

# PENGOBATAN ARTESUNAT PADA PENDERITA MALARIA FALSIPARUM TANPA KOMPLIKASI DI DAERAH RESISTEN *MULTIDRUG*.

Emiliana Tjitra\*, Sri Oemijati\*\*, Wita Pribadi\*\*, PR Arbani\*\*\*  
dan Marvel Renny\*

## ABSTRACT

*A treatment trial of artesunate for uncomplicated falciparum malaria cases was conducted at ITCI Hospital, Balikpapan, East Kalimantan, Indonesia, in November 1992 - Januari 1993. The objectives of this study were to assess the efficacy and safety of artesunate.*

*Thirty eight falciparum malaria patients who had been selected according to criteria for the in vivo sensitivity test were treated orally with 100 mg artesunate 12 hourly on D0 and followed 50 mg 12 hourly on D1-4. All patients were hospitalized until declared cured clinically and parasitologically.*

*The most prevalent clinical symptoms of these malaria patients were fever (84,2%), headache (81,6%), nausea (73,7%) and splenomegaly (71,0%). The cure rates of artesunate were 100% (38/38 and 28/28) on D7 and D14, but on D21 and D28 there were 88,2% (15/17) and 75% (6/8) because of the presence of late R1 cases. The mean fever clearance time (FCT) and parasite clearance time (PCT) were as follows 15,1 1,8 h and 32,1 3,0 h (D7), 14,1 2,2 h and 33,3 3,8 h (D14), 15,7 3,0 h and 37,6 5,6 h (D21), 14,0 4,6 h and 32,0 5,9 h (D28) respectively. No side effect was found clinically and on laboratory examinations.*

*Artesunate is effective and safe for treatment of uncomplicated falciparum malaria until D14 in a multidrug resistant area. A sequential combination of artesunate and other antimalarial drugs should be studied to achieve a radical cure.*

## PENDAHULUAN

Pengobatan malaria falsiparum di Indonesia merupakan salah satu masalah dalam pemberantasan malaria. Hal ini disebabkan karena malaria falsiparum dapat menyebabkan malaria berat dan merupakan jenis malaria yang

banyak mengakibatkan kematian serta telah resisten terhadap beberapa obat antimalaria.

*Plasmodium falciparum* resisten klorokuin pernah ditemukan di 27 propinsi, dan di beberapa propinsi telah didapatkan adanya resistensi *multidrug in vivo* atau *in vitro*<sup>1-3</sup>.

---

\* Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Depkes RI, Jakarta

\*\* Bagian Parasitologi, FKUI, Jakarta.

\*\*\* Direktorat Jenderal PPM & PLP, Depkes RI, Jakarta.

Kasus resisten juga ditemukan terhadap obat antimalaria yang belum terdaftar dan beredar di Indonesia<sup>4-5</sup>.

Rumah Sakit International Timber Corporation (RS. ITCI) adalah rumah sakit yang umumnya melayani pekerja ITCI yang bekerja di hutan dengan malaria sebagai penyakit utamanya<sup>6</sup>. Daerah tersebut merupakan daerah *P. falciparum* resisten *multidrug* dan telah ditemukan kasus malaria falsiparum yang resisten terhadap meflokuin dan halofantrin walaupun obat tersebut belum dipakai di Indonesia<sup>3-5</sup>.

Artemisinin adalah obat antimalaria yang berkembang dari obat tradisional Cina dan berasal dari ekstrak tumbuhan *Artemisia annua L.* Obat ini bekerja sangat cepat dan bersifat skizontosid darah. Artesunat merupakan salah satu derivat artemisinin yang dapat diberikan per oral (tablet) dan parenteral (intravena). Dalam penelitian klinis, obat ini menunjukkan efikasi yang tinggi dan toksisitas rendah pada pengobatan malaria tanpa komplikasi, malaria komplikasi, malaria vivax, malaria falsiparum yang resisten klorokuin maupun resisten *multidrug*<sup>7</sup>.

Sebagai persiapan untuk mendapatkan obat antimalaria alternatif yang efektif untuk pengobatan malaria falsiparum yang resisten *multidrug* dan mencegah berkembangnya penyakit tersebut jadi berat maka dilakukan penelitian pengobatan artesunat pada penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan. Penelitian ini

bertujuan untuk mengetahui efikasi dan keamanan artesunat tersebut.

## BAHAN DAN CARA

### *Tempat dan waktu*

Penelitian dilakukan di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, Kalimantan Timur, pada bulan November 1992 sampai Januari 1993.

### *Pemilihan penderita*

Penelitian ini merupakan uji klinik dengan penderita yang diteliti harus memenuhi persyaratan tes sensitivitas *in vivo* menurut WHO<sup>8</sup> yaitu :

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

### *Perawatan*

Penderita terpilih dirawat di rumah sakit yang secara rutin disemprot DDT dan pintu jendelanya tertutup kasa. Lama perawatan disesuaikan dengan waktu yang dibutuhkan untuk pengobatan yaitu minimal 5 hari (H) dan secara klinis dan parasitologis dinyatakan sembuh.

Setiap penderita mempunyai buku status sendiri. Sebelum diobati dilakukan pemeriksaan klinis, parasitologis dan laboratoris lain yaitu pemeriksaan rutin darah (hemoglobin, leukosit dan hitung jenis, eritrosit, dan trombosit) dan kimia darah (bilirubin, protein, SGOT, SGPT, fosfatase alkali, glukosa, ureum dan kreatinin).

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

#### *Pengobatan*

Obat antimalaria yang dipakai adalah artesunat (Artesunate<sup>R</sup>), tablet putih yang berisi 50 mg dihidroartemisinin - 12 - - suksinat. Total dosis yang diberikan adalah 600 mg yaitu 100 mg (2 tablet) tiap 12 jam pada H0, kemudian dilanjutkan 50 mg (1 tablet) tiap 12 jam pada H1-4 secara oral. Setiap penderita juga diberikan dosis tunggal 2 tablet primakuin (30 mg). Selama perawatan tidak diberikan obat lain kecuali artesunat tersebut.

#### *Pemeriksaan ulang*

Sebelum penderita dipulangkan, dilakukan pemeriksaan ulang rutin darah dan kimia darah. Pada hari ke 7, 14, 21 dan 28, penderita diingatkan untuk kembali diperiksa ulang parasitologisnya.

Pada waktu dipulangkan, 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 dan bila sakit segera berobat ke RS ITCI.

#### *Pengobatan kasus rekrudesen dan malaria vivax*

Semua kasus rekrudesen diobati dengan kina sulfat tiga kali 400 mg sehari, selama 7 hari dan primakuin 30 mg dosis tunggal<sup>8</sup>. Penderita dengan infeksi *P. vivax* yang ditemukan setelah bebas *P. falciparum* atau selesai pengobatan atau selesai perawatan di rumah sakit, diobati dengan klorokuin 25 mg/kg BB dalam 3 hari dan primakuin 15 mg/hari selama 5 hari<sup>9</sup>. Kasus rekrudesen dan malaria vivax tersebut dikeluarkan dari analisis efikasi obat.

#### *Analisis data*

Data diolah dan dianalisis dengan bantuan program komputer ISSA (Integrated System for Survey Analysis) dan SPSS dengan menggunakan t-test.

#### **HASIL**

Hanya 38 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang dapat diteliti karena keterbatasan persediaan obat dan dana.

Penderita tersebut berumur antara 18-44 tahun, seluruhnya adalah laki-laki pekerja di hutan dan 86,9% (33/38) berasal dari luar

Kalimantan. Di antara mereka 65,8% (25/38) pernah menderita malaria dalam 6 bulan terakhir. Berat badan penderita saat masuk rumah sakit antara 39-81 kg dengan suhu tubuh antara 36 - 40,1°C, dan kepadatan parasit aseksual *P. falciparum* antara 957-94.640 per ul darah (tabel 1).

Lebih dari 50% penderita datang dengan keluhan panas (84,2%), sakit kepala (81,6%), mual (73,7%), menggigil (57,9%) dan sakit perut (57,9%). Pada pemeriksaan klinis yang paling sering ditemukan adalah splenomegali (71,0%) yaitu antara H1-H3 (tabel 2).

**Tabel 1. Karakteristik penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati dengan artesunat, RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1992/1993.**

No.	Karakteristik	Keterangan
1.	Umur ( $x \pm SE$ ) tahun	26,2 $\pm$ 1,0
2.	Jenis kelamin = laki : perempuan	38 : 0
3.	Pekerjaan = pekerja hutan : lain	38 : 0
4.	Asal = Kalimantan : lain-lain	5 : 33
5.	Pernah malaria = ya : tidak	25 : 13
6.	Berat badan = ( $x \pm SE$ ) kg	53,5 $\pm$ 1,7
7.	Suhu badan = ( $x \pm SE$ ) °C	37,8 $\pm$ 0,2
8.	Jumlah parasit = ( $x \pm SE$ ) /Ul	19.051 $\pm$ 3.027

**Tabel 2. Gejala klinis penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati dengan artesunat, RS. ITCI, Balikpapan, 1992/1993.**

No.	Gejala klinis	Jumlah* (%)
1.	Panas / demam	32 (84,2)
2.	Menggigil	22 (57,9)
3.	Sakit kepala	31 (81,6)
4.	Sesak	3 ( 7,8)
5.	Mual	28 (73,7)
6.	Muntah	8 (21,0)
7.	Sakit perut	22 (57,9)
8.	Diare	4 (10,5)
9.	Pucat	10 (26,3)
10.	Hepatomegali	3 ( 7,9)
11.	Splenomegali	27 (71,0)

\* Jumlah kasus = 38.

Hasil pemeriksaan darah rutin pada saat masuk dan keluar rumah sakit menunjukkan nilai rata-rata yang normal kecuali eritrosit dan trombosit yang sedikit lebih rendah dari pada normal (eritrosit 4-5 juta/ul) dan trombosit 200.000/ul). Bila dibandingkan nilai pada saat masuk dan keluar rumah sakit tidak ditemukan perbedaan nyata kecuali pada nilai trombosit (tabel 3).

Demikian pula hasil pemeriksaan kimia darah pada saat masuk dan keluar rumah sakit, menunjukkan nilai rata-rata yang normal kecuali bilirubin dan kreatinin pada saat masuk rumah sakit sedikit lebih tinggi dari normal (bilirubin  $\leq 1$  mg%, kreatinin  $\leq 1,1$  mg%). Bila dibandingkan nilai pada saat masuk dan keluar rumah sakit, tidak ditemukan perbedaan kecuali pada nilai bilirubin, ureum, dan glukosa (tabel 3).

Seluruh penderita dapat diteliti sampai H7 dengan angka kesembuhan 100%, waktu bebas panas antara 0-36 jam dan waktu bebas parasit antara 12-96 jam. Dari 38 penderita tersebut hanya 28 orang yang kembali pada H14 dan angka kesembuhan dari ke 28 penderita tersebut juga 100% dengan waktu bebas panas antara 0-36 jam dan waktu bebas parasit antara 12-96 jam. Dari 28 penderita tersebut yang kembali pada H21 adalah 22 orang, 5 orang diantaranya terinfeksi *P. vivax* dan ditemukan 2 kasus R1 kasep, sehingga angka kesembuhan menjadi 88,2% (15/17) dengan waktu bebas panas juga antara 0-36 jam dan bebas parasit 12-96 jam. Pada H28 hanya 10 penderita yang kembali memeriksakan diri, 2 di antaranya juga terinfeksi *P. vivax* dan ditemukan 2 kasus R1 kasep, sehingga angka kesembuhan menjadi 75% (6/8) dengan waktu bebas panas 0-32 jam dan waktu bebas parasit 12-48 jam (tabel 4).

**Tabel 3. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi pada saat masuk dan keluar RS. ITCI, Balikpapan, 1992/1993.**

No.	Jenis Pemeriksaan	Masuk RS ( $\bar{x} \pm SE$ )	Keluar RS ( $\bar{x} \pm SE$ )	$p < = 0,05$
1.	Hemoglobin (g%)	12,7 $\pm$ 0,3	12,3 $\pm$ 0,3	TB
2.	Leukosit (/ul)	7.843 $\pm$ 552	8.731 $\pm$ 443	TB
3.	Eritrosit (juta/ul)	3,5 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,1	TB
4.	Trombosit (/ul)	175.577 $\pm$ 8.554	198.889 $\pm$ 6.145	B
5.	Bilirubin (mg%)	1,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	B
6.	Protein (mg%)	6,7 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,2	TB
7.	SGOT (IU)	15,4 $\pm$ 1,3	14,0 $\pm$ 1,6	TB
8.	SGPT (IU)	13,8 $\pm$ 1,6	14,9 $\pm$ 1,6	TB
9.	Fosfatase alkali (IU)	152,2 $\pm$ 12,7	150,5 $\pm$ 13,0	B
10.	Glukosa (mg%)	96,5 $\pm$ 4,3	76,0 $\pm$ 2,0	B
11.	Ureum (mg%)	35,3 $\pm$ 2,0	23,1 $\pm$ 1,1	B
12.	Kreatinin (mg%)	1,2 $\pm$ 0,03	1,1 $\pm$ 0,04	TB

TB = Tidak Bermakna.

B = Bermakna.

**Tabel 4. Efikasi artesunat pada pengobatan penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS. ITCI, Balikpapan, 1992/1993.**

Hari penelitian	Jumlah kasus	Angka kesembuhan (%) (S/S + R)	Waktu bebas panas ( $x \pm SE$ ) jam	Waktu bebas parasit ( $x \pm SE$ ) jam	Keterangan
7	38	100 (38/38)	15,1 $\pm$ 1,8	32,1 $\pm$ 3,0	
14	28	100 (28/28)	14,1 $\pm$ 2,2	33,3 $\pm$ 3,8	
21	22	88,2 (15/17)	15,7 $\pm$ 3,0	37,6 $\pm$ 5,6	5 P. vivax, 2 R1 kasep.
28	10	75 ( 6/8 )	14,0 $\pm$ 4,6	32,0 $\pm$ 5,9	2 P. vivax, 2 R1 kasep.

## PEMBAHASAN

Sebagian penderita malaria berat yang dirujuk ke R.S Balikpapan tidak dapat tertolong. Pada umumnya mereka mempunyai riwayat pengobatan yang gagal yaitu terlambat mendapat pengobatan atau merupakan malaria yang resisten terhadap obat-obat antimalaria yang telah didaftar dan dipakai di Indonesia yaitu klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin dan kina<sup>10</sup>. Untuk mengatasi hal tersebut dilakukan uji coba artesunat yang sudah dikenal bekerja sangat cepat dan aman untuk penderita malaria falsiparum resisten *multidrug*.<sup>7</sup>

Dalam penelitian ini karakteristik penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di R.S ITCI tidak banyak berbeda, sedangkan pada gejala klinis ditemukan keluhan mual (63,7%) dan splenomegali (71,0%) lebih banyak bila dibandingkan yang ditemukan pada tahun 1990/1991 yaitu 57,3% dan 19,8%<sup>5</sup>.

Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah pada saat masuk rumah sakit terdapat nilai rata-rata yang sedikit lebih rendah dari eritrosit, trombosit dan sedikit lebih tinggi bilirubin dan kreatinin, yang umum dapat ditemukan pada setiap penderita malaria<sup>11-13</sup>. Hal ini membuktikan bahwa terjadi perbaikan yang nyata yaitu nilai rata-rata menjadi normal pada saat penderita sembuh atau keluar rumah sakit.

Tidak semua penderita yang diteliti dapat diikuti sampai H28. Walaupun demikian artesunat menunjukkan efikasi yang baik terutama dalam 2 minggu pertama masa pengobatan yaitu angka kesembuhan 100%, rata-rata waktu bebas panas kurang 1 hari, rata-rata waktu bebas parasit kurang dari 2 hari dan tanpa ditemukan efek samping. Setelah itu angka kesembuhan menurun menjadi 88,2%

pada H21 dan 75% pada H28 karena ditemukan kasus R1 kasep.

Di Thailand, artesunat 600 mg dalam 5 hari memberi angka kesembuhan pada H28 sedikit lebih tinggi yaitu 76-90%, tetapi sedikit lebih lama waktu bebas panas yaitu kurang dari 2 hari sedangkan waktu bebas parasit hampir sama yaitu kurang dari 2 hari<sup>14-17</sup>.

Di Cina, artesunat 3 gram dalam 3 hari hanya memberi angka kesembuhan 58,8% pada H28 dengan waktu bebas panas juga kurang dari 1 hari dan waktu bebas parasit kurang dari 2 hari<sup>18</sup>. Bila diberikan dengan artesunat 2 gram dalam 2 hari, waktu bebas panas yang dibutuhkan juga kurang dari 1 hari tetapi waktu bebas parasit menjadi lebih lama yaitu kurang dari 3 hari<sup>19</sup>. Walaupun di Cina artesunat diberikan dengan dosis yang jauh lebih besar tetapi tidak menunjukkan efikasi yang lebih baik dari artesunat 600 mg yang diteliti di Thailand dan Indonesia. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan lama pengobatan atau *P. falciparum* di Cina telah toleran terhadap artesunat mengingat obat tersebut telah dikenal dan dipakai sejak 2.000 tahun yang lalu.

Artesunat dikenal mempunyai waktu paruh yang sangat pendek yaitu dalam beberapa jam dan terutama membunuh bentuk skizon muda<sup>7</sup> sehingga tak mengherankan ditemukan 4 kasus rekrudesen setelah H14. Peneliti-peneliti lain juga menemukan kasus rekrudesen setelah H14 (H15-H28)<sup>15-16,18</sup>. Menghadapi kenyataan ini beberapa peneliti telah melakukan pengobatan kombinasi dengan obat

antimalaria lain yang mempunyai waktu paruh panjang (meflokuin atau sulfadoksin-pirime-tamin)<sup>18</sup> atau pengobatan artesunat diteruskan dengan obat-obat tersebut untuk mendapatkan efikasi yang maksimal<sup>14</sup>.

Timbulnya 7 kasus *P. vivax* selama penelitian setelah H14, juga didapatkan oleh peneliti-peneliti di Thailand dan Cina<sup>15-19</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa artesunat tidak mempunyai efek skizontosid jaringan. Pemberian primakuin dosis tunggal 30 mg pada pengobatan ini hanya untuk pengobatan radikal terhadap infeksi *P. falciparum*. Untuk dapat mencegah timbulnya *P. vivax* selama pengobatan artesunat, perlu dipikirkan pemberian primakuin yang dapat membunuh *P. vivax* yang ada dalam sel hati (hipnosit) yaitu selama 5-14 hari.

Dalam pengobatan artesunat oral ini tidak ditemukan keluhan dan efek samping obat dalam kimia darah. Demikian pula penelitian di Cina walaupun dengan dosis artesunat yang lebih besar yaitu 3 gram tidak ditemukan efek samping<sup>18</sup>, sedangkan beberapa peneliti di Thailand dengan dosis 600 mg menemukan beberapa keluhan yaitu antara lain : sakit kepala, pusing, mual, muntah, sakit perut, diare, gatal-gatal dan rambut rontok<sup>14, 16-17</sup>.

## KESIMPULAN

Pengobatan artesunat 600 mg oral dalam 5 hari pada malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI memberikan hasil yang baik hanya selama 2 minggu pertama. Oleh sebab itu perlu

dipikirkan pemberian primakuin 5-14 hari untuk dapat membunuh bentuk hipnosit *P. vivax*, dan pengobatan artesunat dikombinasikan dengan obat antimalaria lain untuk mendapatkan kesembuhan radikal.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI di Jakarta; Kepala Direktorat Pengawasan Obat, Ditjen POM, Depkes RI di Jakarta; Kepala Kantor Wilayah Depkes RI Propinsi Kalimantan Timur di Samarinda; Pimpinan PT ITCI khususnya RS ITCI dan staf di Jakarta dan Balikpapan; SEAMEO-Trop Med di Bangkok dan Jakarta; diucapkan terima kasih atas bantuan dan pengarahan yang berharga sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Arbani PR. (1991). Situasi malaria di Indonesia. Simposium QBC, FKUI, Jakarta, 28 Nopember 1991.
2. Tjitra E, Marwoto H, Sulaksono S dkk. (1991). Penelitian obat antimalaria. Buletin Penelitian Kesehatan 1991; 19 (4) : 15 - 23.
3. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W dkk. Pengobatan penderita malavia falsiparum tanpa komplikasi dengan meflokuin di daerah resisten klorokuin. Buletin Penelitian Kesehatan (in press).
4. Hoffman SL dkk. (1983). In vitro studies of the sensitivity of *Plasmodium falciparum* to mefloquine in Indonesia. Panel Diskusi Seminar Parasitologi Nasional dan Kongres ke 2 P4I, Bandung, Agustus 1983.
5. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W. (1992). Pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan halofantrin di daerah resisten klorokuin. Buletin Penelitian Kesehatan 1992; 20 (1) : 1 - 8.
6. Rumah Sakit ITCI, Kenangan, Balikpapan. (1993). Laporan tahunan kunjungan penderita di Rumah Sakit ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1989 - 1992.
7. Qinghaosu. (1979). Antimalaria Coordinating Research Group. Antimalaria studies on qinghaosu. China Medical Journal 1979; 92: 811-816.
8. 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, 1990.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. (1990). Malaria : Pengobatan no. 3, 1990.
10. Oey Tjeng Sin. Kepala Unit Gawat Darurat RSU Balikpapan. Komunikasi pribadi.
11. Srichaikul T. (1973). Hematological changes in human malaria. Journal Medical Association Thailand 1973; 56 : 658-663.
12. Hall AP dkk. (1975). Jaundice in falciparum malaria. Annual report SEATO Medicine Research Laboratory 1975 : 234-236.
13. Sitprija V (1970). Renal involvement in malaria. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1970; 64 (5): 695- 699.
14. Locareesuwan S, Viravan S, Vanijanonta S dkk. (1992). Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. Lancet 1992; 339: 821-824.
15. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S dkk. (1991). Clinical trial of artesunate and artemether on multidrug resistant falciparum malaria in Thailand. A preliminary report. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1991; 22 : 380-385.



16. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S dkk. (1991). Double blind randomised clinical trial of oral artesunate at once or twice daily dose in falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 : 539-543.
17. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S dkk. (1991). Double blind randomised clinical trial of two different regimens of oral artesunate in falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 : 534-538.
18. Li GQ, Guo XB, Fu LC dkk. (1984). Randomised comparative study of mefloquine, qinghaosu, and pyrimethamine-sulfadoxine in patients with falciparum malaria. *Lancet* 1984; ii : 1360-1361.
19. Jiang JB, Guo XB, Li GQ dkk. (1982). Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. *Lancet* 1982; ii: 285-288.