dan Tengah) dan Sulawesi (Utara dan Tengah). Penelitian melibatkan subyek dewasa penderita malaria falsiparum, vivaks dan infeksi campuran falsiparum-vivaks yang memenuhi kriteria inklusi, dan setuju berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan setelah sebelumnya mendapatkan penjelasan (*informed consent*).

Obat malaria yang digunakan adalah kombipak artesunat (50mg/tablet) dan amodiakuin (200mg/tablet) yang diberikan dengan dosis tunggal selama 3 hari (hari ke-0, hari ke-1 dan hari ke-2), masing-masing artesunat 4mg/ kgbb/hari dan amodiakuin 10mg/kgbb/hari. *Follow-up* terhadap subyek dilakukan selama 3 kali, dengan meminta subyek berkunjung kembali ke Puskesmas pada H3, H7 dan H28, untuk mencatat semua keluhan yang dialami subyek setelah minum obat. Semua data direkam oleh petugas Puskesmas dalam formulir pencatatan kasus. Di samping itu, setiap hari sejak minum obat, jika ada keluhan, subyek diminta menandai formulir follow up yang dibawa pulang ke rumah, sesuai dengan keluhan yang dirasakan. Apabila subyek buta huruf, maka anggota keluarga lain dapat membantu. Petugas Puskesmas akan memverifikasi formulir tersebut ketika subyek berkunjung ke Puskesmas. Wawancara mendalam tentang Pengetahuan Sikap Perilaku (PSP) selama

menjalani pengobatan dilakukan terhadap subyek yang terpilih (10%) dan petugas kesehatan untuk mendapatkan data perilaku penggunaan obat AAQ, penentuan jumlah sampel menurut metoda bola salju (sampai tidak didapatkan informasi baru). Hasil analisis disajikan secara deskriptif.

Hasil

Karakteristik subyek malaria dapat dilihat pada Tabel 1. Rentang usia subyek antara 15 tahun hingga 79 tahun. Proporsi subyek terinfeksi *Plasmodium falciparum* (34,3%) hampir berimbang dengan subyek terinfeksi *Plasmodium vivax* (36,4%); sejumlah 29,3% subyek menderita infeksi campuran *falciparum-vivax*. Sebagian besar subyek (92,9%) menyelesaikan pengobatan, 7 subyek (7,1%) *drop out* (DO). Subyek *drop out* terdiri dari 2 subyek menderita *P. falciparum* (2%), 4 subyek *P. vivax* (4%) dan 1 subyek terinfeksi campuran *falciparum-vivax* (1%). Sebagian besar subyek (84,1%) mengalami keluhan. Rata-rata subyek setelah minum obat pada H0 – H2 mengalami sedikitnya 1- 5 jenis keluhan (53,3%), namun terdapat juga 8,7% subyek yang tidak mempunyai keluhan.

Berdasarkan jenis keluhan yang dialami subyek setelah minum obat malaria AS+AQ terlihat mual dan sakit kepala merupakan keluhan yang paling banyak dialami subyek ($\geq 50\%$) baik pada hari pertama pemberian AS+AQ (H0), hari kedua (H1) $\geq 35\%$ maupun hari ketiga (H3) $\geq 30\%$. Selanjutnya lemas dan pusing dialami juga oleh $>30\%$ subyek. Proporsi subyek dengan keluhan yang dialami pada H0 – H2 dapat dilihat pada Gambar 1.

Beberapa keluhan yang banyak dialami subyek selama 3 hari pengobatan dengan AS+AQ menyerupai gejala klinis malaria seperti mual, sakit kepala, lemas, pusing. Jenis keluhan subyek malaria pada H0 bervariasi, dengan proporsi antara 19,6 – 55,4%. Proporsi keluhan subyek cenderung berkurang pada H1, kecuali muntah 27,2% pada H0 sedikit meningkat menjadi 28,3% (H1) dan menurun pada H2 (27,2%). Begitu juga dengan nyeri perut H0 (19,6%) meningkat pada H1 (22,8%) dan menurun pada H2. (20,7%) (Gambar 1). Keluhan lainnya merupakan penggabungan keluhan halusinasi, kedutan, kulit kemerahan, gatal, vesikel, urin berwarna gelap, dan lain-lain. Keluhan tersebut masih mungkin

merupakan gejala malaria, atau akibat minum AS+AQ, namun semuanya cenderung menurun pada H1 dan H2.

Keluhan subyek sejak awal pengobatan H0 hingga H28 setelah pengobatan dapat dilihat pada Gambar 2.

Keluhan yang dialami subyek setelah pengobatan paling banyak terjadi pada H0 – H2, sekitar 28,3 – 60,9% . Pada H3 – H6 pengobatan, proporsi keluhan yang dialami subyek menurun hingga 12 – 34,8% dan makin menurun pada H7 – H28 setelah pengobatan. Pada H0 – H2

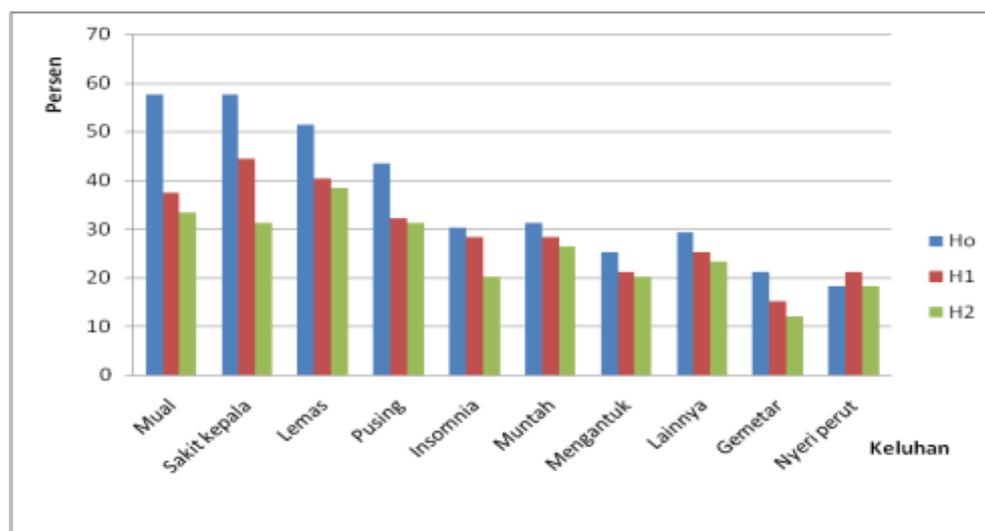
pengobatan, mual, sakit kepala, lemas dan pusing dialami > 50% subyek. Selanjutnya keluhan muntah, sulit tidur, nyeri perut dialami oleh >30% subyek. Keluhan ini menyerupai gejala penyakit malaria yang makin menghilang setelah pengobatan.

Secara terinci, jenis keluhan yang terjadi terlihat lebih banyak pada subyek penderita malaria *vivax* terutama mual (72,2%), sakit kepala (72,2%), lemas (63,9%) dan campuran *P. falciparum-vivax* dibandingkan subyek penderita malaria *falciparum* (Gambar 3).

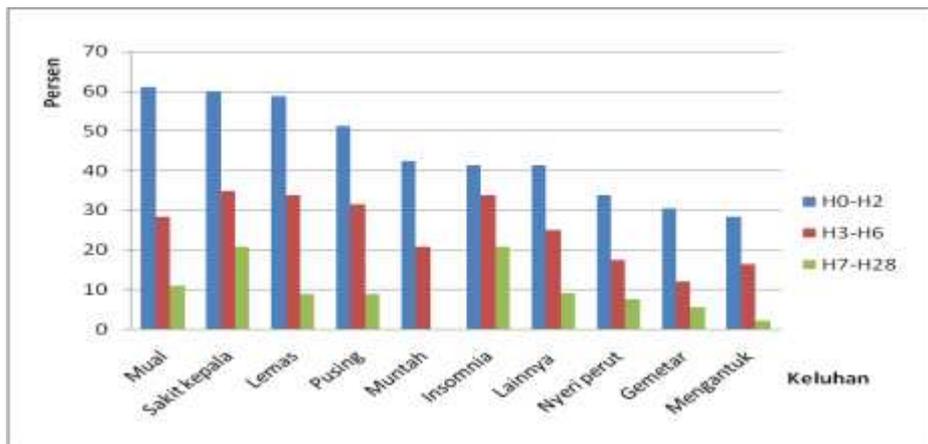
Tabel 1. Karakteristik Subyek yang Terinfeksi *P. falciparum*, *P. vivax* dan Mixed (*P. falciparum* + *P. vivax*)

	<i>P. falciparum</i> (n=34)	<i>P. vivax</i> (n=36)	Mixed (n=29)	Total (N=99)
Gender: L:P (%)	33,3 : 35,7	40,4 : 31,0	26,3 : 33,3	57,1 : 42,9
15 – 50 tahun (%)	35,7	35,7	28,6	100
>50 tahun (%)	26,7	40,0	33,3	100
Selesai terapi (%)	94,1	88,9	96,6	92,9
Drop out (%)	2	4	1	7,1
Mengalami keluhan* (%)	84,4	100	89,3	84,1
Jumlah keluhan (%)				
0	14,7	0,0	3,4	8,7
1 – 5	44,1	63,9	51,7	53,3
6 – 9	41,2	33,3	41,4	35,9
10 – 13	0	2,8	3,4	2,2

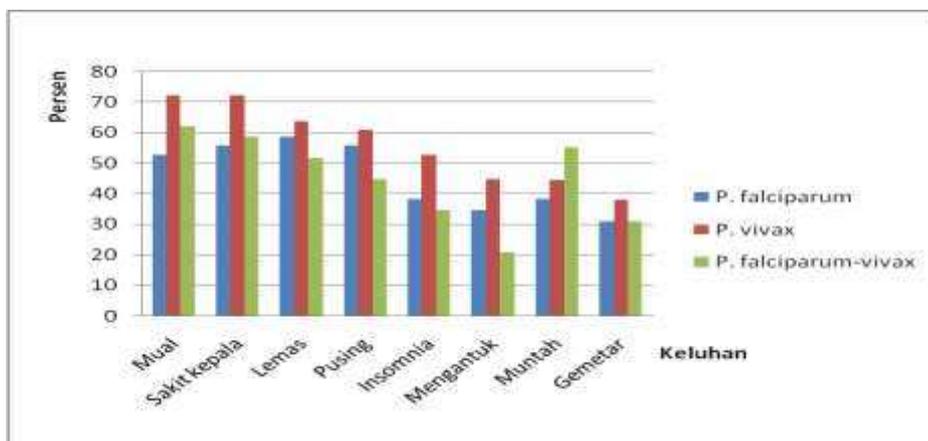
* Keluhan yang terjadi pada H0 – H2, sedikitnya 1 jenis keluhan, setelah minum AS+AQ



Gambar 1. Proporsi keluhan subyek yang terinfeksi *P.falciparum*, *P.vivax* dan campuran *P.falciparum* - *P.vivax* pada H0, H1 dan H2



Gambar 2. Proporsi Keluhan Subyek Pada Pengobatan dengan Artesunat-Amodiaquin H0 – H2, H3 - H6, H7 – H28



Gambar 3 : Hubungan Antara Keluhan Terbanyak dengan Jenis Malaria

Tabel 2 : Tindakan yang Dilakukan Subyek Untuk Mengatasi Keluhan Setelah pada H3-H6

Keluhan pada (N) subyek	Tidak minum obat		Minum obat	
	n	%	n	%
Lemas (N=30)	26	86,7	4	13,3
Insomnia (N=30)	25	83,3	5	16,7
Pusing (N=28)	24	85,7	4	14,3
Mual (N=26)	24	92,3	2	7,7
Sakit kepala (N=29)	22	71	9	29
Muntah (N=19)	16	84,2	3	15,8
Nyeri perut (N=20)	15	75	5	25
Mengantuk (N=15)	15	100	0	0
Gemetar (N=10)	10	100	0	0

Sebagian besar subyek yang mengalami keluhan setelah hari ke 3 hingga hari ke 6 seperti mengantuk (100%), gemetar (100%), mual (92,3%), lemas (86,7%), tidak melakukan pengobatan simtomatik untuk mengatasi keluhan dan mendiamkan saja keluhan tersebut (Tabel 2).

Hasil wawancara mendalam dengan subyek, diperoleh informasi bahwa keluhan yang dialami subyek masih dapat ditolerir, dan dikategorikan sebagai keluhan ringan sampai sedang. Subyek juga menyatakan bahwa obat yang diberikan cukup manjur dan mematuhi aturan minum obat serta anjuran petugas untuk menghabiskan obat malaria yang diberikan. Subyek merasa bahwa keluhan-keluhan tersebut tidak menjadi beban, sehingga subyek mendiamkan saja keluhan itu hingga hilang sendiri atau diatasi dengan pemberian obat-obat simtomatik dari puskesmas.

Diskusi

Obat malaria AS+AQ, merupakan (ACT) yang direkomendasikan oleh program untuk infeksi malaria falsiparum dan vivaks tanpa komplikasi, baik untuk penderita dewasa maupun anak. Meskipun ACT telah diprogramkan sejak tahun 2004 di Indonesia, data Riskesdas menunjukkan cakupan ACT masih rendah yaitu 33,7%.¹ Hal ini terbukti bahwa pada penelitian ini AS+AQ belum digunakan program sebagai pengobatan antimalaria di Kalimantan dan Sulawesi.¹¹ Masih belum digunakannya AS+AQ secara rutin di kedua lokasi penelitian ini disebabkan oleh berbagai hal, antara lain ketersediaan obat tersebut yang belum mapan (*sustainable*), tidak *fixed dose*, pasien enggan minum tablet AS+AQ yang cukup banyak. Disamping itu dari hasil wawancara mendalam dengan tenaga kesehatan pada penelitian ini, diperoleh informasi keengganan penggunaan AS+AQ untuk kasus malaria karena petugas meragukan keamanan obat tersebut.¹²

Tujuh subyek (7,1%) *drop out* (DO). Alasan DO pada 4 subyek yang tercatat adalah karena mengalami keluhan berat dan tidak dapat ditolerir berupa muntah lebih dari 6 kali, sakit kepala, pusing, lemas sehingga subyek menghentikan pengobatan AS+AQ sebelum waktunya dan petugas menggantikan dengan anti malaria lain (kina). Salah seorang diantaranya adalah laki-laki dengan usia 53 tahun mengeluh

karena alergi (kulit kemerahan dan gatal), menghentikan pengobatan pada H2 dan menyisakan obat amodiakuin. Semua subyek DO tersebut menderita malaria *Plasmodium vivax*. Hal ini mendukung bahwa morbiditas *P vivax* lebih berat dari *P.falciparum*.¹² Dua subyek DO lainnya, menderita malaria *falciparum*, mengalami *serious adverse events* (SAE) berupa muntah-muntah lebih dari 5 kali, gemetar, sakit kepala dan nyeri ulu hati. Salah seorang diantaranya ibu hamil trimester kedua, berusia 16 tahun. Subyek DO lainnya adalah pria berusia 45 tahun mengalami ikterus, urin berwarna gelap, lemas dan sakit kepala. Keduanya dirujuk ke rumah sakit. Satu subyek DO lainnya karena tidak kembali untuk kunjungan ulang dan tidak berhasil ditemukan pada saat kunjungan ke rumah (*lost to follow up*).

Keluhan dialami oleh sebagian besar subyek (84,1%), namun menurut subyek keluhan ini masih dapat ditolerir. Keluhan ini diduga terkait dengan penyakit malaria karena mirip dengan gejala klinis malaria. Proporsi subyek dengan semua keluhan ini berkurang pada hari ke-2 (H1) dan ke-3 (H2) pengobatan, dan seterusnya secara bertahap menurun secara nyata dengan berjalannya waktu pengobatan dan lama pengamatan penelitian (H0 – H28). Kecenderungan makin menurunnya keluhan subyek pada hari kedua, ketiga dan seterusnya menunjukkan obat malaria AS+AQ masih cukup baik dalam mengurangi gejala malaria. Beberapa penelitian yang dilakukan di Afrika mengungkapkan hal yang serupa.⁴

Pada umumnya, subyek datang ke Puskesmas pada H0 dengan keluhan lainnya selain gejala klinis malaria, sehingga dokter memberikan juga obat simtomatik untuk mengatasi keluhan tersebut. Setelah hari ke 3, untuk mengatasi keluhan yang masih ada, sebagian besar subyek mendiamkan saja atau tidak minum obat simtomatik. Hal ini mungkin dikarenakan keluhan tersebut dapat ditolerir, makin menurun, dan subyek mulai sembuh.

Keluhan yang dialami subyek setelah minum AS+AQ sebagian besar mirip gejala klinis malaria dan tidak dapat dipastikan apakah merupakan kejadian sampingan obat. Hal ini disebabkan antara lain karena keterbatasan penelitian ini yaitu tidak merekam gejala klinis awal sebelum minum obat. Di samping itu, pada penelitian ini juga tidak dilakukan observasi aspek

keamanan yang didasarkan atas hasil pemeriksaan laboratorium.

Kesimpulan

Keluhan subyek cukup tinggi namun relatif masih dapat ditolerir. Keluhan subyek masih tergolong ringan sampai sedang, tidak mengganggu karena subyek masih dapat menjalankan aktivitas sehari-hari.

Kepatuhan subyek minum obat AS+AQ baik, ditunjukkan dengan sebagian besar subyek (92,9%) menyelesaikan pengobatannya. Terdapat 7 subyek yang *drop out* terdiri dari 4 subyek malaria *vivax* mengalami keluhan berat, 2 subyek malaria *falciparum* mengalami SAE, dan 1 subyek malaria campuran *falciparum* + *vivax*, *lost to follow up*. Obat AS+AQ yang diberikan selama 3 hari mampu mengurangi keluhan malaria.

Ucapan terima kasih

Dengan terlaksananya penelitian dan sampai terwujudnya pembuatan makalah ini, maka kami ucapkan terimakasih atas bantuannya baik secara langsung maupun tidak langsung kepada : *Global Fund* yang telah menyediakan dana, Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes, Kepala Dinas Provinsi Kalimantan Barat, Kalimantan Tengah, Sulawesi Utara dan Sulawesi Tengah, Dinas Kesehatan Kabupaten Pontianak, Katingan, Minahasa Tenggara, Sigi dan Kepala Puskesmas dan staff yang terlibat pada penelitian

Daftar Pustaka

1. Badan Litbangkes, Kementerian Kesehatan, Laporan Riskesdas 2010.
2. Departemen Kesehatan, Direktorat Jenderal P2PL, 2009, Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia.
3. WHO, 2010, Guideline for the Treatment of Malaria
4. Adjuik M, Agnamey P., Babiker A., Borrmann S., Brasseur P., Cisse M., dkk, "International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria : meta analysis 2004, *Lancet*, 363:9-17
5. Navaratnam V., Ramanathan S., Ab.MS., Hua G.S., Mansor S.M., Kiehel J.R., dkk, Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed-dose combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysian healthy normal volunteers, 2009, *Eur J. Clin.Pharmacol* 65:809-821
6. Asih PB, Dewi RM, Tuti S, Sadikin M, Sumarto W, Sinaga B, et al. Efficacy of artemisinin-based combination therapy for treatment of persons with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in West Sumba District, East Nusa Tenggara Province, Indonesia, and genotypic profiles of the parasite. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (2009); 80:914–918. [PubMed: 19478248]
7. Bukirwa H., Yeka A, Kanya M.R., Talisuna A, Banek K., dkk, Artemisinin Combination Therapies for Treatment of Uncomplicated Malaria in Uganda, *Plos. Clin. Trial*, V 1 (1) May 2006
8. Gasem H., Pengalaman melaksanakan pengobatan amodiakuin-artesunate di Banjarnegara. Dipresentasikan pada "Pertemuan Penatalaksanaan kasus Malaria dan Monitoring Obat Anti Malaria. 3-6 November 2004, Bogor. Direktorat P2B2, Direktorat Jenderal PPM&PL.
9. Sutanto I., Hasil sementara efikasi artesunate + amodiakuin dan SP di Kabupaten Sumba Timur. Dipresentasikan pada "Workshop Pemberantasan Malaria di Daerah P. *falciparum* resisten Klorokuin", Jakarta, 25-27 April, 2004. Direktorat P2B2, Direktorat Jenderal PPM&PL.
10. Hasugian AR, Purba HLE, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, Pentinen PMP, Laihada F, Anstey NM, Tjitra E, Price RN. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Inf Dis* (2007);44:1067-74.
11. Tjitra E., Siswantoro H., G. Retno, Handayani S., Delima., Monitoring Drug Resistance in Subject with P. *falciparum* and *vivax* Malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia : In-vivo, Farmacovigilance and Moleculer, 2010, Badan Litbangkes Kemenkes.

-
-
12. Gitawati R, Raini M., Isnawati A., Rooslamiati I, Tjitra EM, Laporan Penelitian “Monitoring Drug Resistance in Subject with P. falciparum and P. vivax Malaria in Kalimantan and sulawesi”, 2010