

PENGOBATAN MALARIA DENGAN KOMBINASI ARTEMISININ¹

Emiliana Tjitra²

ARTEMISININ COMBINATION THERAPY FOR MALARIA

Abstract. Previous approaches in malaria treatment fail to reduce the morbidity and mortality of malaria. Widespread overuse of antimalarial treatment of clinical malaria may have contributed to increase drug resistance. Moreover, poor compliance or inadequate dosage also selects for parasite resistance. The paradigm of radical treatment using drug combinations may improve the cure rate and compliance, thereby preventing or delaying the emergence of parasites resistant to antimalarial drugs. The ideal combined antimalarial regimen in Indonesia should be safe and tolerated by all age groups, effective and rapidly acting for both *P.falciparum* and *P.vivax* malaria, short course, good compliance and acceptable, without resistance and/or cross-resistance or, not widely spread use, cost-effective and affordable. Artemisinin derivatives are the best partner drug for combination, with advantages that include: well absorbed, safe and well tolerated, rapidly converted to active metabolite, having very short half-life, broad specificity of action, and extremely potent. Current artemisinin-based combinations which are suitable for Indonesia include: amodiaquine plus artesunate given as single daily dose for 3 days (AQ3+ATS3), mefloquine plus artesunate given as single daily dose for 3 days (MQ3+ATS3), lumefantrine/benflumetol plus artemether given as twice daily dose for 3 days (COARTEMETHER), piperavaquine plus dihydroartemisinin given as single daily dose for 2-3 days (PPQ2-3+DHA2-3), and piperavaquine plus artemisinin given as single daily dose for 2 days (PPQ2+ATM2). Given the imbalance between rapid development of parasite resistance and slow availability of new effective antimalarial drugs, research and development of antimalarial drugs must be encouraged.

Keyword: malaria, combination therapy, artemisinin

Malaria di Indonesia

Malaria masih merupakan penyakit masyarakat Indonesia terutama di daerah yang masih belum berkembang. Diperkirakan 60% penduduk Indonesia tinggal di daerah endemis malaria yang tingkat endemisitasnya beragam. Di Jawa-Bali, insiden malaria (*annual parasite incidence/API*) pada tahun 1997 adalah 12 per 100.000 penduduk, dan kemudian meningkat tajam (tujuh kali) pada masa krisis ekonomi yaitu menjadi 81 per 100.000 penduduk pada tahun 2000. Peningkatan ini terutama karena terjadinya epidemi atau "Kejadian Luar Biasa" (KLB) di daerah Bukit Menoreh

yang meliputi daerah wilayah kerja dari dua kabupaten di Provinsi Jawa Tengah yaitu Kabupaten Purworejo dan Magelang, dan satu kabupaten di provinsi Yogyakarta yaitu Kabupaten Kulonprogo. Setelah dilakukan multi-intervensi diantaranya menggunakan obat kombinasi artemisinin (Coartem®) untuk pengobatan kasus malaria, API tersebut menurun menjadi 22 per 100.000 penduduk pada akhir tahun 2003⁽¹⁾. Pengobatan dengan kombinasi artemisinin selama masa epidemik menunjukkan regimen tersebut sukses menurunkan angka kesakitan disamping faktor-faktor lain. Keberhasilan yang sama juga di-

¹ Disampaikan pada Simposium Nasional Pengendalian Malaria pada tanggal 29-30 November 2004 di Surabaya

² Puslitbang Pemberantasan Penyakit,
Badan Litbangkes-Departemen Kesehatan RI

mendapat infeksi baru atau infeksi ulang di daerah endemis tersebut.

Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan gejala klinis, maka tidak mengherankan luaran dari hasil pengobatan terfokus pada kesembuhan klinis. Sebaliknya, monitoring efikasi obat berdasarkan pada sensitivitas parasit baik *in vivo* (Sensitif atau Resisten 1-3) dan/atau *in vitro* (Sensitif atau Resisten)⁽⁸⁾.

Pendekatan pengobatan di masa sekarang. Di masa sekarang dengan berkembang dan membaiknya fasilitas pemeriksaan laboratorium, diagnosis malaria diusahakan ditegakkan berdasarkan pemeriksaan mikroskopi. Di daerah yang sulit terjangkau atau dalam keadaan darurat, diagnosis cepat malaria dapat dibantu dengan alat diagnosis *dipstick* atau dikenal dengan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) yang mendeteksi antigen dari *P. falciparum* dan non *P. falciparum* (terutama *P. vivax*). Di daerah yang sudah mempunyai data efikasi obat antimalaria standar, pengobatan dengan obat antimalaria kombinasi sangat direkomendasi dan harus diberikan dengan pengobatan radikal⁽⁵⁾.

Sesuai dengan membaiknya fasilitas diagnosis dan perkembangan ilmu pengetahuan (pengertian biologi dan patogenesis malaria), maka pengobatan malaria dapat diberikan lebih tepat. Luaran dari hasil pengobatan tidak hanya berdasarkan respon klinis, tetapi juga respon parasitologis termasuk mencegah terjadinya penularan sesuai dengan protokol untuk penilaian dan monitoring efikasi terapeutik obat antimalaria. Penilaian dapat atau tanpa dilengkapi atau disempurnakan dengan pemeriksaan tambahan antara lain kadar obat, *genotyping* dan analisis strain dengan menggunakan *molecular markers*⁽⁹⁾.

Efikasi Obat Antimalaria di Indonesia

Data efikasi obat antimalaria di Indonesia masih terbatas karena tidak mudah mendapatkannya, dan masih belum baku cara mengumpulkan data atau melakukan penilaian efikasi obat antimalaria. Klorokuin sebagai obat antimalaria standar dilaporkan sudah tidak efektif lagi untuk pengobatan malaria falsiparum, sedangkan sulfadoksin-pirimetamin masih relatif efektif di beberapa daerah penelitian, dan kini dilaporkan telah menunjukkan penurunan efikasi⁽¹⁰⁾.

Dalam rangka mendapatkan data efikasi obat antimalaria yang sah, akurat, dapat dipercaya, Departemen Kesehatan RI menggunakan protokol yang direkomendasikan oleh WHO⁽⁹⁾. Penyeragaman protokol sangat penting untuk kesamaan interpretasi data, dapat dibandingkan hasilnya antar daerah dan atau negara, dan dilakukan metaanalisis. Data efikasi ini berguna selain untuk mengetahui status efikasi obat antimalaria yang digunakan tetapi juga sebagai bahan untuk perbaikan dan pengembangan kebijakan pengobatan sehingga dapat dikembangkan dan diperbaharui pedoman pengobatan malaria nasional.

Strategi mencegah resistensi. Masalah resistensi parasit terhadap obat antimalaria merupakan tantangan besar yang dihadapi dalam upaya pemberantasan malaria. Implikasi dari resistensi obat antimalaria adalah penyebaran malaria ke daerah baru dan munculnya kembali malaria di daerah yang telah diberantas. Resistensi obat juga mempunyai peranan penting dalam terjadinya epidemi atau KLB di Indonesia. Keadaan ini diperberat dengan adanya perpindahan atau mobilitas penduduk yang besar dengan membawa dan memperkenalkan parasit yang resisten.

Selain faktor biologi parasit malaria, upaya pemberantasan malaria juga mempengaruhi terjadinya resistensi parasit. Penggunaan obat yang berlebihan dan tidak tepat pada pengobatan malaria klinis memudahkan terjadinya resistensi obat. Minum obat yang tidak benar antara lain kepatuhan yang kurang baik atau dosis obat yang tidak tepat menambah peluang berkembangnya parasit resistensi obat.

Strategi mencegah resistensi sebaiknya dimulai dengan memperbaiki protokol pengobatan dengan memperhatikan perkembangan ilmu dan masyarakat oleh pemerintah pusat. Protokol yang telah disepakati harus disosialisasi untuk memperbaiki tata laksana dan pemberian pengobatan. Strategi lain adalah mencegah infeksi malaria antara lain dengan pencegahan perorangan dan pemberantasan vektor. Pengobatan yang diberikan mengikuti paradigma pengobatan dengan kombinasi obat dan harus merupakan pengobatan radikal. Selain itu perlu dipersiapkan obat-obat baru untuk mengimbangi perkembangan parasit resistensi obat.

Dampak resistensi. Kegagalan pengobatan karena parasit resisten terhadap obat antimalaria yang diberikan, ditandai dengan menetapnya atau timbulnya kembali parasit aseksual di darah perifer (rekrudesensi) yang dapat atau tanpa disertai gejala klinis malaria. Apabila keadaan ini tidak diatasi, waktu rekrudesensi akan semakin pendek atau semakin cepat terdeteksi parasitemia aseksualnya yang berarti semakin beratnya derajat resistensi parasit tersebut. Semakin banyak kegagalan pengobatan atau tertundanya kesembuhan pada pengobatan awal, akan meningkatkan *gametocyte carriage* yang merupakan sumber (*reservoir*) penularan⁽¹¹⁾. Hal ini memungkinkan semakin banyak orang terinfeksi malaria, bahkan seringkali mengakibatkan KLB bahkan epidemi.

Kegagalan pengobatan yang berulang akibat parasit resisten obat mengakibatkan terjadinya anemia⁽¹²⁾. Peningkatan kasus malaria dan anemia menambah beban biaya upaya pemberantasan malaria. Disamping itu, kegagalan pengobatan karena parasit resisten sering kali mengakibatkan terjadinya komplikasi atau penyakit menjadi berat, dan bahkan tidak jarang menimbulkan kematian.

Pengobatan Malaria dengan Kombinasi Obat

Saat ini, pengobatan dengan menggunakan kombinasi obat merupakan pengobatan baku untuk pengobatan penyakit kanker, tuberkulosis, kusta, HIV-AIDS, dan infeksi pseudomonas.

Konsep kombinasi obat. Konsep pengobatan dengan kombinasi dari dua atau lebih obat antimalaria adalah berdasarkan potensi sinergistik atau perbaikan efikasi pengobatan, dan juga mencegah berkembangnya resistensi dari masing-masing obat kombinasi tersebut⁽¹³⁾.

Pengobatan kombinasi adalah penggunaan dua atau lebih obat antimalaria skizontosidal darah secara simultan dimana masing-masing obat mempunyai cara kerja yang independen dan mempunyai target biokimia yang berbeda pada parasit. Kombinasi ini tidak termasuk pengobatan kombinasi antimalaria skizontosidal darah dengan beberapa obat non antimalarial yang bertujuan memperbaiki atau meningkatkan efek skizontosid darah dari obat antimalaria tersebut (antara lain: klorokuin dan klorfeniramin). Walaupun sulfadoksin/pirimetamin merupakan kombinasi dua obat antimalaria tetapi bukan merupakan obat kombinasi yang dimaksud karena keduanya merupakan obat antimalaria antifolat⁽¹³⁾. Obat-obat yang dikombinasi juga harus sesuai khasiat farmakokinetik dan farmakodinamiknya, dapat menjamin kepatuhan

minum obat yang baik, dan mampu mengurangi penularan.

Tujuan kombinasi obat. Pengobatan dengan kombinasi obat antimalaria bertujuan dapat memperbaiki efikasi dari efikasi masing-masing obat antimalaria tersebut, meningkatkan angka kesembuhan, dan mempercepat respon pengobatan.

Obat antimalaria kombinasi di Indonesia. Obat antimalaria kombinasi yang ideal dan sesuai dengan kondisi Indonesia adalah aman dan toleran untuk semua kelompok umur, efektif dan cepat respon pengobatannya baik untuk malaria *P. falciparum* maupun untuk malaria *P. vivax*, singkat waktu pengobatan dan baik kepatuhan minum obat, belum terjadi resisten dan atau resisten silang dan belum digunakan secara luas serta *cost-effective* dan terjangkau.

Efikasi Obat Kombinasi pada Pengobatan Malaria

Penelitian atau evaluasi beberapa obat kombinasi untuk pengobatan malaria falsiparum dan atau malaria vivaks telah dilakukan di Indonesia. Secara umum kombinasi obat antimalaria dikelompokkan menjadi kombinasi obat antimalaria non artemisinin dan kombinasi obat antimalaria artemisinin.

Kombinasi obat non artemisinin. Dari obat antimalaria skizontosidal darah yang terbatas tersedia di Indonesia, dapat dikombinasikan sebagai berikut: kombinasi klorokuin dosis standar (25 mg basa/kg berat badan untuk 3 hari) dan sulfadoksin/pirimentamin dosis tunggal (25 mg/1,25 mg per kg berat badan) (CQ3+SP1), kombinasi sulfadoksin/pirimentamin dosis tunggal (25 mg/1,25 mg per kg berat badan) dan kina (10 mg garam/kg/dosis) 3 kali sehari selama 3 hari (SP1+QN3), amodiakuin dosis standar (25-35 mg basa/

kg untuk 3 hari) dan sulfadoksin/pirimetamin dosis tunggal (25 mg/1,25 mg per kg berat badan) (AQ3+SP1), kombinasi klorokuin dosis standar (25 mg basa/kg berat badan untuk 3 hari) dan primakuin dosis harian tunggal (0,25 mg basa/kg berat badan) selama 14 hari untuk malaria vivaks (CQ3+PQ14), klorokuin dosis standar (25 mg basa/kg berat badan untuk 3 hari) dan doksisisiklin (2 mg/kg berat badan/ dosis) 2 kali sehari selama 7 hari (CQ3+DX7), kina (10 mg garam/kg/dosis) 3 kali sehari selama 7 hari dan doksisisiklin (2 mg/kg berat badan/dosis) 2 kali sehari selama 7 hari (QN7+DX7), atau kina (10 mg garam/kg/dosis) 3 kali sehari selama 7 hari dan klindamisin (300mg/dosis) 4 kali sehari selama 5 hari (QN7+KD5)

Efikasi obat kombinasi CQ3+SP1 dengan atau tanpa PQ beragam untuk pengobatan malaria falsiparum, maupun malaria campuran falsiparum dan vivaks yaitu antara 32% di Timika (Papua) (*unpublished data*, 2004) dan 93,8% di Bangka⁽¹⁴⁾. Apabila kombinasi CQ3+SP1 ditambah PQ 14 hari untuk pengobatan malaria vivaks menunjukkan efikasi yang sangat baik yaitu menjadi 98,9%, sedangkan kombinasi standar CQ3+PQ14 untuk pengobatan malaria vivaks juga menunjukkan hasil yang serupa di Bangka yaitu 95,3%⁽¹⁴⁾ dan lebih rendah di Lampung yaitu 84,0% (*unpublished data*, 2004). Kombinasi lain CQ3+DX7 menunjukkan efikasi 90,9% untuk pengobatan malaria falsiparum dan 70,6% untuk malaria vivaks di Jayapura (Papua)⁽¹⁵⁾. Efikasi obat kombinasi SP1+QN3+PQ1 untuk pengobatan malaria falsiparum adalah 88,3% di Lampung (*unpublished data*, 2004). Dari data yang sangat terbatas ini, kombinasi dari obat yang tersedia sudah tidak efektif lagi di Papua baik untuk pengobatan malaria falsiparum maupun untuk malaria vivaks, dan masih relatif cukup baik di Bangka dan Lampung walaupun masih beragam

hasilnya sehingga masih diperlukan evaluasi yang lebih luas.

Obat kombinasi artemisinin. Artemisinin atau "Qinghaosu" merupakan obat antimalaria kelompok seskuiterpen lakton. *Derivative* artemisinin ini merupakan obat *partner* pilihan untuk kombinasi obat karena kelebihanannya yaitu diabsorpsi baik, aman, cepat diubah menjadi bentuk metabolit yang aktif, mempunyai waktu paruh yang sangat pendek (2 jam), aktivitasnya luas dan sangat kuat. Kelemahan dari kelompok artemisinin ini adalah memerlukan waktu pengobatan lama apabila pengobatan hanya menggunakan obat artemisinin saja (*monotherapy*).

Kombinasi artemisinin dengan obat-obat antimalaria yang tersedia di Indonesia yaitu antara lain dengan klorokuin, sudah tidak rasional lagi karena klorokuin secara umum sudah tidak efektif lagi. Walaupun di beberapa daerah sulfadoksin/pirimetamin masih cukup efektif dan uji klinik kombinasi artemisinin dengan sulfadoksin/pirimetamin untuk pengobatan malaria falsiparum di Papua menunjukkan resiko kegagalan pengobatan dengan kombinasi jauh lebih kecil (RR=0,3) dibandingkan dengan hanya sulfadoksin/pirimetamin⁽¹⁶⁾, tetapi kombinasi ini bukan merupakan kombinasi yang terbaik. Pengalaman negara tetangga (Thailand) menggunakan sulfadoksin/pirimetamin secara luas, menyebabkan dalam 5 tahun efikasi obat ini menurun drastis⁽¹⁷⁾. Selain itu sulfadoksin/pirimetamin juga dilaporkan meningkatkan produksi gametosit pada pengobatan malaria falsiparum yang memberi peluang terjadinya penularan. Sulfadoksin/pirimetamin juga tidak direkomendasikan untuk pengobatan malaria vivaks, sehingga kombinasi dengan obat ini bukan merupakan regimen yang praktis untuk dapat digunakan pada ke dua jenis malaria yang dominan di Indonesia. Kina, obat antimalaria lain yang

tersedia di Indonesia adalah sangat toksik dan merupakan regimen 7-hari, sehingga kombinasi dengan kina tidak merupakan pilihan yang tepat.

Obat kombinasi artemisinin yang sedang diuji coba atau dikembangkan dan sangat menjanjikan adalah kombinasi amodiakuin + artesunat (Artesdiaquine[®]), artemeter + lumefantrin/beflumetol (Coartemether[®]), artesunat plus atovakuon + proguanil (Malarone[®]), artesunat plus klorproguanil+dapson (LapDap[®]), piperakuin+dihydroartemisinin (Artekin[®]), piperakuin+artemisinin (Artepie/Artequick[®]), dan pironaridin+artesunat.

Pengobatan Malaria dengan Kombinasi Artemisinin

Obat kombinasi artemisinin umumnya merupakan regimen 3-hari. Pengobatan dengan kombinasi artemisinin untuk malaria falsiparum memberikan hasil yang cepat dan dapat dipercaya, aman, mencegah terjadinya resistensi, dan mengurangi penularan. Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada penggunaan kombinasi obat artemisinin ini adalah efek samping neurotoksik yang ditemui pada binatang percobaan dengan dosis tinggi (tikus dan anjing), keamanan obat pada kehamilan, banyaknya beredar obat palsu dan harganya yang masih relatif mahal.

Kombinasi artemisinin yang ada saat ini dan mungkin sesuai dengan kondisi di Indonesia adalah kombinasi amodiakuin dan artesunat dengan dosis tunggal harian selama 3 hari (AQ3+ATS3) dilaporkan cukup ditoleransi dengan baik, efeknya cepat, mencegah terbentuknya gametosit, dan efektif untuk parasit yang resisten *multi-drug*, tetapi harga obat kombinasi relatif tidak terlalu mahal (USD 1,30/dosis dewasa). Regimen ini tersedia terbatas di Indonesia dalam kemasan masing-masing obat masih terpisah (*combi pack*). Hanya seba-

gian uji klinis kombinasi obat ini yang sudah selesai dilakukan dengan hasil sementara yang beragam yang mungkin disebabkan karena perbedaan dosis amodiakuin yang dipakai dan kemungkinan adanya parasit resistensi silang antara klorokuin dan amodiakuin. Data keamanan obat ini pada kehamilan masih terbatas. Efek samping yang banyak dilaporkan adalah keluhan gastrointestinal (mual dan muntah) yang dapat disebabkan karena jumlah obat yang diminum cukup banyak.

Kombinasi meflokuin dan artesunat dengan dosis tunggal harian selama 3 hari (MQ3+ATS3) dilaporkan juga cukup ditoleransi dengan baik, efeknya cepat, mencegah terbentuknya gametosit, dan efektif untuk parasit yang resisten *multidrug*, tetapi harga obat kombinasi mahal (USD 5,38/dosis dewasa). Regimen ini belum tersedia di Indonesia. Uji klinis kombinasi obat ini belum dilakukan karena meflokuin mempunyai waktu paruh yang panjang sehingga hanya direkomendasikan digunakan untuk daerah hipoendemik. Data keamanan obat ini pada kehamilan masih juga terbatas. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah gangguan neuropsikiatrik, dan efek samping yang banyak dilaporkan adalah keluhan gastrointestinal (mual dan muntah).

Kombinasi lumefantrin/benflumetol dan artemeter dengan dosis dua kali sehari selama 3 hari (COARTEMETHER) dilaporkan juga cukup ditoleransi dengan baik, efeknya cepat, mencegah terbentuknya gametosit, dan efektif untuk parasit yang resisten *multidrug*, tetapi harga obat kombinasi cukup mahal (USD 2,40/dosis dewasa). Regimen ini belum tersedia di Indonesia, dan dikemas dalam bentuk *fixed dose*. Hanya sebagian uji klinis kombinasi obat ini yang sudah selesai dilakukan dengan hasil sementara yang beragam yang mungkin berhubungan dengan pola

makan yang mengandung lemak. Data keamanan obat ini pada kehamilan juga masih terbatas. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah sifat kardi toksik dari lumefantrin.

Kombinasi piperakuin dan dihidroartemisinin dengan dosis tunggal harian selama 2-3 hari (PPQ2-3+DHA2-3) dilaporkan juga cukup ditoleransi dengan baik, efeknya cepat, mencegah terbentuknya gametosit, dan efektif untuk parasit yang resisten *multidrug*, tetapi harga obat kombinasi relatif masih mahal. Regimen ini belum tersedia di Indonesia, dan dikemas dalam bentuk *fixed dose*. Uji klinis kombinasi obat ini belum banyak dilakukan, dan di Indonesia sedang dilaksanakan di Papua. Data keamanan obat ini pada kehamilan juga masih terbatas.

Kombinasi piperakuin dan artemisinin dengan dosis tunggal harian selama 2 hari (PPQ2+ATM2) dilaporkan juga cukup ditoleransi dengan baik, efeknya cepat, mencegah terbentuknya gametosit, dan efektif untuk parasit yang resisten *multidrug*, tetapi harga obat kombinasi relatif masih mahal. Regimen ini relatif masih baru dan belum tersedia di Indonesia, dan dikemas dalam bentuk *fixed dose*. Uji klinis kombinasi obat ini belum banyak dilakukan, dan di Indonesia sedang dilaksanakan di Pulau Bangka. Data keamanan obat ini pada kehamilan juga masih terbatas.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa diagnosis dini malaria dengan dukungan pemeriksaan mikroskopi atau dipstick harus dilakukan untuk dapat memberikan pengobatan radikal awal yang tepat, sehingga dapat dicegah berkembangnya parasit resisten obat. Resistensi obat antimalaria menyebabkan banyak masalah, baik yang jelas terlihat maupun yang tersembunyi di masyarakat. Masalah resistensi ini harus diselesaikan walaupun sulit untuk menentukan pilihan obat alternatif.

Pengobatan dengan menggunakan regimen kombinasi obat yang efektif harus diperkenalkan dan segera dilaksanakan. Sehubungan dengan cepatnya perkembangan parasit resisten yang tidak diimbangi dengan tersedianya obat antimalaria yang efektif, dibutuhkan dukungan penelitian dan pengembangan obat antimalaria baru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Program Pemberantasan Penyakit, dr. Agus Suwandono, Dr PH yang telah mengizinkan makalah ini dipresentasikan dalam Simposium Nasional Pengendalian Malaria pada tanggal 29-30 November 2004 di Surabaya, dan dipublikasikan.

DAFTAR RUJUKAN

1. Sub Direktorat Malaria. Keadaan malaria di Jawa-Bali tahun: 1994 s/d 2003. Direktorat Jendral Pencegahan Pemberantasan Penyakit Menular & Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Jakarta. 2004a.
2. Medecins Sans Frontieres. Pengalaman pengobatan *P. falciparum* tanpa komplikasi dengan kombinasi artesunat-amodiakuin dan pengobatan malaria berat dengan artemeter injeksi di Halmahera Selatan. Dipresentasikan pada "Workshop Pemberantasan Malaria di Daerah *P. falciparum* resisten Klorokuin, Jakarta, 25-27 April, 2004.
3. Sub Direktorat Malaria. Rekap malaria klinis, sediaan darah diperiksa, positif dan spesies *Plasmodium* di Indonesia 2003. Direktorat Jendral Pencegahan Pemberantasan Penyakit Menular & Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Jakarta. 2004b.
4. Sub Direktorat Malaria. Kejadian Luar Biasa (KLB) malaria di Indonesia 1991-2003. Direktorat Jendral Pencegahan Pemberantasan Penyakit Menular & Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Jakarta. 2004c.
5. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Tata-laksana Kasus Malaria. Direktorat Pemberantasan Penyakit Bersumber Binatang, Direktorat Jenderal PPM&PLP, Departemen Kesehatan RI, 2003.
6. Tjitra E. Obat Anti-Malaria (Antimalarial drugs). In Harijanto PN (ed). Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, & Penanganan. 1st ed. EGC, Jakarta, 2000.
7. World Health Organization. The use of anti-malarial drugs. Report of a WHO Informal Consultation 13-17 November 2000. WHO/CDS/RBM/2001.33. Geneva. 2001a.
8. Departemen Kesehatan RI. Tes resistensi untuk *P. falciparum*. Malaria: No. 9. Direktorat Jenderal Pencegahan Pemberantasan Penyakit Menular & Penyehatan Lingkungan Pemukiman, 1995.
9. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50. Geneva. 2003.
10. Tjitra E. Tinjauan Hasil Uji Coba Pengobatan dan Pencegahan Malaria di Beberapa Tempat Indonesia, 1986-1995. Bull Hlth Studies 1997b;25(3&4):1-25.
11. Price RN, Nosten F, Simpson JA, Luxemburger C, Phaipun L, ter Kuile FO, van Vugt M, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Risk factors for gametocyte carriage in uncomplicated falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 1999; 60(6): 1019-23.
12. Price RN, Simpson JA, Nosten F, Luxemburger C, Hkirjaroen L, ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T and White NJ. Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 65(5): 614-22.
13. World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO Informal Consultation 4-5 April 2001. WHO/CDS/RBM/2001.35. Geneva. 2001b.
14. Tjitra E. Randomised comparative study of the therapeutic efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine plus primaquine versus combined chloroquine plus sulphadoxine-pyrimethamine and primaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, and chloroquine

- plus primaquine versus combined chloroquine plus sulphadoxine-pyrimethamine and primaquine for the treatment of vivax malaria in Bangka island, Indonesia. (Report of the WHO funded study). National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health, Republic Indonesia, Jakarta, Indonesia: 2004.
15. Taylor WRJ, Widjaja H, Richie TL, Basri H, Ohrt C, Tjitra E, Taufik, Jones TR, Kain KC, and Hoffman SL. Chloroquine/Doxycycline combination versus chloroquine alone and doxycycline alone for the treatment of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Irian Jaya, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 2001;64(5,6):223-228.
 16. Tjitra E, Suprianto S, Currie BJ, Morris PS, Saunders JR, Anstey NM. Therapy of uncomplicated falciparum malaria: a randomized trial comparing artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone in Irian Jaya, Indonesia. Am J Trop Med Hyg. 2001 Oct;65(4):309-317.
 17. Pinichpongse S, Doberstyn EB, Cullen JR, Yisunsri L, Thongsombun Y, Thimasarn K. An evaluation of five regimens for the outpatient therapy of falciparum malaria in Thailand 1980-81. Bull WHO 1982; 0(6): 907-912.