

PENGOBATAN PENDERITA MALARIA FALSIPARUM TANPA KOMPLIKASI DENGAN MEFLOKUIN DI DAERAH RESISTEN KLOOROKUIN

Emiliana Tjitra¹, Sri Oemijati², Wita Pribadi², Marvel Reny¹
P.R. Arbani³, Ali Romzan³ dan Hariyani Marwoto¹

ABSTRACT

Treatment with mefloquine of uncomplicated falciparum malaria patients was undertaken in ITCI Hospital, Balikpapan, East Kalimantan, Indonesia in 1991. This study was conducted to assess the efficacy and safety of mefloquine, and to assess in vitro sensitivity of P. falciparum to other antimalarials currently in use.

A total of 16 falciparum malaria patients who had been selected according to WHO criteria for the drug sensitivity test were treated with 750 mg mefloquine single dose orally. All patients were hospitalized for 3-5 days and followed up on day 7, 14, 21 and 28. Clinical and parasitological examinations were carried out during the study, haematological and biochemical examinations were also performed before drug administration and when the patient was discharged from the hospital.

The main presenting symptoms were chills, headache and fever. Cure rate was 100% with the mean fever clearance time and parasite clearance time was 9.3 ± 2.4 hours and 47.1 ± 3.7 hours respectively. No significant drug-related changes were noted in hematological or biochemical parameters. Only nausea was observed as a side effect of mefloquine which was mild and disappeared without treatment. ITCI Hospital area is a highly chloroquine resistant area (90,9%) and also as a multidrug resistant area (50%).

This study shows that mefloquine is effective and safe for the treatment of uncomplicated falciparum malaria resistant to chloroquine as well as for multidrug resistant cases.

PENDAHULUAN

Plasmodium falciparum resisten terhadap obat anti malaria sudah merupakan masalah besar dalam pemberantasan malaria di Indonesia. Seluruh propinsi telah melaporkan adanya kasus resisten terhadap klorokuin¹. Demikian pula di beberapa propinsi telah ditemukan kasus resisten terhadap sulfadoksin-

pirimetamin^{1,2,3,4,5,6}. Di Kalimantan Timur dilaporkan bahwa kasus malaria falsiparum meningkat dan penyebaran kasus resisten klorokuin bertambah luas⁷.

Meflokuin adalah obat antimalaria golongan metanol-kuinolin yang bersifat skizontosida darah untuk semua spesies parasit malaria, dan terutama dipersiapkan untuk

1 Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Depkes RI, Jakarta

2 Bagian Parasitologi, FKUI, Jakarta

3 Direktorat Jenderal PPM & PLP, Depkes RI, Jakarta.

mengobati malaria falsiparum resisten klorokuin⁸. Obat ini belum terdaftar dan tidak digunakan di Indonesia. Dalam penelitian farmakokinetik, meflokuin merupakan obat antimalaria ideal untuk pengobatan maupun profilaksis karena diabsorpsi dengan baik dan mempunyai waktu paruh yang cukup lama yaitu 2-3 minggu⁹.

Uji klinik meflokuin sudah dimulai sejak tahun 1972 di beberapa negara yang merupakan daerah endemi malaria, dengan angka kesembuhan hampir 100%^{10,11}. Di Thailand dan Filipina *P. falciparum* resisten meflokuin dilaporkan sudah mulai menyebar^{12,13}. Di Indonesia belum pernah dilakukan uji klinik tetapi sudah dilakukan beberapa penelitian sensitivitas meflokuin, dan ditemukan kasus *P. falciparum* resisten meflokuin *in vitro* maupun *in vivo*^{5,14}.

Dengan uji pengobatan meflokuin pada penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi dapat diketahui efikasi dan efek samping obat tersebut. Untuk mengetahui keadaan sensitivitas *P. falciparum* terhadap obat antimalaria lain yang dipakai di Indonesia maka pada waktu yang sama dilakukan juga tes sensitivitas *in vitro* di daerah resisten klorokuin yaitu Kalimantan Timur.

BAHAN DAN CARA

Tempat dan waktu

Uji pengobatan meflokuin dilakukan di Rumah Sakit International Timber Corporation Indonesia (ITCI), Kenangan, Balikpapan, Kalimantan Timur, pada Oktober 1990 - Maret 1991.

Pemilihan penderita

Dipilih penderita malaria dengan syarat-syarat sesuai kriteria tes sensitivitas obat *in-vivo* dan *in-vitro* menurut WHO⁷ yaitu :

1. Umur 13 - 60 tahun.
2. Menderita infeksi tunggal *P. falciparum* dengan bentuk aseksual
3. Tidak menderita sakit berat 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 dan pemeriksaan

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

Sebelum diobati penderita diperiksa secara klinis, parasitologis serta dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan rutin darah (hemoglobin, eritrosit, trombosit, leukosit dan hitung jenis) dan kimia darah (bilirubin, protein, fosfatase alkali, SGOT, SGPT, glukosa, ureum dan kreatinin). Selain itu juga dilakukan tes sensitivitas *in vitro* terhadap obat antimalaria klorokuin,

sulfadoksin-pirimetamin, dan kina dengan menggunakan kit WHO.

Selama perawatan, setiap penderita diikuti perkembangan klinisnya, diperiksa suhu tubuhnya 5 kali sehari yaitu pukul 6⁰⁰, 10⁰⁰, 14⁰⁰, 18⁰⁰, dan 22⁰⁰. Pemeriksaan parasitologis dilakukan setiap 12 jam sampai negatif 3 kali berturut-turut. Setiap keluhan dan tanda-tanda klinis dicatat dalam status, dan selama perawatan tidak diberikan obat apapun kecuali kompres.

Pengobatan

Enam belas penderita yang terpilih diobati dengan meflokuin (Lariam^R) dosis tunggal 750 mg (3 tablet @ 250 mg), secara oral. Meflokuin diperoleh dengan izin khusus dari Direktorat Pengawasan Obat, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan R.I.

Pemeriksaan ulang

Sebelum penderita dipulangkan, dilakukan pemeriksaan laboratorium ulang yaitu pemeriksaan rutin darah 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.

Analisis data

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

HASIL

Karakteristik penderita

Sebanyak 16 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang terpilih, berumur antara 16-49 tahun dan semuanya adalah laki-laki. Hampir semua merupakan pendatang, buruh yang bekerja di hutan dan pernah sakit malaria (93,8%). Suhu tubuh penderita antara 36,0-41,0 °C dengan kepadatan parasit antara 960-109.430/mm³ darah (tabel 1).

Gejala klinis

Gejala klinis penderita yang paling sering dijumpai pada saat masuk rumah sakit adalah menggigil (100%), sakit kepala (100%) dan panas atau demam (87,5%). Gejala klinik lain yang dijumpai adalah mual-muntah, diare, oliguria dan splenomegali (tabel 2).

Hasil pemeriksaan darah

Dari 16 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi hanya 14 penderita yang dapat diteliti sampai hari ke 28.

Hasil pemeriksaan rutin darah dan kimia darah umumnya menunjukkan nilai rata-rata yang normal, baik pada saat masuk rumah sakit (sebelum diobati) maupun pada saat keluar rumah sakit (sesudah diobati). Pada saat masuk rumah sakit, jumlah trombosit rata-rata ($194.143 \pm 6.727/\text{mm}^3$) dan kadar glukosa rata-rata ($56.8 \pm 3,7 \text{ mg\%}$) sedikit di bawah normal (nilai trombosit dan glukosa normal di laboratorium RS ITCI adalah $200.000/\text{mm}^3$ dan $76-110 \text{ mg\%}$), sedangkan kadar bilirubin rata-rata ($1,2 \pm 0,1 \text{ mg\%}$) sedikit di atas normal (nilai bilirubin normal di RS ITCI adalah sampai 1 mg\%).

Tabel 1. Karakteristik penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No.	Karakteristik	
1.	Umur = $(X + SE)$ tahun	25,9 + 2,2
2.	Sex = L : P	16 : 0
3.	Asal = Asli : Pendatang	1 : 15
4.	Pekerjaan = Pekerja di hutan : penduduk	15 : 1
5.	Pernah sakit malaria : Tidak	15 : 1
6.	Suhu = $(X + SE) \circ C$	38.0 + 0,4
7.	Kepadatan Parasit = $(X + SE)/UI$	32.288 + 8.653

Tabel 2. Gejala klinis penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi pada saat masuk RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No	Gejala klinis	Jumlah (%)
1.	panas/demam	14 (87,5)
2.	menggigil	16 (100,0)
3.	sakit kepala	16 (100,0)
4.	mual-muntah	4 (25,0)
5.	diare	1 (6,3)
6.	oliguria	1 (6,3)
7.	splenomegali	1 (6,3)

Pada analisis data ditemukan perbedaan bermakna ($p,05$) pada kadar bilirubin rata-rata yang diperiksa saat masuk rumah sakit (1,2 0,1 mg%) dibandingkan pada saat keluar rumah sakit (0,7 0,1 mg%). Selain itu juga ditemukan penurunan nilai rata-rata hasil pemeriksaan rutin darah dan kimia darah pada saat penderita keluar rumah sakit, kecuali kadar SGPT (nilai SGPT normal di RS ITCI adalah 17-22 IU) dan glukosa rata-rata yang sedikit meningkat (tabel 3).

Efikasi meflokuin

Angka kesembuhan dari 14 penderita yang dapat diteliti sampai hari ke 28 adalah 100%. Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan (fever clearance time) antara 0-44 jam dengan nilai rata-rata 9,3 2,4 jam, sedangkan waktu untuk bebas parasit yang dibutuhkan (parasite clearance time) antara 36-84 jam dengan nilai rata-rata 47,1 3,7 jam (tabel 4).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan rutin darah dan kimia darah penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati meflokuin pada saat masuk dan keluar RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No	Jenis pemeriksaan	Masuk RS (X ± SE)	Keluar RS (X ± SE)	P < 0,05
1.	Hemoglobin (g %)	14,1 ± 0,4	12,2 ± 1,0	TB
2.	Leukosit (/mm ³)	6.721 ± 521	5.750 ± 652	TB
3.	Eritrosit (juta/mm ³)	4,0 ± 0,2	3,6 ± 0,3	TB
4.	Trombosit (/mm ³)	194.143 ± 6.727	187.857 ± 15.477	TB
5.	Bilirubin total (mg %)	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1	B
6.	Protein (g %)	7,9 ± 0,3	7,6 ± 0,7	TB
7.	SGOT (IU)	16,5 ± 4,6	11,6 ± 3,4	TB
8.	SGPT (IU)	11,1 ± 1,6	12,6 ± 1,5	TB
9.	Fosfatase-alkali (IU)	149,6 ± 11,6	117,1 ± 12,3	TB
10.	Glukosa (mg %)	56,8 ± 3,7	64,1 ± 6,2	TB
11.	Ureum (mg %)	30,1 ± 2,9	28,0 ± 2,9	TB
12.	Kreatinin (mg %)	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	TB

TB = tidak bermakna

B = bermakna

Jumlah penderita yang diperiksa = 16.

Tabel 4. Hasil Pengobatan meflokuin pada penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No	Efikasi meflokuin	Hasil
1.	Angka kesembuhan (%)	14/14 (100 %)
2.	Waktu untuk bebas panas (X ± SE) jam	9,3 ± 2,4
3.	Waktu untuk bebas parasit (X ± SE) jam	47,1 ± 3,7

Efek samping

Efek samping meflokuin yang ditemukan hanya mual yaitu 12,5% (2/16) dan bersifat ringan yang sembuh tanpa pengobatan.

Hasil tes sensitivitas *in-vitro*

Tes sensitivitas *in-vitro* hanya dilakukan pada kasus dengan jumlah parasit *P. falciparum* antara 1.000-80.000/mm darah.

Dari 12 kasus yang dapat dilakukan tes, ditemukan 90,9% kasus resisten klorokuin, 44,4% resisten sulfadoksin-pirimetamin, dan 9,1% resisten kina. (tabel 5)

Pada analisis lebih lanjut, dari 10 kasus yang resisten klorokuin : 50% hanya resisten klorokuin, 40% resisten klorokuin dan sulfadoksin - pirimetamin, dan 10% resisten klorokuin dan kina (tabel 6).

PEMBAHASAN

Dengan segala keterbatasan yang ada, hanya 16 penderita malaria falsiparum tanpa

komplikasi yang dapat dilakukan uji klinik pengobatan meflokuin.

Pada penelitian ini, penderita umumnya adalah dewasa muda, pendatang, buruh yang bekerja di hutan, pernah sakit malaria, dan semuanya laki-laki. Hal ini disebabkan karena penelitian dilakukan di Rumah Sakit ITCI, pusat industri perkayuan yang terletak di wilayah hutan dan dikenal banyak kasus malariannya¹⁵.

Penderita malaria yang diteliti adalah penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan gejala klinis terutama menggigil, sakit kepala dan demam atau panas, selain mual-

Tabel 5. Hasil tes sensitivitas *in vitro* *P. falciparum* terhadap beberapa obat antimalaria di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No	Obat antimalaria	Jumlah diperiksa	Sensitif (%)	Resisten (%)	Gagal (%)
1.	klorokuin	12	1 (9,1)	10 (90,9)	1 (8,3)
2.	sulfadoksin-pirimetamin	11	5 (55,6)	4 (44,4)	2 (18,2)
3.	kina	12	10 (90,9)	1 (9,1)	1 (8,3)

Tabel 6. Jenis resisten *in vitro* *P. falciparum* terhadap beberapa obat antimalaria di RS ITCI, Kenangan, Balikpapan, 1991.

No	Obat antimalaria	Jumlah resisten (%)
1.	klorokuin	5 (50)
2.	klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin	4 (40)
3.	klorokuin dan kina	1 (10)
T o t a l		10 (100)

muntah, diare dan splenomegali. Oliguria pada penelitian ini bukan merupakan gejala malaria berat, tetapi merupakan akibat kurangnya pemasukan cairan serta makanan dan adanya demam. Selain dari gejala klinis yang sesuai dengan gejala klinis yang biasa dijumpai pada penderita malaria falsiparum^{16,17}, pada hasil pemeriksaan rutin darah dan kimia darah yang dilakukan pada saat masuk rumah sakit menunjukkan bahwa umumnya nilai rata-rata dalam batas normal.

Pada saat masuk rumah sakit, jumlah trombosit rata-rata ditemukan sedikit di bawah normal. Menurut Skudowitz dkk (1973), trombositopenia pada penderita malaria dapat disebabkan karena umur trombosit memendek dan penggantian trombosit meningkat kira-kira dua kali lipat¹⁸. Dari hasil pemeriksaan kimia darah ditemukan kadar bilirubin rata-rata yang sedikit di atas normal. Hal ini dapat disebabkan karena terjadi hemolisis oleh parasit¹⁹ dan meningkatnya eritrofagositosis²⁰. Kadar gula darah rata-rata juga ditemukan sedikit di bawah normal yang mungkin disebabkan oleh pemasukan makanan yang kurang karena adanya mual-muntah, metabolisme yang meningkat karena demam tinggi dan glukosa juga dibutuhkan oleh parasit²¹.

Pada saat keluar rumah sakit hampir semua hasil pemeriksaan rutin darah dan kimia darah menurun nilai rata-ratanya dibandingkan pada saat masuk rumah sakit tetapi tidak berbeda bermakna, kecuali kadar bilirubin rata-rata menurun dengan bermakna dan kadar SGPT serta glukosa rata-rata sedikit meningkat ke arah nilai normal. Hal ini berarti pada penelitian ini tidak ditemukan kelainan kimia

darah akibat pengobatan meflokuin seperti yang dilaporkan oleh peneliti-peneliti lain^{11,22,23}.

Angka kesembuhan meflokuin sampai hari ke 28 uji pengobatan sangat baik yaitu 100%, sedangkan peneliti lain mendapatkan angka kesembuhan 92,5 - 93%^{23,24} untuk dosis sama yaitu 750 mg dan 88- 100% untuk dosis lebih tinggi yaitu 1000 mg^{22,23,25}.

Waktu untuk bebas panas yang dibutuhkan dalam uji klinik ini sangat cepat yaitu 9,3 2,4 jam, sedangkan peneliti lain memerlukan waktu lebih lama yaitu antara 67-84 jam^{25,26}.

Efek samping yang dilaporkan hanya mual. Mual juga merupakan efek samping yang paling sering dijumpai oleh peneliti lain yang bersifat ringan dan sembuh tanpa pengobatan^{9,23}.

Ternyata daerah Rumah Sakit ITCI, Kenangan, Balikpapan, Kalimantan Timur selain merupakan daerah resisten klorokuin (90,9%), juga merupakan daerah resisten terhadap klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin atau klorokuin dan kina (multidrug resistance 50%).

KESIMPULAN

Walaupun dengan jumlah kasus yang terbatas, meflokuin menunjukkan hasil yang baik dan aman pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi, tidak hanya pada penderita resisten klorokuin tetapi juga pada penderita resisten terhadap banyak obat antimalaria (multidrug) di Kenangan, Balikpapan, Kalimantan Timur.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI Jakarta; Kepala Sub Dit P2B2 dan staf, Ditjen PPM-PLP Depkes RI Jakarta; Kepala Direktorat Pengawasan Obat dan staf, Ditjen POM, Depkes RI Jakarta; Kakanwil Depkes Propinsi Kalimantan Timur dan staf, Samarinda; 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

01. Arbani, P.R. (1991) Situasi malaria di Indonesia. Simposium QBC, FKUI, Jakarta, 28 Nopember.
02. 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.
03. Marwoto, H.A., Arbani, P.R., Sulaksono, S.T., dkk. (1984-1985) Laporan Akhir Penelitian Resistensi P. falciparum terhadap Fansidar di Indonesia. Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kesehatan, Depkes RI.
04. Marwoto, H.A., Simanjuntak, C.H., Sulaksono, S.T., dkk (1985) Penelitian resistensi P. falciparum terhadap pirimetamin dan Fansidar di Indonesia. Kumpulan Makalah Seminar Nasional Hasil Penelitian Perguruan Tinggi, Jilid 3: 21-31.
05. Hoffman, S.L. et al. (1985) RII and RIII type Resistance of Plasmodium falciparum to combination of mefloquin and sulfadoxin/pyrimethamine in Indonesia. Lancet, November 9: 1039- 1040.
06. Tjitra, E., dkk. (1990) Sensitivitas P. falciparum terhadap beberapa obat antimalaria di desa Pekandangan, Jawa Tengah. Seminar Parasitology Nasional VI & Kongres P4I, Pandaan-Pasuruan, 23-25 Juni.
07. 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.
08. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal PPM-PLP (1991) Malaria. Pengobatan :3.
09. Karbwang, J dan White, N.J. (1988) Clinical importance of antimalarial pharmacokinetics. Asia Pasific Journal of Parasitology, 3: 181-189.
10. World Health Organization Technical Report Series 711.(1984).
11. Harinasuta, T., Bunnag, D., Vanijanond, S., dkk. (1987) Mefoquine, sulfadoxine and pyrimethamine in the treatment of symptomatic falciparum malaria : a double-blind trial for determining the most effective dose. Bulletin of the World Health Organization, 3: 363-367.
12. Boudreau dkk. (1982) Type II mefloquine resistance in Thailand. Lancet, ii : 1335.
13. Smrkovski dkk. (1982) In vitro mefloquine resistant P. falciparum from the Philippines. Lancet, ii :1322.
14. Hoffman, S.L. et al. (1983) In vitro studies of the sensitivity of Plasmodium falciparum to mefloquine in Indonesia. Panel Diskusi dalam Seminar Parasitologi Nasional & Kongres ke II P4I, Agustus, Bandung.
15. Rumah Sakit ITCI, Kenangan, Balikpapan. (1989) Laporan tahunan kunjungan penderita di Rumah Sakit ITCI Kenangan, Balikpapan.
16. Manson-Bahr, P.E.C., & Apter, F.I.C. (1983) Malaria and Babesiosis, In :18 th ed. Manson's Tropical Disease London : The English Language Book Society and Bailliere Tindall : 38- 69.
17. Miller, L.H. (1984) Malaria, In : 1st ed. Tropical and Geographical Medicine. New York : MC. Graw Hill Book Company : 223-239.
18. Skudowitz, R. B., Katz, J., Lurie, A., Levin, J., Metz, J. (1973) Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. British Medical Journal; 2: 515-517.

19. Hall, A.P., dkk. (1975) Jaundice in falciparum malaria. Annual Report SEATO Medicine Research Laboratory :234-236.
20. Ramachandran, S., dan Parera, M.V. (1976) Jaundice and hepatomegaly in primary malaria. Journal of Tropical Medicine and Hygiene; 79: 207-210.
21. White, N.J., Warrel, D.A., Chantavanich, P., dkk. (1983) Severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. The New England Journal of Medicine; 309: 61-66.
22. De Souza, Jose-Maria. (1983) A phase I clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. Bulletin of the World Health Organization; 61 (5): 809-814.
23. Harinasuta, T., Bunnag, D., & Wernsdorfer, W.H. (1983) A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria. Bulletin of the World Health Organization; 61 (2): 299-305.
24. Thimasarn, K., Pinichpongse, S., Malikul, S., dkk. (1990) Phase III double blind comparative study of Fansimef^R and Lariam^R for the curative treatment of Plasmodium falciparum infections in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health; 21 (3) : 404-411.
25. Boudreau, E. F., Pang, L.W., Dixon, K.E., dkk (1988) Malaria : treatment efficacy of halofantrine (WR 171, 669) in initial field trials in Thailand. Bulletin of the World Health Organization; 66 (2): 227-235.
26. Karbwang, J., dkk. (1988) Single dose mefloquine pharmacokinetics in healthy Thai subjects and Thai patient's with falciparum malaria. XII th International Congress for Tropical Medicine and Malaria 18-23 September, Amsterdam, The Netherlands.