

# PENGOBATAN MALARIA FALSIPARUM TANPA KOMPLIKASI DENGAN HALOFANTRIN DI DAERAH RESISTEN KLOOROKUIN

Emiliana Tjitra<sup>1</sup>, Sri Oemiyati<sup>2</sup>, Wita Pribadi<sup>2</sup>, Ali Romzan<sup>3</sup>,  
P.R. Arbani<sup>3</sup>, Marvel Reny<sup>1</sup>, dan Hariyani Marwoto<sup>1</sup>

## ABSTRACT

*Treatment of uncomplicated falciparum malaria with halofantrine was carried out at ITCI Hospital, Balikpapan, East Kalimantan, Indonesia in 1990/1991. This study was conducted to assess the efficacy and safety of halofantrine.*

*Eighty out of 96 malaria falciparum patients who had been selected according to WHO criteria for the in-vivo sensitivity test were treated with 500 mg halofantrine 6 hourly for three doses orally. The other 16 patients were treated with mefloquine 750 mg single dose orally as a control group. All patients were hospitalized for 3-5 days and followed up on day 7, 14, 21 and 28.*

*The cure rate of halofantrine was 98.4% (62/63) and relapse rate was 1.6% (1/63) as a late RI. The mean fever clearance time (FCT) and parasite clearance time (PCT) were  $22.4 \pm 2.7$  h and  $58.3 \pm 5.2$  h respectively. The FCT was significantly different compared to that of mefloquine ( $9.3 \pm 2.4$  h). Some haematological abnormalities appeared to be associated with malaria but no biochemical abnormalities were found. Mild diarrhoea (11.5%), nausea (6.4%), palpitation (2.6%) and dizziness (1.3%) were observed as side effects of halofantrine but disappeared without treatment.*

*This study showed that halofantrine is effective and safe for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in a chloroquine resistant area.*

## PENDAHULUAN

Pengobatan sebagai salah satu upaya pemberantasan malaria sering menghadapi masalah, terutama pada pengobatan malaria falsiparum. Seluruh propinsi di Indonesia telah melaporkan adanya kasus *Plasmodium falciparum* resisten klorokuin *in vivo* atau *in vitro*<sup>1</sup>. Resistensi *in vivo* terhadap sulfadoksin-pirimetamin juga telah dilaporkan di 4 propinsi<sup>2,3,4,5</sup>. *P. falciparum* resisten meflokuin *in vitro* juga telah ditemukan di 2 propinsi walaupun

obat antimalaria tersebut belum beredar dan dipakai di Indonesia<sup>6</sup>.

Kalimantan Timur merupakan daerah asal kasus pertama malaria falsiparum resisten terhadap klorokuin yang ditemukan di Yogyakarta pada tahun 1973, dan penyebaran malaria falsiparum resisten banyak ditemukan di daerah itu<sup>7</sup>. Di Balikpapan terdapat area hutan International Timber Corporation Indonesia (ITCI) yang terletak di wilayah hutan tropis, dengan vektor *An. balabacensis* yang

- 
1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I.
  2. Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
  3. Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan R.I.

merupakan vektor potensial dan mempunyai tempat perindukan di dalam hutan. Pada tahun 1989, Slide Positivity Rate (SPR) Rumah Sakit ITCI Kenangan, di Balikpapan adalah 36% dan Slide Falciparum Rate (SFR) adalah 29,1%<sup>8</sup>.

Halofantrin adalah suatu fenantren metanol yang dilaporkan memberikan hasil baik untuk strain *P. falciparum* yang resisten beberapa obat *in vitro* dan *in vivo*, dan pada penelitian klinis obat itu aman untuk digunakan. Penelitian farmakokinetik terhadap sukarelawan laki-laki dengan menggunakan dosis tunggal 500-1000 mg secara oral, menunjukkan bahwa penyerapan maksimal dicapai dalam waktu lebih kurang 6 jam dan waktu paruhnya adalah 1-2 hari<sup>9</sup>.

Halofantrin merupakan obat antimalaria baru yang memberikan harapan untuk pengobatan malaria falsiparum di daerah resisten klorokuin, dan belum pernah diteliti di Indonesia. Oleh sebab itu untuk mengetahui efikasi dan efek sampingnya, dilakukan penelitian pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan halofantrin di RS ITCI Kenangan, Balikpapan, Kalimantan Timur.

## BAHAN DAN CARA

### Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di daerah pusat industri perkayuan yang terletak dalam wilayah hutan di Balikpapan, Kalimantan Timur yaitu di Rumah Sakit ITCI Kenangan, pada tahun 1990-1991.

### Pemilihan penderita

Dipilih penderita malaria dengan syarat-syarat sesuai kriteria tes sensitivitas *in vivo* menurut WHO<sup>7</sup> yaitu :

1. Umur 13-60 tahun
2. Menderita infeksi tunggal *P.falciparum* dengan bentuk aseksual.
3. Tidak menderita sakit berat dan atau penyakit lain.
4. Tidak hamil atau menyusui.
5. Dapat minum obat.
6. Tidak minum obat antimalaria dalam 2 minggu terakhir yang dibuktikan dengan tes urin Dill-Glazko dan Lignin.
7. Penderita bersifat kooperatif.

### Perawatan

Semua penderita yang terpilih dirawat di Rumah Sakit yang bangsal dan semua jendelanya tertutup dengan kasa, dan daerah sekitarnya disemprot secara rutin dengan DDT. Penderita dirawat selama 3-5 hari sampai sembuh secara klinis dan parasitologis, dan diikuti perkembangannya sampai 28 hari. Setiap penderita mempunyai buku status sendiri dan harus menanda-tangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian sampai selesai.

Sebelum diobati, penderita diperiksa secara klinis, parasitologis, serta dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan rutin darah (hemoglobin, leukosit dan hitung jenis, eritrosit dan trombosit) dan kimia darah (bilirubin, protein, fosfatase alkali, SGOT, SGPT, glukosa, ureum dan kreatinin).

Selama perawatan, setiap penderita diikuti perkembangan klinisnya, diperiksa suhu tubuhnya 5 kali sehari yaitu jam 6.<sup>00</sup>, 10.<sup>00</sup>, 14.<sup>00</sup>, 18.<sup>00</sup> dan 22.<sup>00</sup>. Pemeriksaan parasitologis dilakukan setiap 12 jam sampai negatif 3 kali berturut-turut. Setiap keluhan dan tanda-tanda klinik dicatat dalam status, dan selama perawatan tidak diberikan obat apapun kecuali kompres.

## Pengobatan

Penelitian dilakukan dengan membandingkan efikasi kelompok uji coba dan kelompok kelola. Delapan puluh penderita kelompok uji coba diobati dengan halofantrin (Halfan<sup>R</sup>), dosis tunggal 500 mg (2 tablet), secara orai, tiap 6 jam, dengan dosis total 1.500 mg. Enam belas penderita kelompok kelola diobati dengan meflokuin (Lariam<sup>R</sup>) dosis tunggal 750 mg (3 tablet), secara oral.

## Pemeriksaan ulang

Sebelum penderita dipulangkan, dilakukan pemeriksaan laboratorium ulang yaitu pemeriksaan darah rutin dan kimia darah. Mereka dibekali roboransia (multivitamin) dan kelambu yang telah dicelup dengan permetrin untuk dipakai setiap malam, minimal sampai penelitian selesai. Penderita juga diingatkan untuk tidak minum obat antimalaria selama masa pengawasan penelitian. Pada hari ke 7, 14, 21 dan 28 darahnya diperiksa ulang terhadap parasit malaria.

## Pengobatan kasus yang gagal dan relaps

Kasus yang gagal adalah kasus yang pada masa penelitian ternyata merupakan infeksi campur dengan *P. vivax*. Bila infeksi *P. vivax* ditemukan pada masa pengobatan, pengobatan dengan halofantrin diteruskan. Bila infeksi *P. vivax* ditemukan setelah bebas *P. falciparum* atau selesai pengobatan atau selesai perawatan di Rumah Sakit, penderita diobati dengan klorokuin 25 mg/kg BB dalam 3 hari dan primakuin 15 mg/hari selama 5 hari. Kasus yang gagal tersebut dikeluarkan dari daftar penelitian dan tidak diikutkan dalam analisis data.

Untuk kasus relaps, pengobatan diulang dengan halofantrin dan diikuti perkembangan-

nya selama 14 hari. Bila tetap resisten, diobati dengan Fansidar dosis tunggal 3 tablet.

## Analisis data

Data diolah dan dianalisis dengan bantuan komputer program D-base dan SPSS dengan menggunakan t-tes dan  $X^2$ -tes.

## HASIL

Terpilih 96 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang berumur antara 16-57 tahun, yang terdiri atas 91 penderita laki-laki dan 5 wanita. Sebanyak 94,5% merupakan pendatang, dan 99% adalah buruh yang bekerja di hutan. Mereka yang pernah menderita malaria 79,8% dengan suhu tubuh antara 36,0<sup>0</sup> - 41<sup>0</sup>C dan kepadatan parasit antara 759-281.160/mm<sup>3</sup> darah (tabel 1).

Gejala klinik penderita pada saat masuk Rumah Sakit yang paling sering dijumpai adalah sakit kepala (94,8%), panas atau demam (88,5%), menggigil (85,4%) dan mual atau muntah (57,3%). Pada pemeriksaan ditemukan beberapa kasus dengan anemia, ikterus, edema, hepatomegali antara 2-5 cm dan splenomegali antara H1-H2 19,8% (tabel 2).

Ternyata penderita yang dapat diteliti sampai hari ke-28 adalah 77 orang yaitu 63 dari 80 penderita pada kelompok uji coba yang diobati dengan halofantrin dan 14 dari 16 penderita pada kelompok kelola yang diobati dengan meflokuin.

Ke 19 penderita yang tidak dapat diteliti disebabkan karena selama pengobatan ditemukan infeksi campuran (*P. falciparum* dan *P. vivax*), selama penelitian ditemukan infeksi *P. vivax* atau tidak datang untuk kontrol pada hari yang telah ditentukan.

Tabel 1. Karakteristik penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di Rumah Sakit ITCI Kenangan, Balikpapan, 1990/1991.

No	Karakteristik	
1.	Umur = $(X \pm SE)$ tahun	25,4 $\pm$ 0,8
2.	Sex = laki-laki : wanita	91 : 5
3.	Asal = asli : pendatang	5 : 86*
4.	Pekerjaan = pekerja di hutan : penduduk	95 : 1
5.	Pernah sakit malaria : tidak	75 : 19**
6.	Suhu tubuh = $(X \pm SE)$ °C	37,8 $\pm$ 0,1
7.	Kepadatan Parasit = $(X \pm SE)$	23.846 $\pm$ 4.053

\* jumlah kasus yang menjawab = 91.

\*\* jumlah kasus yang menjawab = 94.

Tabel 2. Gejala klinik penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI Kenangan, Balikpapan, 1990/1991

No	Gejala klinis	Jumlah * (%)
1.	Panas/demam	85 (88,5)
2.	Menggigil	82 (85,4)
3.	Sakit kepala	91 (94,8)
4.	Berdebar	3 ( 3,1)
5.	Sesak	3 ( 3,1)
6.	Perdarahan	1 ( 1,0)
7.	Edema	1 ( 1,0)
8.	Mual/muntah	55 (57,3)
9.	Diare	9 ( 9,4)
10.	Oliguria	3 ( 3,1)
11.	Anemia	2 ( 2,1)
12.	Ikterus	9 ( 9,4)
13.	Hepatomegali	3 ( 3,1)
14.	Splenomegali	19 (19,8)

\* Jumlah kasus = 96

Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita yang diobati halofantrin umumnya menunjukkan nilai rata-rata yang normal, baik pada saat masuk rumah sakit (sebelum diobati) maupun pada saat keluar

rumah sakit (sesudah diobati) kecuali jumlah trombosit sedikit di bawah normal, kadar bilirubin dan kreatinin pada saat masuk rumah sakit sedikit di atas normal. Pada analisis data ditemukan perbedaan bermakna antara hasil

pemeriksaan hemoglobin, eritrosit, trombosit, bilirubin total, protein, fosfatase alkali, glukosa, ureum dan kreatinin pada saat masuk dibandingkan dengan pada saat keluar rumah sakit. Juga ditemukan penurunan nilai rata-rata dari hemoglobin, eritrosit, trombosit, dan protein pada saat penderita keluar rumah sakit (tabel 3).

Dari 63 penderita kelompok uji coba ditemukan 1 kasus relaps pada hari ke 28 yaitu jenis resisten RI kasep. Jadi angka kesembuhan adalah 98,4% dan angka relaps adalah 1,6%. Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan antara 0-72 jam yaitu :  $22,4 \pm 2,7$  jam, sedangkan waktu untuk bebas parasit yang dibutuhkan antara 24-96 jam yaitu :  $58,3 \pm 5,2$  jam (tabel 4).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati halofantrin pada saat masuk dan keluar RS ITCI Kenangan, Balikpapan, 90/91

No	Jenis pemeriksaan	masuk R.S. ( $X \pm SE$ )	keluar R.S. ( $X \pm SE$ )	P < 0,05
1.	Hemoglobin (g%)	$13,13 \pm 0,20$	$11,36 \pm 0,58$	B
2.	Leukosit ( /mm <sup>3</sup> )	$6.576 \pm 284$	$6.010 \pm 324$	TB
3.	Eritrosit (juta/mm <sup>3</sup> )	$4,01 \pm 0,07$	$3,55 \pm 0,17$	B
4.	Trombosit ( /mm <sup>3</sup> )	$193.825 \pm 5.321$	$172.444 \pm 8.942$	B
5.	Bilirubin total (mg%)	$1,06 \pm 0,10$	$0,49 \pm 0,06$	B
6.	Protein (g%)	$7,11 \pm 0,17$	$5,47 \pm 0,41$	B
7.	SGOT (IU)	$15,71 \pm 1,37$	$11,75 \pm 2,11$	TB
8.	SGPT (IU)	$16,13 \pm 1,95$	$12,27 \pm 1,60$	TB
9.	Fosfatase alkali (IU)	$156,43 \pm 8,48$	$118,68 \pm 12,02$	B
10.	Glukosa (mg%)	$86,30 \pm 3,20$	$63,05 \pm 5,66$	B
11.	Ureum (mg%)	$36,05 \pm 3,32$	$22,19 \pm 1,98$	B
12.	Kreatinin (mg%)	$1,26 \pm 0,13$	$0,81 \pm 0,07$	B

\* Jumlah penderita yang dapat diteliti sampai dengan D28 = 63

B = bermakna

TB = tidak bermakna

Tabel 4. Hasil pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan halofantrin dibandingkan dengan meflokuin di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1990/1991.

No	Hasil pengobatan	Kelompok uji coba	Kelompok kelola	P < 0,05
1.	Angka kesembuhan	98,4% (62/63)	100% (14/14)	TB
2.	Waktu untuk bebas panas ( $X \pm SE$ ) jam	$22,4 \pm 2,7$	$9,3 \pm 2,4$	B
3.	Waktu untuk bebas parasit ( $X \pm SE$ ) jam	$58,3 \pm 5,2$	$47,1 \pm 3,7$	TB

B = bermakna

TB = tidak bermakna

Angka kesembuhan dari kelompok kelola adalah sedikit lebih tinggi yaitu 100%. Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan lebih cepat yaitu antara 0-44 jam yaitu :  $9,3 \pm 2,4$  jam dan berbeda bermakna ( $p = 0,001$ ) dibandingkan kelompok uji coba, sedangkan waktu untuk bebas parasit yang dibutuhkan sedikit lebih lama antara 36-84 jam yaitu  $47,1 \pm 3,7$  jam dan tidak berbeda bermakna (tabel 4).

Efek samping halofantrin yang ditemukan pada 78 penderita yang selesai perawatan sampai hari ke 3-5 adalah gangguan saluran pencernaan yaitu diare (11,5%) dan mual (6,4%), berdebar (2,6%), dan pusing (1,3%). Semua efek samping tersebut bersifat ringan dan sembuh tanpa pengobatan (tabel 5).

Tabel 5. Efek samping halofantrin pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI Kenangan, Balikpapan, 1990/1991

No	Efek samping	Halofantrin * # (%)
1.	Diare	9 (11,5)
2.	Mual	5 ( 6,4)
3.	Berdebar	2 ( 2,6)
4.	Pusing	1 ( 1,3)

\* Jumlah penderita s/d D3-5 = 78

## PEMBAHASAN

Sesuai dengan keadaan daerah penelitian yang merupakan wilayah hutan dan pusat industri perikanan, maka tidak mengherankan bila penderita malaria umumnya adalah dewasa muda, laki-laki, pekerja di hutan, pendatang, dan bukan pertama kali menderita sakit malaria ini. Jadi malaria di ITCI Kenangan merupakan penyakit akibat tempat bekerja. Hal ini perlu

diperhatikan dalam upaya menurunkan angka morbiditas dan mortalitas sehingga produktivitas dapat dipertahankan dan ditingkatkan.

Pada penelitian ini hanya dipilih penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi atau bukan malaria berat. Gejala klinik yang paling sering dijumpai adalah sakit kepala, menggigil, panas atau demam, mual/muntah dan splenomegali. Gejala tersebut sesuai dengan gejala klinik yang biasanya dijumpai pada penderita malaria tanpa komplikasi<sup>10,11</sup>. Adanya beberapa keluhan yang tampaknya seperti malaria berat antara lain : sesak, berdebar, perdarahan (epistaksis) dan oliguria sebagai akibat panas atau demam yang tinggi dan bukan akibat edema paru, *Disseminated Intravascular Coagulation* atau gagal ginjal. Pada penelitian ini juga ditemukan sebanyak 11,5% penderita malaria tanpa keluhan dan tanda klinik panas atau demam. Gejala seperti ini banyak dijumpai di daerah endemi malaria seperti di Irian Jaya, Timor Timur, Nusa Tenggara Timur dan Banjarnegara<sup>12,13</sup>.

Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin dan kimia darah pada saat masuk dan keluar rumah sakit menunjukkan umumnya nilai rata-rata dalam batas normal. Hal ini berarti bahwa penderita malaria yang diteliti merupakan malaria tanpa komplikasi dan efek samping obat tidak tercermin dalam darah. Walaupun terdapat beberapa perbedaan bermakna dari hasil pemeriksaan darah penderita pada saat masuk dibandingkan dengan saat keluar rumah sakit, perbedaan tersebut menuju kearah perbaikan. Efek samping obat dalam kimia darah tidak ditemukan dalam penelitian ini, sama seperti yang dilaporkan oleh Chitchang dkk, 1989<sup>14</sup>.

Penderita pada saat masuk rumah sakit didapat sedikit peninggian kadar bilirubin total dan kreatinin darah. Peninggian kadar bilirubin total dapat disebabkan akibat penghancuran sel darah merah oleh parasit<sup>15</sup>, sedangkan peninggian kadar kreatinin mungkin karena terdapat dehidrasi relatif pada penderita sebagai akibat demam dan tidak mau makan dan minum karena mual - muntah<sup>16</sup>.

Pada saat keluar rumah sakit atau masa penyembuhan (hari 3-5), terdapat penurunan nilai rata-rata hemoglobin, eritrosit dan protein. Hal ini dapat disebabkan karena adanya penghancuran sel darah merah oleh parasit, pemasukan makanan yang berkurang karena ada perasaan mual dan muntah.

Angka kesembuhan halofantrin pada penelitian ini adalah 98,4%, sedangkan beberapa peneliti lain yang juga menggunakan halofantrin 3x500 mg tiap 6 jam, memberi angka kesembuhan antara 88,5-100%<sup>17</sup>. Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan halofantrin adalah  $22,4 \pm 2,7$  jam, berarti lebih cepat dibandingkan beberapa peneliti lain yang memerlukan waktu antara 28,8-68,1 jam<sup>17</sup>. Waktu untuk bebas parasitnya adalah  $58,3 \pm 5,2$  jam, hampir sama atau lebih cepat atau lebih lambat dibandingkan yang ditemukan beberapa peneliti lain yaitu antara 42,4-75,9 jam<sup>17</sup>.

Mengenai efikasi halofantrin bila dibandingkan dengan meflokuin, ternyata waktu untuk bebas panas berbeda bermakna. Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan oleh meflokuin lebih cepat ( $9,3 \pm 2,4$  jam), sedangkan peneliti lain yang menggunakan meflokuin dengan cara sama memerlukan waktu lebih lama (54 jam)<sup>18</sup>.

Efek samping yang ditimbulkan oleh halofantrin yaitu diare, mual, berdebar dan pusing adalah ringan dan sembuh tanpa

pengobatan. Hal ini sesuai dengan yang ditemukan oleh para peneliti lain<sup>17</sup>.

## KESIMPULAN

Halofantrin memberikan hasil baik dan aman pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi di daerah resisten klorokuin.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan R.I. di Jakarta; Kepala Sub Dit P2B2 dan staf, Ditjen PPM-PLP Departemen Kesehatan R.I. di Jakarta; Kepala Direktorat Pengawasan Obat dan staf, Dit. Jen. POM Departemen Kesehatan R.I. di Jakarta; Kepala Kantor Wilayah Departemen Kesehatan Propinsi Kalimantan Timur dan staf, Samarinda; Pimpinan Smith Kline & French/Beechem dan staf; Pimpinan PT. Roche dan staf, Jakarta; Pimpinan PT. ITCI khususnya RS ITCI dan staf, di Jakarta dan Balikpapan; diucapkan terima kasih atas bantuan dan pengarahan yang berharga sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Arbani, P.R. (1991) Situasi malaria di Indonesia. Simposium QBC, FKUI, Jakarta, 28 Nopember.
2. Hoffman, S.L., Dimpudus, A.J., Rustam, D., dkk. (1985) R II and R III type resistance of *Plasmodium falciparum* to combination of mefloquine and sulfadoxine/pyrimethamine in Indonesia. *Lancet*, 1039-1040.
3. Marwoto, H.A., Simanjuntak, C.H., Sulaksana, S.T., dkk. (1985) Penelitian resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap Pirimethamin dan Fansidar di Indonesia. Kumpulan makalah Seminar Nasional Hasil Penelitian Perguruan Tinggi, jilid 3 : 21-31.

4. Marwoto, H.A., Arbani, P.R., Sulaksono S.T., dkk. (1984- 1985) Laporan Akhir Penelitian Resistensi **Plasmodium falciparum** terhadap Fansidar di Indonesia. Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I.
5. Pribadi, W., Dakung, L.S., dan Ajung, S.A. (1983) Infeksi **Plasmodium falciparum** resisten terhadap klorokuin dari beberapa daerah di Indonesia. *Medika*, 8: 689-693.
6. Hoffman, S.L., dkk. (1983) In vitro studies of the sensitivity of **Plasmodium falciparum** to mefloquin in Indonesia. Panel Diskusi Seminar Parasitologi Nasional dan Kongres ke 2 P4I, Bandung, Agustus.
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. (1990) Malaria. Tes resistensi *in vivo* dan *in vitro* untuk **P. falciparum**. No. 9.
8. Rumah Sakit ITCI, Kenangan, Balikpapan. (1989) Laporan tahunan kunjungan penderita di Rumah Sakit ITCI Kenangan, Balikpapan.
9. Broom, C. (1989) Human pharmacokinetics of halofantrine hydrochloride. *Parasitology Today Suppl* : 15-20.
10. Manson-Bahr, P.E.C., & Apted, F.I.C., (1983) Malaria and Babesiosis, In : 18<sup>th</sup> ed. *Manson's Tropical Disease*. London : The English Language Book Society and Bailliere Tindall. : 38-69.
11. Miller, L.H. (1984) Malaria. In : 1<sup>st</sup> eds. *Tropical and Geographical Medicine*. New York : Mc Graw Hill Book Company : 223-239.
12. Oemijati, S. (1990) Komunikasi pribadi.
13. Tjitra, E. (1990) Sensitivitas **P. falciparum** terhadap beberapa obat antimalaria di desa Pekandangan, Jawa Tengah. Seminar Parasitologi Nasional VI & Kongres P4I, Pandaan-Pasuruan, 23-25 Juni.
14. Chitchang, S dan Wongteptien, S. (1989) A Clinical Trial of Halofantrine in Acute Uncomplicated malaria in Thai Soldiers. Halofantrine in the treatment of multidrug resistant malaria. *Suppl Parasitology Today* : 21-26.
15. Hall, A.P., dkk. (1975) Jaundice in Falciparum malaria. Annual report SEATO Medicine Research Laboratory : 234-236.
16. Sitprija, V. (1970) Renal involvement in malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 64 (5) : 695- 699.
17. Horton, R.J. dan Parr, S.N. (1989) Halofantrine : an overview of efficacy and safety. *Suppl Parasitology Today* : 65-79.
18. Karbwang, J., dkk. (1988) Single dose mefloquine pharmacokinetics in healthy Thai subjects and Thai patient's with falciparum malaria. XII<sup>th</sup> International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 18-23 September, Amsterdam, The Netherlands.