

# PENELITIAN OBAT ANTI MALARIA

Emiliana Tjitra, Hariyani A. Marwoto, Marvel Renny,  
Sahat Ompusunggu dan Sekar Tuti \*

## ABSTRACT

*Some sensitivity tests of antimalarial drugs had been done by National Institute of Health Research and Development in collaboration with Directorate General of Communicable Disease Control and Environment Health, Naval Medical Research Unit No.2 and Faculty of Medicine University of Indonesia.*

*In-vivo and or in-vitro Plasmodium falciparum multidrug resistance was reported from 11 provinces : Aceh, North Sumatera, Riau, Lampung, West Java, Jakarta (imported case), Central Java, East Kalimantan, South Sulawesi, East Nusa Tenggara and Irian Jaya. Only quinine had a good response for treatment of falciparum malaria resistant to multidrug. P. falciparum resistant to mefloquine or halofantrine was found although it was not available in Indonesia yet. Chloroquine prophylaxis using standard dose was still effective in Tanjung Pinang and Central Java.*

*To support the successfulness of treatment in malaria control programme, further studies on alternative antimalaria drugs is needed.*

## PENDAHULUAN

Pengobatan malaria termasuk pencegahan merupakan salah satu upaya dalam pemberantasan penyakit malaria. Dalam pelaksanaan pengobatan ditemukan adanya masalah operasional yaitu pengadaan obat, penyampaian obat kepada penderita, serta keteraturan minum obat. Keberhasilan pengobatan tidak hanya dibutuhkan perbaikan dalam segi operasional, tetapi juga pengenalan dan penemuan kasus malaria yang resisten terhadap obat antimalaria.

Resistensi parasit terhadap obat adalah kemampuan parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit meskipun telah

diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi, yang masih dapat ditolerir oleh pemakai obat<sup>1</sup>. Selama ini masalah resistensi pada umumnya dihubungkan dengan *Plasmodium falciparum*, sedangkan terhadap *Plasmodium vivax* juga sudah mulai banyak dibicarakan<sup>2,3</sup>. Di Indonesia, semua propinsi telah melaporkan adanya kasus resisten *P. falciparum* terhadap obat anti malaria klorokuin<sup>4</sup>.

Tes resistensi dapat dilakukan dengan cara *in-vivo* dan *in-vitro* (mikro atau makro tes). Kelebihan cara *in-vivo* adalah dapat menentukan tingkat atau derajat resistensi, sedangkan cara *in-vitro* dapat dilakukan terhadap beberapa jenis obat dalam saat yang

---

\* Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan R.I.

bersamaan. Walaupun sampai saat ini sudah cukup banyak obat anti malaria yang ada dan diteliti, tetapi tidak ada satupun merupakan obat anti malaria yang ideal, yaitu antara lain efektif terhadap semua jenis dan stadia parasit serta mempunyai efek samping yang ringan<sup>5</sup>.

Data-data perkembangan kasus resisten dan adanya penelitian-penelitian terhadap obat anti malaria baru, diharapkan dapat bermanfaat bagi para pengambil keputusan dalam pencegahan meluasnya penyebaran kasus resisten dan mempertimbangkan perlu tidaknya pemakaian obat-obat baru untuk menanggulangi masalah tersebut.

## PENELITIAN OBAT ANTI MALARIA

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan telah cukup banyak melakukan penelitian obat anti malaria dengan atau tanpa kerja sama dengan Direktorat Jenderal PPM & PLP, NAMRU dan FKUI.

Obat anti malaria yang telah diteliti adalah :

### 1. Klorokuin

Klorokuin bersifat sisontosida darah dan gametosida *P. vivax* dan *P. malariae*. Obat ini merupakan obat anti malaria pilihan dan standar untuk semua spesies parasit malaria<sup>5</sup>, dan sampai saat ini yang telah diteliti adalah mengenai resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin.

Dari penelitian resistensi *in-vitro*, ditemukan di Jawa Tengah (Jejara, 1981)<sup>6</sup>, Nusa Tenggara Timur (Robek-Flores, 1983)<sup>7</sup>, Sumatera Utara (P.Nias, 1984-1985)<sup>8</sup>, Aceh (Sabang, 1984-1985)<sup>9</sup>, Riau (P.Singkep dan P.Kundur, 1984-1985)<sup>8</sup>, Jawa Tengah (Jejara, 1984-1985)<sup>8</sup>, Sulawesi Selatan (Mamuju,

1984-1985)<sup>8</sup>, Kalimantan Timur (Nunukan, 1987)<sup>10</sup>, Daerah Khusus Ibukota Jakarta (Kep Seribu, 1988)<sup>11</sup>, dan Kalimantan Timur (Balikpapan-ITCI, 1990-1991)<sup>12</sup>, 1-41 kasus resisten terhadap klorokuin dari 1-67 kasus yang diperiksa (Tabel 1).

Kasus resisten yang terdapat di DKI Jakarta merupakan kasus import dari P.Karimata.

Dari penelitian resistensi *in-vivo*, ditemukan di Irian Jaya (Jayapura, 1974)<sup>13</sup>, Kalimantan Timur (Balikpapan, 1975)<sup>14</sup>, Jawa Tengah (Jejara, 1981)<sup>6</sup>, Nusa Tenggara Timur (Robek-Flores, 1983)<sup>7</sup> dan Jawa Tengah (Pekandangan, 1989)<sup>15</sup>, 1-9 kasus resisten dengan derajat resistensi I - III terhadap klorokuin dari 5-28 kasus yang diperiksa, sedangkan di Nusa Tenggara Timur - Timor (Litamali, 1973) belum ditemukan adanya kasus resisten<sup>16</sup> (Tabel 1).

Efek samping klorokuin belum pernah diteliti secara khusus, tetapi dari pengamatan di lapangan yang paling sering dijumpai adalah mual, muntah, diplopia dan vertigo. Hal ini yang membuat penderita minum obat tidak sesuai aturan atau menolak, disamping rasanya yang pahit.

Pengobatan profilaksis dengan klorokuin dosis standar sesuai golongan umur setiap minggu berhasil menurunkan *parasite rate*, *spleen rate* dan kasus panas dalam 1-1,5 tahun di Tanjung Pinang<sup>17</sup> dan Jawa Tengah<sup>18</sup>.

*P. falciparum* resisten klorokuin *in-vitro* telah ditemukan di Sumut, Aceh, Riau, DKI Jakarta, Jateng, Kaltim, Sulsel dan NTT. Resistensi *in-vivo* telah ditemukan di Jateng, Kaltim, NTT dan Irian Jaya dengan derajat I - III. Ternyata klorokuin masih cukup efektif untuk pengobatan profilaksis.

Tabel 1. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (*)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/ KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	NTT	Litamali (Timor)	1973		R 0/45	
2.	Ijja	Jayapura	1974		RI 7/28	
3.	Kaltim	Balikpapan	1975		RI 7/20 RII 2/20	
4.	Jateng	Jebara	1981	R 14/14	RI 9/10 RII 1/10	
5.	NTT	Robek (Flores)	1983	R 28/31	RII 3/12	
6.	Sumut	P.Nias	1984-1985	R 6/7		
7.	Aceh	Sabang	1984-1985	R 36/47		
8.	Riau	P.Singkep & P.Kundur	1984-1985	R 2/8		
9.	Jateng	Jebara	1984-1985	R 1/11		
10.	Sulsel	Mamuju	1984-1985	R 12/21		
11.	Kaltim	Nunukan	1987	R 2/3		
12.	DKI Jakarta	Kep.Seribu	1988	R 1/1		P.Karimata
13.	Jateng	Pekandangan	1989	R 0/5	RII 4/5 RIII 1/5	
14.	Kaltim	Balikpapan (ITCI)	1990-1991	R 41/67		

\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

## 2. Sulfadoksin-Pirimetamin

Sulfadoksin bersifat sisontosida darah terutama untuk *P. falciparum*, sedangkan pirimetamin bersifat sisontosida jaringan dan darah. Kombinasi obat ini digunakan secara selektif untuk pengobatan radikal terhadap infeksi falciparum di daerah-daerah yang tinggi proporsi *P. falciparum* resisten terhadap klorokuin, sehingga dapat memperlambat timbulnya *P. falciparum* resisten terhadap sulfadoksin-pirimetamin<sup>5</sup>.

Dari penelitian resistensi *in-vitro* ditemukan di Lampung (Lampung Tengah dan Lampung Selatan, 1983-1984)<sup>19</sup>, Jawa Tengah (Batang, 1983-1984)<sup>19</sup>, Sumatera Utara (P.Nias, 1983-1985)<sup>20</sup>, Aceh (Sabang, 1983-1985)<sup>20</sup>, Riau (P.Singkep dan P.Kundur, 1983-1985)<sup>20</sup>, Jawa

Tengah (Jebara, 1983-1985)<sup>20</sup>, Sulawesi Selatan (Mamuju, 1983-1985)<sup>20</sup>, Jawa Tengah (Pekandangan, 1989)<sup>15</sup> dan Kalimantan Timur (Balikpapan-ITCI, 1990-1991)<sup>12</sup>, 2-45 kasus resisten terhadap sulfadoksin-pirimetamin dari 1-53 kasus yang diperiksa. Kasus malaria di Daerah Khusus Ibukota Jakarta (Kep.Seribu, 1988)<sup>11</sup> didapat dari P.Karimata dan sensitif *in-vitro* terhadap sulfadoksin-pirimetamin (Tabel 2).

Dari penelitian resistensi *in-vivo*, ditemukan di Irian Jaya (Jayapura, 1982)<sup>21</sup>, Jawa Tengah (Batang, 1984-1985)<sup>19</sup> dan Sulawesi Selatan (Mamuju, 1984-1985)<sup>22</sup> 1-3 kasus resisten derajat I - II terhadap sulfadoksin-pirimetamin dari 38-42 kasus yang diperiksa. Walaupun di Lampung dalam tes resistensi

Tabel 2. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap sulfadoksin-pirimetamin

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (**)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/ KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	Irja	Jayapura	1982		RI I 1/41	P.Karimata
2.*	Lampung	Lampung Tengah & Lampung Selatan	1983-1984	R 3/3	R 0/3	
3.*	Jateng	Batang	1983-1984	R 15/23	RI 3/38	
4.*	Sumut	P. Nias	1983-1985	R 2/2		
5.*	Aceh	Sabang	1983-1985	R 14/21		
6.*	Riau	P.Singkep & P.Kundur	1983-1985	R 12/15		
7.*	Jateng	Jepara	1983-1985	R 12/15		
8.*	Sulsel	Mamuju	1983-1985	R 11/19	RII 1/42	
9.	DKI Jakarta	Kep.Seribu	1988	R 0/1		
10.	Jateng	Pekandangan	1989	R 2/4		
11.	Kaltim	Balikpapan (ITCI)	1990-1991	R 45/53		

\* dengan cara Nguyen Dinh

\*\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

*in-vitro* ditemukan adanya kasus resisten terhadap sulfadoksin-pirimetamin tetapi pada tes resistensi *in-vivo* ditemukan masih sensitif. Demikian pula di DKI Jakarta (Kep.Seribu, 1988) walaupun ditemukan sensitif *in-vitro* terhadap sulfadoksin-pirimetamin, tetapi Pribadi dkk (1983) menemukan adanya kasus resisten *in-vivo* yang berasal dari Timor Timur<sup>23</sup>.

Efek samping sulfadoksin-pirimetamin juga belum pernah diteliti secara khusus karena pemakaiannya yang selektif, tetapi pernah dilaporkan adanya kasus yang diobati dengan obat ini menderita sindroma *Steven Johnson* di Jayapura<sup>24</sup>.

*P. falciparum* resisten sulfadoksin-pirimetamin *in-vitro* telah ditemukan di Sumut, Aceh, Riau, Lampung, Jateng, Kaltim dan Sulsel. Resistensi *in-vivo* telah ditemukan di Jateng, Sulsel dan Irja dengan derajat I - II.

### 3. Kina.

Kina bersifat sisontosida darah, gametosida terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*. Merupakan obat pilihan terhadap serangan malaria akut dan malaria berat maupun *P. falciparum* yang resisten klorokuin<sup>5</sup>. Obat ini kurang disukai karena pemakaiannya membutuhkan waktu relatif lebih lama dan adanya efek samping.

Dari penelitian resistensi *in-vitro*, ditemukan di Jawa Barat (Pangandaran, 1982)<sup>25</sup>, Jawa Tengah (1982)<sup>25</sup>, Nusa Tenggara Timur (Robek, 1982)<sup>25</sup>, Irian Jaya (Jayapura, 1982)<sup>25</sup> dan Kalimantan Timur (Balikpapan - ITCI, 1990-1991)<sup>12</sup>, 1-5 kasus resisten terhadap kina dari 1-60 kasus yang diperiksa. Di Daerah Khusus Ibukota Jakarta (Kep.Seribu, 1988)<sup>11</sup> dan Jawa Tengah (Pekandangan, 1989)<sup>15</sup> belum ditemukan adanya kasus resisten terhadap kina (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap kina

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (*)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/ KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	Jabar	Pangandaran	1982	R 1/1		P.Karimata
2.	Jateng		1982	R 1/1		
3.	NTT	Robek (Flores)	1982	R 1/1		
4.	Irja	Jayapura	1982	R 2/14		
5.	DKI Jakarta	Kep.Seribu	1988	R 0/1		
6.	Jateng	Pekandangan	1989	R 0/3		
7.	Kaltim	Balikpapan (ITCI)	1990-1991	R 2/60		

\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

Penelitian resistensi *in-vivo* sampai saat ini belum pernah dilakukan. Demikian pula efek samping kina, belum pernah diteliti secara khusus karena pemakaiannya terbatas dan selektif. Dari pengamatan di lapangan ditemukan keluhan terbanyak adalah tinnitus.

*P. falciparum* resisten kina *in-vitro* telah ditemukan di Jawa Barat, Jawa Tengah, Kalimantan Timur, Nusa Tenggara Timur dan Irian Jaya, sedangkan *in-vivo* belum pernah diteliti.

#### 4. Amodiakuin.

Amodiakuin bersifat seperti klorokuin dan tidak dipakai dalam program pemberantasan malaria<sup>5</sup>. Walaupun demikian dalam penelitian resistensi *in-vitro*, ditemukan kasus resisten di Kalimantan Timur (Balikpapan-ITCI, 1990-1991)<sup>12</sup>, sedangkan hasil penelitian di Daerah Khusus Ibukota Jakarta (Kep.Seribu, 1988)<sup>11</sup> yang berasal dari P.Karimata masih menunjukkan sensitif *in-vitro* terhadap amodiakuin (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap amodiakuin

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (**)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/ KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	DKI Jakarta	Kep.Seribu	1988	R 0/1		P.Karimata
2.	Kaltim	Balikpapan	1990-1991	R *57/57		

\* diragukan hasilnya, mungkin karena plate yang dipakai sudah terlalu lama

\*\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

Hal ini mungkin disebabkan *test-plate* yang dipakai di Kalimantan Timur sudah terlalu lama sehingga diragukan kebenarannya.

**5. Meflokuin.**

Merupakan obat anti malaria, relatif baru, belum dipakai dalam program pemberantasan malaria di Indonesia, dan menunggu hasil penelitian WHO, bersifat sisontosida darah terutama untuk *P. falciparum*<sup>5</sup>. Obat ini dipersiapkan untuk pengobatan malaria *falciparum* resisten *multidrug*.

Dari penelitian resistensi *in-vitro*, ditemukan di Jawa Tengah (1982)<sup>25</sup>, Irian Jaya (Jayapura, 1982)<sup>21</sup> dan Kalimantan Timur (Balikpapan-ITCI, 1990-1991)<sup>12</sup>, 1-7 kasus resisten terhadap meflokuin dari 1-37 kasus yang diperiksa. Di Aceh (Sabang, 1984-1985 dan 1986-1987)<sup>9,26</sup>, Daerah Khusus Ibukota Jakarta (Kep.Seribu, 1988)<sup>11</sup> dan Jawa Tengah (Pekandangan, 1989) ditemukan masih sensitif *in-vitro* terhadap meflokuin (Tabel 5). Di Kalimantan Timur terjadi perubahan status sensitivitas *in-vitro* terhadap meflokuin yaitu

dari sensitif (1986-1987)<sup>26</sup> menjadi resisten (1990-1991)<sup>12</sup>.

Dari penelitian resistensi *in-vivo*, tidak ditemukan adanya kasus resisten di Kalimantan Timur (Balikpapan dan Nunukan, 1986-1987; Balikpapan-ITCI, 1990-1991)<sup>26,12</sup> dan Aceh (Sabang, 1986-1987)<sup>9</sup>.

Efek samping meflokuin yang tercatat hanya mual (12,5%) yang hilang sendiri tanpa pengobatan<sup>12</sup>.

*P. falciparum* resisten terhadap meflokuin *in-vitro* telah ditemukan di Jawa Tengah, Kalimantan Timur dan Irian Jaya. *In-vivo* belum ditemukan adanya kasus resisten meflokuin. Efek samping yang ditemukan hanya mual yang sembuh sendiri.

**6. Halofantrin.**

Merupakan obat anti malaria baru, belum dipakai dalam program pemberantasan malaria dan masih dalam penelitian. Bersifat sisontosida darah untuk semua spesies parasit malaria<sup>27</sup>. Penelitian obat ini juga ditujukan untuk mempersiapkan pengobatan malaria

Tabel 5. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap meflokuin

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (*)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	Jateng		1982	R 1/1		
2.	Irija	Jayapura	1983	R 7/31		
3.	Aceh	Sabang	1984-1985	R 0/11		
4.	Aceh	Sabang	1986-1987	R 0/8	R 0/19	
5.	Kaltim	Balikpapan & Nunukan	1986-1987	R 0/8	R 0/23	
6.	DKI Jakarta	Kep.Seribu	1988	R 0/1		dari P.Karimata
7.	Jateng	Pekandangan	1989	R 0/2		
8.	Kaltim	Balikpapan	1990-1991	R 1/37	R 0/14	

\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

falciparum resisten *multidrug*. Belum ada cara atau *plate* yang baku untuk tes resistensi *in-vitro*.

Pada uji klinik di RS ITCI Balikpapan, Kalimantan Timur (1990-1991) ditemukan 1

(1,6%) kasus resisten derajat I. Obat ini juga cukup baik untuk kasus malaria falciparum tanpa komplikasi yang resisten *in vitro* terhadap klorokuin<sup>12</sup> (Tabel 6).

Tabel 6. Hasil tes resistensi *P. falciparum* terhadap halofantrin

NO.	TEMPAT PENELITIAN		TAHUN	HASIL (*)		KETERANGAN
	PROPINSI	KABUPATEN/ KECAMATAN/DESA		IN VITRO	IN VIVO	
1.	Kaltim	Balikpapan (ITCI)	1990-1991		RI 1/63	

\* Jumlah kasus/jumlah diperiksa.

Efek samping obat ini ringan dan sembuh sendiri tanpa pengobatan yaitu: diare (11,5%), mual (6,4%), berdebar (2,6%) dan pusing (1,3%)<sup>12</sup>.

Halofantrin tampaknya efektif dan aman untuk pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi yang resisten terhadap klorokuin atau multidrug di Kalimantan Timur walaupun telah ditemukan kasus resisten derajat I.

**KESIMPULAN DAN SARAN**

Dengan adanya laporan *P. falciparum* resisten klorokuin di 27 propinsi dan adanya kasus resisten *in-vivo* terhadap sulfadoksin-pirimetamin, maka di 11 propinsi yang telah diteliti yaitu Aceh, Sumut, Riau, Lampung, Jabar, DKI, Jateng, Kaltim, Sulsel, NTT dan Irian Jaya merupakan daerah ditemukan adanya *P. falciparum* resisten *multidrug in-vivo* dan atau *in-vitro*. tampaknya hanya kina yang masih cukup baik untuk pengobatan malaria falciparum resisten *multidrug*. *P. falciparum*

resisten meflokuin dan halofantrin telah ditemukan walaupun obat tersebut belum dipakai dan beredar di Indonesia. Hasil penelitian pengobatan profilaksis dengan klorokuin dosis standar di Tanjung Pinang dan Jawa Tengah masih cukup efektif. Data efek samping obat anti malaria masih sangat sedikit.

Untuk itu perlu diteliti obat alternatif malaria falciparum resisten *multidrug* dan penelitian efek samping obat supaya dapat menunjang keberhasilan pemberantasan malaria dengan cara pengobatan.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Ditujukan kepada semua teman-teman yang telah membantu dan memberikan bahan untuk penulisan ini.

**DAFTAR KEPUSTAKAAN**

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jenderal PPM & PLP. (1990) Malaria. Tes resistensi untuk *Plasmodium falciparum* : 9.

2. Rieckmann, K.H., Davis, D.R., Hutton, D.C. (1989), *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine. *Lancet*, ii : 1183-1184.
3. Baird, J.K., Basri, H., Purnomo dkk. (1991) Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1991; 44 (5): 547-552.
4. Arbani, P.R. (1991) Situasi malaria di Indonesia. Simposium QBC. FKUI, Jakarta, 28 Nopember.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jenderal PPM & PLP. (1991) Malaria. Pengobatan : 3.
6. Simanjuntak, C., Arbani, P.R. dan Kumara, Rai N. (1981) *P. falciparum* resisten terhadap chloroquine di Kabupaten Jepara, Jawa Tengah. *Bulletin Penelitian Kesehatan*, IX (2): 1-8.
7. Hoffman, S.L. dkk. (1984) Absence of malaria mortality in villagers with chloroquine. *Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74: 175-178.
8. Ompusunggu, S., Arbani, P.R., Marwoto, H.A., dkk. (1987) Hubungan sensitivitas *Plasmodium falciparum* terhadap kombinasi pirimetamin/sulfadoksin dan klorokuin secara *in-vitro*. *Bulletin Penelitian Kesehatan*, 15 (2): 19-23.
9. Ompusunggu, S., Arbani, P.R., Marwoto H.A., dkk. (1989) Sensitivitas *Plasmodium falciparum* secara *in-vitro* terhadap beberapa macam obat di Sabang, Aceh. *Cermin Dunia Kedokteran* 54: 19-21.
10. Ompusunggu, S., Sulaksono, S.T., Marwoto, H.A dan Dewi R.M. (1989). Situasi kepekaan *Plasmodium falciparum* terhadap obat dan mobilitas penduduk di Nunukan, Kalimantan Timur. *Cermin Dunia Kedokteran*, 55: 8-11.
11. Tjitra, E., Suwarni, Harun, S., dkk. (1989) Malaria di Kepulauan Seribu. *Cermin Dunia Kedokteran* 1991; 70: 31-34.
12. Tjitra, E. (1991) Laporan penelitian uji coba penggunaan halofantrin pada penderita malaria *falciparum* di daerah resisten klorokuin. Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan, Depkes, Jakarta.
13. Verdrager, J., Saroso J.S., Arwati., dkk. (1975) Response of *falciparum* malaria to a standard regimen of chloroquine in Jayapura, Irian Jaya (Indonesia). *WHO/MAJ/75.*, 860: 1-10.
14. Verdrager, J., Arwati., Simanjuntak, C.H., dkk. (1976). Chloroquine resistant *falciparum* malaria in East Kalimantan, Indonesia. *Journal of Trop. Med.* 79: 58-65.
15. Tjitra, E., Sulaksono, S.T., Renny, M., dkk. (1990) Sensitivitas *P.falciparum* terhadap beberapa obat antimalaria di desa Pekandangan, Jawa Tengah. Seminar Parasitologi Nasional VI dan Konggres P4I V, Surabaya, 23-25 Juni.
16. Gundelfunger, B.F., Wheeling, C.H., Lien, J.C., dkk. (1975) Observations on malaria in Indonesian Timor. *The Am. j. of Trop Med and Hyg*, 24 (3): 393-396.
17. Pribadi, W., Muzaham, F., Santoso, S.S., dkk. (1986) The implementation of community participation in the control of malaria in rural Tanjung Pinang, Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth*, 17 (3): 317-378.
18. Santoso, S.S., Rukmono, B., Pribadi, W., dkk. (1989) Peran serta masyarakat dalam penanggulangan penyakit malaria di Jawa Tengah. *Cermin Dunia Kedokteran*, 54: 10-15.
19. Marwoto, H.A., Simanjuntak, C.H., Sulaksono, 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.
20. Marwoto, H.A., Sulaksono, S.T., Arbani, P.R., dan Ompusunggu, S., (1987) Tes resistensi secara *in-vitro Plasmodium falciparum* terhadap obat yang mengandung sulfadoksin. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45: 60-63.
21. Hoffman, S.L., Dimpudus, A.J., Rustama, 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.
22. 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 dan Pengembangan Kesehatan, Depkes RI.



23. Pribadi, W., Dukung, L.S., dan Ajung, S.A., (1983) Infeksi **Plasmodium falciparum** resisten terhadap klorokuin dari beberapa daerah di Indonesia. Medika, 8: 689-693.
24. Komunikasi pribadi dengan Dr. Hasan Basri. (1990) NAMRU.
25. Hoffman, S.L., dkk. (1983) In vitro studies of the sensitivity of **Plasmodium falciparum** to mefloquine in Indonesia. Panel Diskusi Seminar Parasitologi Nasional dan Konggres ke 2 P4I, Bandung, Agustus.
26. Sulaksono, S.T., Marwoto, H.A., Arbani, P.R., dkk. (1990) Sensitivitas **Plasmodium falciparum** terhadap meflokuin di beberapa daerah perbatasan. Seminar Parasitologi Nasional dan Kongres P4I V, Surabaya, 23-25 Juni.
27. Smith Kline and French. (1989) Halofantrine in the treatment of multidrug resistant malaria. Parasitology Today, Suppl.