

TINJAUAN HASIL UJI COBA PENGOBATAN DAN PENCEGAHAN MALARIA DI BEBERAPA TEMPAT INDONESIA, 1986--1995

Emiliana Tjitra*

ABSTRACT

REVIEW OF TRIALS OF MALARIA TREATMENT AND PROPHYLAXIS IN SEVERAL AREAS OF INDONESIA, 1986 - 1995

In Indonesia, only antimalarials chloroquine, sulfadoxine/ sulfalene-pyrimethamine, quinine, and primaquine are available. The development of chloroquine and multidrug resistance poses a therapeutic challenge. In order to obtain alternative antimalarial drugs, trials were conducted of malaria treatment and prophylaxis in several chloroquine or multidrug resistance areas. The objective of these trials was to assess the efficacy and safety of the alternative antimalarial drugs.

All the trials were mostly open studies in the fields and hospitals. These were collaboration studies between Communicable Disease Research Center, Communicable Disease Control and Environmental Health, Faculty of Medicine of the University of Indonesia, NAMRU-2, and local health staff. The patients were selected according to the WHO criteria for in-vivo antimalarial drug sensitivity testing. They should sign the informed consent form and they were followed up during the study, for 2 weeks - 4 months.

In chloroquine and multidrug resistance areas, mefloquine, halofantrine, and artemether are effective and safe for treatment of uncomplicated falciparum malaria. While artesunate was noted effective and safe only in the first 14 days. Halofantrine was also documented effective and safe for vivax malaria treatment. Intramuscular artemether was effective and safe for treatment of severe and complicated falciparum malaria, particularly in remote areas lacking hospitals and the capability for intravenous infusion. Primaquine, doxycycline and mefloquine are effective and safe for malaria prophylaxis.

Since the new antimalarials are not yet available in Indonesia, the improvement of efficacy of antimalarial drugs currently available should be studied. Prophylactic drugs which are effective and safe for children, pregnant and lactating women should also be studied.

* Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Depkes RI, Jakarta

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih memerlukan perhatian khusus di Indonesia, terutama di daerah luar Jawa-Bali. Berbagai upaya telah dilakukan untuk menurunkan angka kematian dan kesakitan karena malaria. Sampai saat ini upaya yang sangat penting dan memungkinkan dapat dilaksanakan adalah dengan pengobatan dan pencegahan.

Untuk dapat memantau penggunaan obat yang tepat dan benar, Departemen Kesehatan mempunyai kebijakan pengobatan malaria. Berdasarkan obat antimalaria yang tersedia, jenis dan beratnya malaria, keadaan resisten daerah tersebut, fasilitas laboratorium untuk pemeriksaan darah dll, disiapkan 4 macam obat antimalaria yaitu klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, kina dan primakuin.

Klorokuin sulfat atau fosfat adalah obat antimalaria standar untuk pencegahan dan pengobatan malaria klinis dan pengobatan radikal. Kombinasi sulfadoksin atau sulfalen dan pirimetamin, dan kina sulfat adalah obat antimalaria alternatif untuk pengobatan radikal malaria falsiparum dengan konfirmasi laboratorium di wilayah yang dinyatakan daerah resisten. Kina dihidroklorida atau kina antipirin adalah obat antimalaria darurat untuk pengobatan malaria berat atau dengan komplikasi. Primakuin adalah obat antimalaria pelengkap untuk pengobatan radikal¹⁻³

Kasus *P. falciparum* resisten klorokuin dilaporkan pertama kali pada tahun 1973 dari propinsi Kalimantan Timur⁴ yang kemudian ditemukan di propinsi-propinsi lain⁵ Selain pola resistensi yang dilaporkan beragam tetapi juga telah ditemukan kasus malaria falsiparum resisten *multidrug*⁴ Kasus malaria vivaks resisten klorokuin dilaporkan pertama kali pada

tahun 1991 dari propinsi Sumatera Utara⁶ Sampai saat ini beberapa propinsi juga menemukan kasus malaria vivaks resisten klorokuin⁵

Tulisan ini merupakan tinjauan uji coba pengobatan dan pencegahan malaria dengan beberapa obat antimalaria baru yaitu meflokuin, halofantrin, derivat artemisinin (artesunat dan artemeter). Uji coba pencegahan malaria selain menggunakan obat antimalaria baru dan obat antimalaria yang tersedia di Indonesia (klorokuin dan primakuin), tetapi juga mencoba obat lain yang mempunyai khasiat antimalaria, antara lain doksisisiklin.

Tujuan dari berbagai uji coba tersebut adalah:

1. Mengukur efikasi dan keamanan meflokuin, halofantrin, artesunat dan artemeter pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi.
2. Mengukur efikasi dan keamanan halofantrin pada pengobatan malaria vivaks dan malaria campuran (falsiparum dan vivaks).
3. Mengukur efikasi dan keamanan artemeter pada pengobatan malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi.
4. Mengukur efikasi pencegahan klorokuin, primakuin, doksisisiklin dan meflokuin di daerah resisten klorokuin maupun *multidrug*.

PELAKSANAAN UJI COBA

Uji coba tersebut umumnya merupakan penelitian *multicenter* yaitu di daerah perbatasan (Sabang, Sumatera Utara; dan Nunukan, Kalimantan Timur), daerah resisten

klorokuin atau *multidrug* (RS ITCI, Balikpapan, Kalimantan Timur; RSUD Balikpapan, Balikpapan, Kalimantan Timur; RS Bethesda, Tomohon, Sulawesi Utara; Arso, Jayapura, Irian Jaya; dan RS Freeport Tembagapura, Timika, Irian Jaya).

Uji coba pengobatan dan pencegahan malaria dilakukan dari tahun 1986 - 1995 dan dilaksanakan bersama antara Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta; dengan Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan dan Pemukiman, Departemen Kesehatan RI, Jakarta; dan atau Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta; dan atau Naval Medical Research Unit-2, Jakarta; dan tenaga kesehatan setempat.

Uji coba pengobatan tersebut dilakukan secara terbuka, dengan atau tanpa pembandingan (kontrol) dan dipilih sesuai dengan persyaratan WHO untuk tes sensitivitas *in-vivo* obat antimalaria⁷ yaitu sebagai berikut:

A. Malaria tanpa komplikasi

1. Berumur lebih dari 12 tahun, tidak hamil atau menyusui.
2. Tidak ada gejala dan atau tanda-tanda malaria berat atau dengan komplikasi.
3. Positif malaria dengan kepadatan parasit aseksual 500 - 100.000/ul.
4. Tidak menderita penyakit lain.
5. Tidak ada riwayat minum obat antimalaria dalam 2 minggu terakhir yang dapat dibuktikan dengan tes urin Dill-Glazko dan Lignin.
6. Tidak ada riwayat hipersensitif terhadap obat antimalaria.
7. Dapat minum obat.
8. Menandatangani surat persetujuan dan kooperatif.

B. Malaria berat atau dengan komplikasi^{2,8-9}

1. Berumur lebih dari 12 tahun, tidak hamil atau menyusui.
2. Dengan satu atau lebih gejala dan atau tanda-tanda malaria berat atau dengan komplikasi yaitu malaria otak (koma yang tak dapat dibangunkan), gangguan kesadaran (masih dapat dibangunkan), kejang umum berulang, kelelahan atau kelemahan yang sangat, gangguan cairan atau elektrolit, syok, perdarahan, edema paru, gangguan saluran pencernaan sehingga tak dapat minum atau diare, hiperpireksia ($> 40,5^{\circ}\text{C}$), anemia berat ($\text{Ht} < 15\%$ atau $\text{Hb} < 5\text{g}\%$), ikterik atau jaundice (bilirubin total $> 3\text{mg}\%$), hipoglikemia (gula darah $< 40\text{ mg}\%$), gagal ginjal (kreatinin $> 3\text{mg}\%$), hemoglobinuria atau *blackwater fever* dan hiperparasitemia (kepadatan parasit $> 5\%$).
3. Infeksi tunggal *P. falciparum* aseksual.
4. Tidak menderita sakit berat lainnya atau penyakit lain yang bukan akibat penyakit malaria tersebut.
5. Tidak ada riwayat minum obat antimalaria dalam 12 jam terakhir.
6. Tidak ada riwayat hipersensitif terhadap obat antimalaria.
7. Menandatangani surat persetujuan sendiri atau oleh keluarga yang terdekat.

Uji coba pencegahan primakuin dilakukan secara terbuka, acak dan dengan pembandingan (klorokuin), sedangkan uji coba pencegahan meflokuin vs doksisisiklin dilakukan secara buta ganda dengan kontrol plasebo.

Peserta uji coba pencegahan dipilih dengan persyaratan sebagai berikut:

1. Berumur > 6 tahun, tidak wanita.

2. Transmigran dari Jawa-Bali yang tidak sering berpergian atau tentara.
3. Tidak menderita sakit berat atau kronis.
4. Tidak menderita defisiensi Glukosa-6 Phosphat Dehidrogenase.
5. Tidak ada riwayat hipersensitivitas terhadap obat antimalaria.
6. Dapat minum obat.
7. Menandatangani surat persetujuan sendiri atau oleh keluarga yang terdekat.

Penderita malaria tanpa komplikasi yang terpilih dirawat di rumah sakit atau di lapangan. Lama perawatan disesuaikan dengan waktu yang dibutuhkan untuk pengobatan yaitu minimal 5 hari dan secara klinis dan parasitologis dinyatakan sembuh. Semua penderita diikuti perkembangannya selama 28 hari. Perawatan di rumah sakit untuk penderita malaria berat atau dengan komplikasi yang terpilih minimal 14 hari atau secara klinis dan parasitologis dinyatakan sembuh. Peserta uji coba pencegahan diikuti perkembangan klinis dan parasitologis di lapangan selama 13--19 minggu.

Setiap peserta uji coba mempunyai buku status sendiri. Sebelum diobati dilakukan pemeriksaan klinis, parasitologis, tes sensitivitas *in-vitro* terhadap obat antimalaria klorokuin pada beberapa uji coba dengan menggunakan kit WHO, dan laboratoris lain yaitu pemeriksaan rutin darah, feses dan urin; kimia darah; dan lain-lain sesuai kebutuhan a.l G-6PD.

Selama uji coba, setiap peserta diikuti perkembangan klinis dan parasitologisnya. Setiap keluhan dan tanda-tanda klinis dicatat dalam status. Penderita uji coba pengobatan di lapangan diperiksa klinis dan parasitologis pada hari ke-0, 2, 7, 14, 21 dan 28. Penderita uji coba pengobatan yang dirawat di rumah sakit

diperiksa suhu aksilanya 5 kali/hari yaitu jam 6⁰⁰, 10⁰⁰, 14⁰⁰, 18⁰⁰ dan 22⁰⁰; sedangkan parasitologis dilakukan setiap 12 jam sampai negatif 3 kali berturut-turut kemudian setiap hari sampai penderita dipulangkan. Sebelum dipulangkan dilakukan pemeriksaan ulang darah rutin, feses, urin dan kimia darah. Pada hari ke-7, 14, 21 dan 28 diperiksa ulang parasitologisnya. Peserta uji coba pencegahan diperiksa klinis dan parasitologisnya setiap minggu sampai uji coba berakhir. Selama masa pengawasan setiap peserta diingatkan tidak minum obat antimalaria dan bila sakit segera berobat ke rumah sakit atau pos uji coba.

ANTIMALARIA YANG DIGUNAKAN PADA UJI COBA PENGOBATAN MALARIA AKUT TANPA KOMPLIKASI

Meflokuin

Lima puluh enam penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi diobati dengan tablet meflokuin (Lariam^R) dari PT Roche, Jakarta, Indonesia (1 tablet = 250 mg), 750 mg dosis tunggal, secara oral. Meflokuin diperoleh dengan ijin khusus dari Direktorat Pengawasan Obat, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Halofantrin

Seratus lima puluh delapan penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi, 65 penderita malaria vivaks dan 6 penderita malaria campuran (*P. falciparum* dan *P. vivax*) diobati dengan halofantrin (Halfan^R) dari PT Smith Kline Beecham, Jakarta, Indonesia (1 tablet = 250 mg), 500 mg tiap 6 jam, secara oral dengan dosis total 1500 mg. Halofantrin diperoleh dengan ijin khusus dari Direktorat Pengawasan Obat, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Artesunat

Tiga puluh delapan penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi diobati dengan tablet artesunat (Artesunat^R) dari Quilin Pharmaceutical, Guangxi, Cina (1 tablet = 50 mg), 100 mg tiap 12 jam pada H0 sebagai dosis awal, kemudian dilanjutkan 50 mg tiap 12 jam pada H1-4 secara oral dengan dosis total 600 mg. Artesunat diperoleh dengan bantuan SEAMEO - Trop. Med di Bangkok dan Jakarta.

Artemeter

Empat puluh empat penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang *in-vitro* resisten klorokuin diobati dengan artemeter (Artemether^R) dari Kunming Pharmaceutical, Kunming, Cina (1 kapsul = 40 mg) 80 mg tiap 12 jam pada H0 sebagai dosis awal, kemudian dilanjutkan 80 mg dosis tunggal pada H1-4, secara oral dengan dosis total 480 mg. Artemeter diperoleh dengan bantuan Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

ANTIMALARIA YANG DIGUNAKAN UNTUK PENGOBATAN MALARIA BERAT ATAU DENGAN KOMPLIKASI

Artemeter

Tiga puluh penderita malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi diobati dengan larutan minyak artemeter (Paluther^R) dari Rhone-Poulenc Rorer, Jakarta, Indonesia (1 ampul = 1 ml = 80 mg), 80 mg tiap 12 jam pada H0 sebagai dosis awal, kemudian dilanjutkan 80 mg dosis tunggal pada H1-4, intramuskular dengan dosis total 480 mg. Artemeter diperoleh dengan ijin khusus dari Direktorat Jenderal

Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Kina dihidroklorida

Tiga puluh penderita malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi diobati dengan larutan kina dihidroklorida dari PT Kimia Farma, Jakarta (1 ampul = 2 ml = 500 mg) 20 mg garam/kg BB atau 16,7 mg basa/kg BB dalam 500 ml (10 ml /kg BB) larutan dekstrosa 5% atau larutan NaCl 0,9%, diinfus selama 4 jam, kemudian dilanjutkan dengan dosis 10 mg garam atau 8,3 mg basa/kg BB/8 jam. Bila keadaan memungkinkan secepat mungkin pemberian kina dilanjutkan secara oral dengan tablet kina sulfat 600 mg/8 jam, sehingga dosis total adalah 21 kali.

Umumnya penderita malaria falsiparum diberi primakuin 30 mg dosis tunggal, secara oral pada hari terakhir pengobatan atau setelah penderita dapat menelan obat. Demikian pula penderita malaria vivaks dan malaria campuran diberi primakuin 15 mg, dosis tunggal selama 14 hari, secara oral yang dimulai pada hari pertama pengobatan.

OBAT YANG DIGUNAKAN UNTUK PENCEGAHAN MALARIA

1. Pengobatan pencegahan sebelum penelitian pencegahan meflokuin vs doksisisiklin vs plasebo.
Dua ratus empat tentara yang sebelumnya telah mendapat pencegahan dengan sulfadoksin-pirimetamin (SP) setiap minggu dan memenuhi syarat untuk serta dalam penelitian, diberikan pencegahan sementara doksisisiklin 100 mg/hari selama 4--6 minggu supaya darah dalam tubuh tentara tersebut bebas dari SP.

2. Pengobatan radikal sebelum penelitian
Setelah mendapat pengobatan pencegahan pendahuluan dengan doksisisiklin, semua tentara tersebut diobati radikal dengan menggunakan regimen kina sulfat 9 - 11 mg/kg bb/dosis, 3 x /hari, selama 4 hari; dan doksisisiklin 100 mg, 2 x / hari selama 10 hari; serta primakuin 30 mg / hari, selama 14 hari.
3. Pengobatan pencegahan malaria.

Klorokuin

Lima puluh empat transmigran diberi klorokuin (Resochin^R) 5 mg basa/ kg bb, dosis tunggal, selama 16 - 19 minggu. Klorokuin (1 tablet = 150 mg basa) yang digunakan berasal dari PT Bayer, Jakarta, Indonesia.

Primakuin

Empat puluh lima transmigran diberi primakuin difosfat 0,5 mg basa/ kg bb / 2 hari, selama 16 - 19 minggu. Primakuin (1 tablet = 15 mg basa) yang digunakan berasal dari Sanofi - Winthrop, New York, USA.

Meflokuin

Enam puluh delapan tentara diberi meflokuin (Lariam^R) dosis awal 250 mg / hari, dosis tunggal, selama 3 hari, kemudian dilanjutkan 250 mg / minggu, dosis tunggal, selama 13 minggu. Meflokuin (1 tablet = 228 mg basa) berasal dari Hoffman - La Roche USA dan La - Roche Switzerland yang mendapat ijin khusus dari Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.

Doksisisiklin

Enam puluh tujuh tentara diberi doksisisiklin (Vibramycin^R) 100 mg/hari, dosis tunggal, selama 13 minggu. Doksisisiklin (1 kapsul = 100 mg) berasal dari Pfizer, Indonesia.

Placebo

Enam puluh sembilan tentara diberi tablet dan kapsul yang menyerupai tablet meflokuin dan kapsul doksisisiklin, dengan dosis yang sama seperti kelompok yang diteliti. Ke dua obat plasebo tersebut juga berasal dari farmasi yang sama memproduksi obat meflokuin atau doksisisiklin.

ANTIMALARIA YANG DIGUNAKAN UNTUK PENGOBATAN KASUS GAGAL OBAT DAN INFEKSI *P. VIVAX*

Pada uji pengobatan malaria

Semua kasus resisten dan rekrudesen diobati dengan kina 10 mg garam/kg bb/8 jam dan tetrasiklin 500 mg/8 jam selama 7 hari dan diikuti perkembangannya minimal selama 14 hari.

Penderita yang kemudian ditemukan menderita infeksi *P. vivax* diobati dengan klorokuin 25 mg basa/kg bb/3 hari dan primakuin 15 mg basa/hari selama 5 hari.

Pada uji pencegahan malaria

Peserta uji pencegahan yang mendapat infeksi *P. falciparum* diobati dengan kina 10 mg garam/kg bb/8 jam selama 4 hari, dan doksisisiklin 100 mg/12 jam selama 10 hari. Peserta yang mendapat infeksi *P. vivax* diobati dengan klorokuin 25 mg basa/kg bb/3 hari.

Kasus resisten, rekrudesen dan infeksi malaria lain, dikeluarkan dalam analisis efikasi pengobatan obat antimalaria.

PENGOBATAN SUPORTIF

Selama perawatan atau pengawasan penderita malaria akut tanpa komplikasi, tidak diberikan obat-obat lain kecuali tindakan kompres dan pemberian roboransia.

Tindakan dan pemberian obat pada penderita malaria berat atau dengan komplikasi tergantung keadaan penderita yaitu dapat berupa pemberian: antikonvulsi, cairan dan elektrolit, kompres dingin, oksigen, larutan glukosa, transfusi, vitamin K, *blood exchanged transfusion* dll.

PENILAIAN HASIL UJI COBA

Efikasi pengobatan dinilai dari angka kesembuhan (angka bebas parasit), waktu bebas panas, waktu bebas parasit, angka ketahanan hidup, waktu kesadaran baik dan angka kematian. Efikasi pencegahan dinilai dari angka pencegahan. Keamanan obat dinilai dari efek samping yang dilaporkan dan hasil pemeriksaan laboratorium (darah rutin dan kimia darah) pada waktu sebelum diobati dibandingkan dengan setelah pengobatan.

UJI COBA PENGOBATAN DENGAN OBAT ANTIMALARIA BARU

Sehubungan uji coba pengobatan dan pencegahan dilakukan hanya untuk mempersiapkan obat antimalaria alternatif, maka dilakukan dalam skala yang tidak luas dan selektif. Walaupun demikian data yang dihasilkan, dapat dimanfaatkan sebagai petunjuk awal dan pembandingan dengan hasil uji coba dari negara-negara lain yang telah menggunakan obat-obat antimalaria tersebut.

Meflokuin

Lima puluh enam penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi (19 penderita dari Sabang, 23 dari Nunukan dan 14 dari Balikpapan/RS ITCI) yang diobati dengan meflokuin, menunjukkan angka kesembuhan 100 %. Rata-rata waktu bebas panas dan waktu bebas parasit yang dilaporkan adalah $9,3 \pm 2,4$ jam dan $47,1 \pm 3,7$ jam (Tabel 1).

Tabel 1. Efikasi meflokuin pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi di beberapa daerah perbatasan dan RS ITCI Balikpapan, 1986 - 1995.

Tempat penelitian (tahun)	Angka kesembuhan $S / (S + R)$ (%)	Waktu bebas panas $x \pm SE$ (jam)	Waktu bebas parasit $x \pm SE$ (jam)
Sabang (1986/1987)	19/19 (100)		
Nunukan dan ITCI (1986/1987)	23/23 (100)		
RS ITCI (1990/1991)	14/14 (100)	$9,3 \pm 2,4$	$47,1 \pm 3,7$

S = Sensitif
R = Resisten.

Dari hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah pada waktu sebelum dan sesudah diobati meflokuin, masih dalam batas-batas nilai normal dan tidak berbeda bermakna, kecuali terdapat sedikit peningkatan kadar bilirubin total serum pada waktu sebelum diobati ($1,2 \pm 0,1$ mg) yang kembali normal pada saat sesudah diobati (Tabel 2).

Dari ke 3 tempat penelitian tersebut tidak ditemukan adanya efek samping meflokuin.

Dengan menggunakan meflokuin 15 mg/kg bb (750 mg atau 3 tablet) dosis tunggal untuk pengobatan penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi, memberikan efikasi yang sangat baik dan aman¹⁰⁻¹¹. Hasil penelitian ini tidak banyak berbeda dengan hasil dari negara-negara lain¹²⁻¹⁶.

Efikasi meflokuin dilaporkan rendah hanya dari daerah perbatasan Thailand-Kamboja¹⁷. Hal ini diduga karena adanya persamaan struktur kimia dengan kina sehingga memungkinkan terjadinya resistensi silang dengan kina yang telah digunakan sejak lama dan mungkin penggunaannya tidak tepat¹⁸.

Di Indonesia, kina digunakan selektif dan kurang disukai karena waktu pengobatan yang memerlukan waktu cukup lama (7 hari) dan efek samping yang cukup mengganggu (mual-muntah, pusing dan tinitus). Oleh sebab itu meflokuin di Indonesia masih sangat efektif walaupun dengan dosis rendah (15 mg/kg bb), dan hanya efek samping mual ringan yang dilaporkan. Mual juga merupakan efek samping yang paling sering dijumpai oleh peneliti lain¹³. Ringannya efek samping yang dilaporkan, mungkin disebabkan karena dosis yang digunakan adalah dosis rendah.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi pada waktu sebelum diobati dan sesudah diobati meflokuin di RS ITCI Balikpapan, 1990/1991.

Jenis pemeriksaan	sebelum diobati $\bar{x} \pm SE$	sesudah diobati $\bar{x} \pm SE$	tes-t $p < 0,05$
Hemoglobin (g%)	14,1 \pm 0,4	12,2 \pm 1,0	TB
Leukosit (/nl)	6,7 \pm 0,5	5,7 \pm 0,6	TB
Eritrosit (/pl)	4,0 \pm 0,2	3,6 \pm 0,3	TB
Trombosit (/pl)	194,1 \pm 6,7	187,9 \pm 1,6	TB
Bilirubin total (mg%)	1,2 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	B
Protein (mg%)	7,9 \pm 0,3	7,6 \pm 0,7	TB
SGOT/ASAT (IU)	16,5 \pm 4,6	11,6 \pm 3,4	TB
SGPT/ALAT (IU)	11,1 \pm 1,6	12,6 \pm 1,5	TB
Fosfatase alkali (IU)	149,6 \pm 11,6	117,1 \pm 12,3	TB
Glukosa (mg%)	56,8 \pm 3,7	64,1 \pm 6,2	TB
Ureum (mg%)	30,1 \pm 2,9	28,0 \pm 2,9	TB
Kreatinin (mg%)	1,1 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	TB

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

Untuk memperlambat timbulnya *P. falciparum* resisten *multidrug* yang juga resisten meflokuin, dibuat kombinasi meflokuin, sulfadoksin dan pirimetamin (MSP)¹⁹. Disamping itu dengan adanya masalah kasus resisten meflokuin, WHO merekomendasi pemberian dosis yang lebih tinggi yaitu 25 mg/kg bb untuk meningkatkan efikasi meflokuin. Obat ini dapat diberikan dengan dosis tunggal atau dibagi menjadi 2 dosis yaitu dosis pertama 15 mg/kg bb dan dosis ke dua 10 mg/kg bb dengan selang waktu 6-24 jam untuk menghindari efek samping yang berlebihan a.l: muntah-muntah²⁰.

Halofantrin

Angka kesembuhan dari 158 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati dengan halofantrin yaitu 63 penderita dari Balikpapan, 59 dari Tomohon, dan 36 dari Arso adalah 98,4 %, 88,1 % dan 100 %. Rata-rata waktu bebas panas dan waktu bebas parasit yang dilaporkan adalah 22,4 - 29,8 jam dan 53,7 - 58,3 jam (Tabel 3).

Dari 65 penderita malaria vivaks yang diobati dengan halofantrin yaitu 44 penderita dari Tomohon dan 21 dari Arso, menunjukkan angka kesembuhan 95,5 % dan 100 %.

Tabel 3. Efikasi halofantrin pada pengobatan malaria akut tanpa komplikasi di RS ITCI Balikpapan, RS Bethesda Tomohon dan Arso Jayapura, 1990-1994.

Jenis malaria	Angka kesembuhan (%)	Waktu bebas panas (x ± SD)	Waktu bebas parasit (x ± SD)	Tempat (th)
Falsiparum	62/63 (98,4)	22,4 ± 2,7	58,3 ± 5,2	RS ITCI, 1990/1991
	52/59 (88,1)	29,8 ± 23,4	53,7 ± 17,8	RS Bethesda, 1993
	36/36 (100)			Arso Jayapura, 1993
Vivaks	42/44 (95,5)	21,9 ± 24,8	61,5 ± 21,6	RS Bethesda, 1993
	21/21 (100)			Arso Jayapura, 1993
Campuran*	5/6 (83,3)	24,4 ± 13,9	55,6 ± 17,8	RS Bethesda, 1993

* falsiparum dan vivaks.

Rata-rata waktu bebas panas dan waktu bebas parasit yang dilaporkan adalah $21,9 \pm 24,8$ jam dan $61,5 \pm 21,6$ jam (Tabel 3).

Pada 6 penderita malaria campuran (*P. falciparum* dan *P. vivax*) tanpa komplikasi dari Tomohon, didapatkan angka kesembuhan 83,3 %, rata-rata waktu bebas panas $24,4 \pm 13,9$ jam dan waktu bebas parasit $55,6 \pm 17,8$ jam (Tabel 3).

Bila dibandingkan efikasi pengobatan halofantrin antara penderita malaria falsiparum

tanpa komplikasi yang *in-vitro* sensitif dan resisten klorokuin, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna (Tabel 4).

Dari hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria akut tanpa komplikasi pada waktu sebelum diobati halofantrin, masih dalam batas-batas nilai normal, kecuali jumlah trombosit yang lebih rendah ($< 150,0/pl$) dan bilirubin serum total yang sedikit lebih tinggi ($> 1,1$ mg %) dari batas-batas nilai normal. Walaupun ditemukan banyak perbedaan bermakna antara nilai

Tabel 4. Perbandingan efikasi halofantrin pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi antara penderita yang sensitif dan resisten klorokuin *in-vitro* di RS ITCI dan RS Bethesda, 1990–1993.

Efikasi halofantrin	Sensitif klorokuin	Resisten klorokuin	$p < 0,05$
<i>RS ITCI (1990/1991)</i> Angka kesembuhan (%)	19/19 (100)	26/27 (96)	TB
Waktu bebas panas ($x \pm SE$) jam	$17,1 \pm 3,5$	$21,8 \pm 4,6$	TB
Waktu bebas parasit ($x \pm SE$) jam	$51,6 \pm 2,8$	$66,9 \pm 12,1$	TB
<i>RS Bethesda (1993)</i> Angka kesembuhan (%)	25/27 (93)	7/8 (87)	TB
Waktu bebas panas ($x \pm SD$) jam	$25,4 \pm 22,0$	$14,8 \pm 14,6$	TB
Waktu bebas parasit ($x \pm SD$) jam	$49,6 \pm 17,0$	$45,7 \pm 17,7$	TB

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

rata-rata pada waktu sebelum dan sesudah diobati, tetapi perbedaan tersebut masih dalam batas-batas nilai normal atau ke arah perbaikan (Tabel 5).

Pada uji coba pengobatan di Tomohon, efek samping yang dilaporkan terutama keluhan saluran pencernaan (diare, mual, sakit perut dan muntah), dan pusing (Tabel 6).

Dari uji pengobatan halofantrin 1500 mg/12 jam (500 mg/6 jam), menunjukkan efikasi yang baik dan aman untuk malaria falsiparum tanpa komplikasi yang *in-vitro* sensitif maupun yang resisten klorokuin, malaria vivaks dan malaria campuran²¹⁻⁵

Beberapa peneliti luar juga ada yang melaporkan hasil yang cukup baik dan aman^{15-6,26-30}, sedangkan peneliti lain menunjukkan efikasi yang kurang baik¹⁶ dan tidak baik¹⁷. Dilaporkan bahwa efikasi halofantrin dapat diperbaiki dengan meningkatkan dosis dan hanya diberikan dua kali (10 mg/kg bb/dosis tiap 6 jam)³¹ atau diberikan dalam bentuk *micronized*³² atau pengobatan diulang setelah satu minggu pemberian pengobatan pertama²⁰.

Masalah-masalah yang ditemukan dalam pengobatan halofantrin adalah penyerapan obat yang beragam, pengaruh pola makanan dan efek pada jantung. Penyerapan halofantrin

Tabel 5. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria akut tanpa komplikasi pada waktu sebelum diobati dan sesudah diobati halofantrin di RS Bethesda, Tomohon, 1993.

Jenis pemeriksaan	sebelum diobati $\bar{x} \pm SD$	sesudah diobati $\bar{x} \pm SD$	tes-t $p <= 0,05$
Hematokrit (%)	39,1 \pm 6,0	37,0 \pm 5,2	B
Hemoglobin (g%)	12,2 \pm 2,1	11,4 \pm 1,8	B
Lenkosit (/nl)	8,0 \pm 2,3	8,3 \pm 2,2	TB
Eritrosit (/pl)	4,4 \pm 0,8	4,2 \pm 0,8	B
Trombosit (/pl)	128,3 \pm 67,2	228,6 \pm 91,4	B
Bilirubin total (mg%)	1,6 \pm 1,0	0,7 \pm 0,3	B
Protein (mg%)	6,8 \pm 0,7	7,2 \pm 0,7	B
SGOT/ASAT (IU)	18,0 \pm 11,1	15,0 \pm 8,3	B
SGPT/ALAT (IU)	17,4 \pm 14,4	16,7 \pm 12,5	TB
Fosfatase alkali (IU)	144,9 \pm 72,7	136,2 \pm 72,5	TB
Glukosa (mg%)	119,8 \pm 29,5	103,4 \pm 30,1	B
Ureum (mg%)	30,0 \pm 10,7	22,5 \pm 7,8	B
Kreatinin (mg%)	1,0 \pm 0,3	0,8 \pm 0,2	B

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

dapat meningkat kira-kira 6 kali pada penderita yang banyak makan makanan berlemak dibandingkan yang belum makan (perut kosong)³³. Juga dilaporkan adanya korelasi antara tingginya kadar obat dalam serum dengan panjangnya interval QTc³⁴. Penggunaan halofantrin setelah meflokuin dilaporkan dapat menyebabkan perpanjangan interval QTc yang nyata³⁵.

Efek samping yang ditimbulkan seperti yang dilaporkan oleh peneliti-peneliti lain adalah terutama gangguan saluran pencernaan yang bersifat ringan dan sembuh tanpa pengobatan^{15-6,26-7,29}

Artesunat

Dari 38 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang diobati dengan artesunat, didapatkan angka kesembuhan 100 % pada hari ke 7 dan 14. Pada pada hari ke 21 dan 28, angka kesembuhan menjadi 88 % dan 75 % karena ditemukan 7 penderita infeksi *P. vivax* dan 4 penderita resisten RI kasep. Rata-rata waktu bebas panas dan bebas parasit yang dilaporkan adalah 14,0 - 15,7 jam dan 32,0 - 37,6 jam (Tabel 7).

Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi pada waktu sebelum dan sesudah diobati masih dalam batas-batas nilai normal, kecuali kadar bilirubin serum pada waktu sebelum diobati adalah lebih tinggi (> 1,1 mg %). Walaupun ditemukan perbedaan bermakna antara hasil pada waktu sebelum dan sesudah diobati, tetapi perbedaan tersebut masih dalam batas-batas nilai normal atau ke arah perbaikan (Tabel 8).

Pada uji coba pengobatan ini, tidak ditemukan adanya efek samping.

Artesunat 600 mg/5 hari untuk pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi menunjukkan efikasi yang cukup baik terutama dalam 2 minggu pertama dan tidak ada efek samping yang dilaporkan³⁶. Peneliti-peneliti di Thailand juga melaporkan hasil yang tidak banyak berbeda yaitu dengan angka kesembuhan 76-90 %, waktu bebas panas dan bebas parasit kurang dari 2 hari³⁷⁻⁴⁰, sedangkan beberapa peneliti melaporkan adanya efek samping saluran pencernaan dan lain-lain yang bersifat ringan dan sembuh tanpa pengobatan³⁹⁻⁴⁰.

Tabel 6. Efek samping halofantrin pada pengobatan malaria akut tanpa komplikasi di RS ITCI dan RS Bethesda, 1990-1993.

Gejala/tanda	%	
Diare	6 - 11	(7/109 - 9/ 78)
Mual	3 - 6	(3/109 - 5/ 78)
Pusing	1 - 5	(1/ 78 - 5/109)
Sakit perut	5	(5/109)
Muntah	4	(4/109)
Berdebar	3	(2/ 78)
Gatal-gatal	1	(1/109)
Epistaksis	1	(1/109)

Tabel 7. Efikasi artesunat pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS ITCI Balikpapan, 1992.

Hari penelitian	Jumlah kasus	Angka kesembuhan (%)	Waktu bebas panas $\bar{x} \pm SE$ (jam)	Waktu bebas parasit $\bar{x} \pm SE$ (jam)	Keterangan
7	38	38/38 (100)	15,1 \pm 1,8	32,1 \pm 3,0	
14	28	28/28 (100)	14,1 \pm 2,2	33,3 \pm 3,8	
21	22	15/17 (88)	15,7 \pm 3,0	37,6 \pm 3,6	5 Pv, 2 RI kasep
28	10	6/8 (75)	14,0 \pm 4,6	32,0 \pm 5,9	2 Pv, 2 RI kasep

Tabel 8. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi pada waktu sebelum diobati dan sesudah diobati artesunat di RS ITCI Balikpapan, 1992.

Jenis pemeriksaan	sebelum diobati $\bar{x} \pm SE$	sesudah diobati $\bar{x} \pm SE$	tes-t p<=0,05
Hemoglobin (g%)	12,7 \pm 0,3	12,3 \pm 0,3	TB
Leukosit (/nl)	7,8 \pm 0,6	8,7 \pm 0,4	TB
Eritrosit (/pl)	3,5 \pm 0,1	3,4 \pm 0,1	TB
Trombosit (/pl)	175,6 \pm 8,6	198,9 \pm 6,1	B
Bilirubin total (mg%)	1,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	B
Protcin (mg%)	6,7 \pm 0,2	6,9 \pm 0,2	TB
SGOT/ASAT (IU)	15,4 \pm 1,3	14,0 \pm 1,6	TB
SGPT/ALAT (IU)	13,8 \pm 1,6	14,9 \pm 1,6	TB
Fosfatase alkali (IU)	152,2 \pm 12,7	150,5 \pm 13,0	TB
Glukosa (mg%)	96,5 \pm 4,3	76,0 \pm 2,0	B
Ureum (mg%)	35,3 \pm 2,0	23,1 \pm 1,1	B
Kreatinin (mg%)	1,2 \pm 0,03	1,1 \pm 0,4	TB

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

Efikasi artesunat yang didapatkan tidak maksimal, dapat disebabkan karena waktu paruhnya yang sangat pendek yaitu dalam beberapa jam dan terutama membunuh bentuk skizon muda. Untuk mendapatkan efikasi yang lebih baik, diberikan pengobatan kombinasi dengan obat antimalaria lain yang mempunyai waktu paruh panjang yaitu antara lain meflokuin atau sulfadoksin-pirimetamin, atau pengobatan artesunat diteruskan dengan obat-obat tersebut³⁷.

Artemeter

Dari 44 penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang *in-vitro* resisten klorokuin dan diobati dengan artemeter per oral, hanya 38 penderita yang dapat diikuti. Angka kesembuhan yang dilaporkan adalah 100 % pada hari ke 7, 14 dan 21; sedangkan pada hari ke 28 adalah 90 % karena ditemukan 7 penderita infeksi *P. vivax* dan 3 penderita rekrudesen. Rata-rata waktu bebas panas dan bebas parasit adalah 8 - 9 jam dan 29 - 31 jam (Tabel 9).

Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah pada waktu sebelum dan sesudah diobati artemeter per os, menunjukkan nilai-nilai dalam batas normal, kecuali trombosit yang lebih rendah ($< 118,9$ /pl) pada waktu sebelum diobati. Walaupun ditemukan beberapa perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah diobati, tetapi masih dalam batas-batas nilai normal atau ke arah perbaikan (Tabel 10).

Efek samping artemeter per oral yang tercatat adalah sakit perut 8 % dan diare 5 % (Tabel 11).

Dari 30 penderita malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi yang diobati dengan artemeter intramuskular, didapatkan angka ketahanan hidup 87 %, angka bebas parasit 100 %, waktu bebas panas $35,5 \pm 23,3$ jam dan waktu bebas parasit $38,9 \pm 16,9$ jam. Waktu kesadaran baik dan angka kematian (CFR) dari penderita malaria serebral adalah $32,0 \pm 14,1$ jam dan 37,5 %. Bila dibandingkan dengan kina perinfus, ternyata tidak berbeda bermakna (Tabel 12).

Tabel 9. Efikasi artemeter pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi yang *in-vitro* resisten klorokuin di RS Freeport, Tembagapura, 1994.

Hari penelitian	Jumlah kasus	Angka kesembuhan (%)	Waktu bebas panas $\bar{x} \pm SE$ (jam)	Waktu bebas parasit $\bar{x} \pm SE$ (jam)	Keterangan
7	38	38/38 (100)	9 ± 10	31 ± 10	6 dari 44 kasus dikeluarkan
14	38	38/38 (100)	9 ± 10	31 ± 10	
21	31	31/31 (100)	8 ± 10	30 ± 9	7 infeksi Pv dari 38 kasus
28	31	28/31 (90)	8 ± 10	29 ± 9	3 rekrudesen dari 31 kasus

Tabel 10. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria akut tanpa komplikasi pada waktu sebelum diobati dan sesudah diobati artemeter di RS Freeport, Tembagapura, 1994.

Jenis pemeriksaan	sebelum diobati $\bar{x} \pm SD$	sesudah diobati $\bar{x} \pm SD$	tes-t $p <= 0,05$
Hematokrit (%)	32,7 \pm 5,0	33,4 \pm 5,1	TB
Hemoglobin (g%)	11,2 \pm 1,8	11,3 \pm 2,0	TB
Leukosit (/nl)	8,1 \pm 3,0	8,1 \pm 3,1	TB
Eritrosit (/pl)	4,3 \pm 0,8	4,3 \pm 0,6	TB
Trombosit (/pl)	118,9 \pm 79,5	253,7 \pm 121,6	B
Retikulosit (%)	1,4 \pm 0,5	1,7 \pm 0,8	TB
Bilirubin total (mg%)	1,1 \pm 0,8	0,7 \pm 0,2	B
Protein (mg%)	5,9 \pm 0,7	6,3 \pm 0,8	B
SGOT/ASAT (IU)	31,0 \pm 18,0	29,0 \pm 17,0	TB
SGPT/ALAT (IU)	27,0 \pm 17,0	30,0 \pm 21,0	TB
Fosfatase alkali (IU)	149,0 \pm 60,0	142,0 \pm 40,0	TB
Glukosa (mg%)	103,0 \pm 39,0	89,0 \pm 22,0	B
Ureum (mg%)	30,0 \pm 17,0	28,0 \pm 8,0	TB
Kreatinin (mg%)	0,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	B

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

Tabel 11. Efek samping artemeter pada pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi di RS Freeport, Tembagapura, 1994.

Gejala/tanda	%	
Sakit perut	8	(3/38)
Diare	5	(2/38)

Tabel 12. Efikasi artemeter intramuskular dibandingkan dengan kina per infus pada pengobatan malaria falsiparum berat dan dengan komplikasi di RSU Balikpapan, 1993--1995.

Efikasi	*Artemeter intramuskular	**Kina per infus	tes-t/x ² p=< 0,05
Angka ketahanan hidup (%)	26/30 (87)	23/30 (77)	TB
Angka bebas parasit (%)	26/26 (100)	23/23 (100)	TB
Waktu bebas panas (x ± SD) jam	35,5 ± 23,3	37,4 ± 24,7	TB
Waktu bebas parasit (50%) (x ± SD) jam	16,9 ± 10,3	21,3 ± 12,6	TB
Waktu bebas parasit (90%) (x ± SD) jam	29,3 ± 12,3	29,4 ± 10,7	TB
Waktu bebas parasit (100%) (x ± SD) jam	38,9 ± 16,9	41,8 ± 14,7	TB
Waktu kesadaran baik (x ± SD) jam	#32,0 ± 14,1	##62,8 ± 19,2	TB
Angka kematian/CFR malaria serebral (%)	3/8 (37,5)	5/7 (71,4)	TB

* N = 26

** N = 23

= 5

= 2

TB = Tidak Bermakna.

Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah dari penderita malaria berat atau dengan komplikasi yang diobati dengan artemeter intramuskular atau kina perinfus pada waktu sebelum diobati hanya berbeda pada jumlah rata-rata trombosit. Walaupun demikian jumlah

rata-rata tersebut masih dalam batas-batas nilai normal (Tabel 13). Dari hasil pemeriksaan sesudah diobati, ternyata tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dan hasil pemeriksaan menunjukkan ke arah perbaikan (Tabel 14).

Tabel 13. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah pada waktu sebelum diobati artemeter intramuskular dibandingkan dengan kina perinfus pada penderita malaria falsiparum berat dan dengan komplikasi di RSUD Balikpapan, 1993--1995.

Jenis pemeriksaan	*Artemeter intramuskular $\bar{x} \pm SD$	**Kina per infus $\bar{x} \pm SD$	tes-t $p < 0,05$
Hematokrit (%)	30,0 \pm 8,0	28,0 \pm 11,0	TB
Hemoglobin (g%)	9,2 \pm 3,2	9,1 \pm 3,6	TB
Leukosit (/nl)	8,4 \pm 5,5	7,4 \pm 4,2	TB
Eritrosit (/pl)	3,2 \pm 0,9	3,1 \pm 1,1	TB
Trombosit (/pl)	219,4 \pm 68,6	188,0 \pm 32,2	B
Retikulosit (%)	4,6 \pm 3,1	4,1 \pm 3,0	TB
Bilirubin total (mg%)	5,1 \pm 6,6	4,7 \pm 4,5	TB
Protein (mg%)	6,2 \pm 1,1	6,3 \pm 0,2	TB
SGOT/ASAT (IU)	52,0 \pm 38,0	44,0 \pm 32,0	TB
SGPT/ALAT (IU)	48,0 \pm 40,0	41,0 \pm 25,0	TB
Fosfatase alkali (IU)	229,0 \pm 311,0	187,0 \pm 73,0	TB
Glukosa (mg%)	119,0 \pm 42,0	112,0 \pm 41,0	TB
Ureum (mg%)	78,0 \pm 105,0	67,0 \pm 62,0	TB
Kreatinin (mg%)	1,9 \pm 2,1	1,5 \pm 1,3	TB

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

Efek samping yang dilaporkan pada uji coba pengobatan malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi ini, hanya pada kelompok kina yaitu tinitus, nausea dan *hick up*; sedangkan dari kelompok artemeter tidak ditemukan adanya efek samping (Tabel 15).

Dari hasil uji coba pencegahan beberapa obat yang bersifat antimalaria dilaporkan sebagai berikut:

Artemeter 480 mg/5 hari peroral untuk pengobatan malaria falsiparum yang *in-vitro* resisten klorokuin memberikan hasil yang baik dan aman⁴¹. Di Thailand, walaupun dengan dosis yang lebih tinggi (700-750 mg/5 hari) menunjukkan hasil yang tidak banyak berbeda⁴²⁻⁴. Efek samping yang ditemukan yaitu keluhan saluran pencernaan (sakit perut dan diare) juga bersifat ringan dan sembuh tanpa pengobatan seperti yang dilaporkan oleh beberapa peneliti lain^{42,45}.

Tabel 14. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah pada waktu sesudah diobati artemeter intramuskular dibandingkan dengan kina perinfus pada penderita malaria falsiparum berat dan dengan komplikasi di RSUD Balikpapan, 1993–1995.

Jenis pemeriksaan	*Artemeter intramuskular (x ± SD)	**Kina perinfus (x ± SD)	tes-t p<0,05
Hematokrit (%)	32,0 ± 7,0	32,0 ± 8,0	TB
Hemoglobin (g%)	10,8 ± 2,3	10,5 ± 2,5	TB
Leukosit (/nl)	6,9 ± 1,6	7,9 ± 2,6	TB
Eritrosit (/pl)	3,7 ± 0,7	3,6 ± 0,8	TB
Trombosit (/pl)	262,4 ± 103,4	256,9 ± 106,7	TB
Retikulosit (%)	4,4 ± 3,6	5,3 ± 6,9	TB
Bilirubin total (mg%)	0,9 ± 0,4	1,7 ± 3,6	TB
Protein (mg%)	6,8 ± 0,5	6,4 ± 0,7	TB
SGOT/ASAT (IU)	40,0 ± 29,0	36,0 ± 23,0	TB
SGPT/ALAT (IU)	38,0 ± 17,0	32,0 ± 18,0	TB
Fosfatase alkali (IU)	164,0 ± 97,0	130,0 ± 47,0	TB
Glukosa (mg%)	97,0 ± 21,0	118,0 ± 59,0	TB
Ureum (mg%)	27,0 ± 9,0	41,0 ± 66,0	TB
Kreatinin (mg%)	0,8 ± 0,2	1,2 ± 1,3	TB

TB = Tidak Bermakna

B = Bermakna.

Tabel 15. Efek samping kina perinfus pada pengobatan malaria falsiparum berat dan dengan komplikasi di RSUD Balikpapan, 1993–1995.

Gejala/tanda	%	
Tinitus	22	(5/23)
Nausea	4	(1/23)
Hick up	4	(1/23)

WHO merekomendasikan penggunaan artemeter dengan dosis sedikit lebih tinggi yaitu 2 mg/kg bb/12 jam pada hari pertama (*loading dose*) kemudian diteruskan dengan 2 mg/kg bb/hari, dosis tunggal selama 4 hari²⁰, tetapi sampai saat ini dosis artemeter yang tepat untuk pengobatan malaria falsiparum resisten *multidrug* belum dapat ditentukan. Pada penelitian dengan dosis artemeter yang berbeda bertahap, dosis total dan lama pengobatan berhubungan dengan angka kesembuhan tetapi tidak dengan waktu bebas parasit⁴⁶. Dalam hal ini meningkatkan dosis atau memperpanjang lama pengobatan adalah tidak praktis dan efisien, dan juga kepatuhan minum obat oleh penderita tidak dapat dijamin. Modifikasi dosis dan cara pemberian obat atau dikombinasikan dengan obat antimalaria lain yang mempunyai efek sinergistik mungkin dapat meningkatkan efikasi artemeter

Walaupun uji pengobatan multisenter belum selesai, artemeter intramuskular dengan dosis 1.6 mg/kg bb/12 jam pada hari pertama (*loading dose*) kemudian diteruskan dengan 1.6 mg/kg bb/hari, dosis tunggal selama 4 hari

untuk pengobatan malaria berat atau dengan komplikasi, telah menunjukkan efektivitas dan keamanan seperti kina dihidroklorida perinfus⁴⁷⁻⁸. Pada uji pengobatan malaria berat atau dengan komplikasi di Afrika dan Myanmar, artemeter menunjukkan efikasi yang lebih baik dari klorokuin atau sulfadoksin-pirimetamin atau kina⁴⁹⁻⁵².

Pada penelitian di Indonesia, setelah pemberian artemeter intramuskular tidak ditemukan adanya efek neurotoksik yang fatal⁵³, tetapi menunjukkan kecenderungan menurunkan angka kematian, sedikit atau tidak ada efek samping dan lebih mudah pemberiannya sehingga memungkinkan dapat digunakan sebagai pengganti kina di daerah yang tidak tersedia fasilitas atau kemampuan pemberian cairan infus.

Klorokuin

Pencegahan dengan klorokuin setiap minggu pada transmigran Jawa di Irian Jaya, selama 4 bulan, memberikan angka pencegahan hanya 44 %. (Tabel 16).

Tabel 16. Angka pencegahan dari beberapa obat antimalaria sebagai kemoprofilaksis di Indonesia, 1992--1994.

Obat antimalaria	Dosis	Angka pencegahan (%)	Tempat (tahun) Lama diteliti
Klorokuin	5 mg/kg bb/mgg	24/54 (44%)	Irja (92, 94) 4 bulan
Primakuin	0.5 mg/kg bb/2 h	40/45 (89%)	Irja (92) 16 minggu
Doksisiklin	100 mg/ hari	66/67 (99%)	Irja (94) 13 minggu
Meflokuin	250 mg/h 3 hari, 250 mg/minggu	68/68 (100%)	Irja (94) 13 minggu

Dengan berkembang dan menyebarnya malaria resisten klorokuin di Indonesia, klorokuin 5 mg basa/kg bb/minggu sebagai obat pencegah malaria tidak efektif lagi di Irian Jaya⁵⁴, sedangkan sebelumnya di Timor Timur masih efektif (angka pencegahan 93 %) ⁵⁵. Walaupun aman dan dapat diberikan pada semua kelompok umur dan ibu hamil, dampak penggunaan klorokuin sebagai pencegahan dalam waktu yang cukup lama juga harus dipertimbangkan karena klorokuin sendiri bersifat *immunosuppressive agent*. Penggunaan klorokuin untuk pencegahan dalam waktu yang lama pada kelompok yang berisiko tinggi di daerah resisten klorokuin mungkin masih bermanfaat untuk mencegah penyakit menjadi berat dan memberi kesempatan tubuh untuk membentuk kekebalan.

Primakuin

Primakuin yang diberikan setiap 2 hari sebagai pencegahan pada transmigran Jawa di Irian Jaya, selama 16 minggu, memberikan angka pencegahan cukup baik yaitu 89 % (Tabel 16).

Primakuin adalah obat antimalaria yang mempunyai aktivitas *causal prophylactic*, bersifat toksik bila digunakan sebagai kemoprofilaksis yang rutin, dan juga bersifat *immunosuppressive agent*⁵⁶. Di Irian Jaya, primakuin 0,5 mg basa/kg bb/2 hari efektif dan aman untuk mencegah malaria⁵⁴, dan sedikit lebih baik efektifitasnya bila diberikan setiap hari⁵⁷⁻⁸. Penggunaan primakuin yang cukup lama (satu tahun) setiap hari dilaporkan tidak meningkatkan risiko terinfeksi malaria atau memperberat gejala klinis malaria dibandingkan dengan yang mendapat atau tidak obat antimalaria pencegahan klorokuin⁵⁹, tetapi obat ini tidak dapat diberikan pada bayi dan ibu hamil atau menyusui.

Doksisiklin

Pencegahan dengan doksisiklin setiap hari pada tentara yang bertugas di Irian Jaya, memberikan angka pencegahan yang sangat baik yaitu 99 % (Tabel 16).

Doksisiklin adalah obat antibiotika yang berkhasiat antimalaria. Selain digunakan kombinasi dengan kina untuk pengobatan malaria di daerah yang sensitivitas kina berkurang, doksisiklin 100 mg/hari juga sangat efektif dan aman untuk mencegah malaria di Irian Jaya⁶⁰. Penggunaan doksisiklin untuk pencegahan malaria pada pasukan keamanan dunia di Kamboja dan Somalia juga berhasil baik⁶¹. Oleh sebab itu WHO merekomendasikan pencegahan malaria menggunakan doksisiklin untuk pendatang ke daerah malaria falsiparum yang resisten meflokuin atau daerah endemis malaria yang tidak tersedia meflokuin²⁰. Walaupun demikian, doksisiklin juga tidak dapat diberikan pada anak-anak kurang dari 8 tahun dan ibu hamil atau menyusui.

Meflokuin

Tentara yang bertugas di Irian Jaya dan diberikan pencegahan dengan meflokuin, memberikan angka pencegahan 100 % (Tabel 16).

Dalam uji coba pencegahan ini sulit untuk memastikan keluhan yang dikumpulkan dalam waktu yang cukup lama adalah merupakan efek samping obat-obat tersebut.

Untuk pendatang ke daerah malaria falsiparum yang resisten klorokuin, WHO merekomendasikan penggunaan meflokuin 250 mg basa/minggu untuk pencegahan malaria²⁰. Di Irian Jaya, dengan *loading dose* dan dilanjutkan dengan dosis tersebut, meflokuin sangat efektif dan aman sebagai pencegah malaria⁶⁰. Hasil uji coba pencegahan ini lebih baik dari hasil penelitian di luar negeri yang menggunakan meflokuin atau meflokuin dan

sulfadoksin-pirimetamin (MSP)^{58,62-7} Meflokuin juga dilaporkan aman untuk ibu hamil⁶⁷

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil uji coba ini, obat-obat antimalaria baru atau yang bersifat antimalaria menunjukkan efikasi yang cukup baik untuk pencegahan dan pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi, malaria vivaks dan malaria falsiparum berat atau dengan komplikasi di daerah resisten klorokuin atau *multidrug*.

Sementara obat-obat antimalaria baru tersebut belum tersedia di Indonesia, perlu dilakukan penelitian memperbaiki efikasi obat-obat antimalaria yang tersedia. Penelitian obat antimalaria untuk pencegahan yang aman untuk bayi, ibu hamil dan menyusui, juga perlu diteliti.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI di Jakarta; dan Ketua Kelompok Peneliti Program Pemberantasan Penyakit yang Bersumber Binatang, Puslit Penyakit Menular di Jakarta; kami sampaikan terima kasih atas ijin menerbitkan tulisan ini

DAFTAR RUJUKAN

1. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1991). Pengobatan. Malaria no 3
2. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Departemen Kesehatan Republik

Indonesia (1991). Penatalaksanaan malaria berat di rumah sakit dan Puskesmas. Malaria no 16.

3. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1995). Pedoman Pelita VI. Malaria no 15.
4. Verdrager J dan Arwati (1974). Resistant *Plasmodium falciparum* infection from Samarinda, Kalimantan. Bull Hlth Studies Indon; 2: 43--50.
5. Tjitra E, Gunawan S, Laihah F, Marwoto H, Sulaksono S, Arjoso S dkk (1996). The *in-vitro* and *in-vitro* evaluation of antimalarial drugs in Indonesia, 1981 - 1995. International Congress of Tropical Medicine and Malaria ke XIV, Nagasaki, 17--22 Nopember 1996.
6. Schwartz IK, Lackritz EM, Patchen IC (1991). Chloroquine resistant *Plasmodium vivax* from Indonesia. N Engl J Med, 324: 927
7. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1991). Tes resistensi *in-vivo* dan *in-vitro* untuk *P falciparum* Malaria no 9.
8. WHO Regional Office for South-East Asia The clinical management of acute malaria (1990). WHO Regional Publication South-East Asia Series no 9, 3rd ed
9. WHO Malaria Action Programme (1990). Severe and complicated malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 84 (Suppl): 1 - 65.
10. Sulaksono S, Marwoto HA, Arbani PR dan Ompusunggu S (1990). Sensitivitas *P falciparum* terhadap meflokuin di beberapa daerah perbatasan. Seminar Parasitologi Nasional, Surabaya, 23-25 Juni 1990
11. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W, Marvell R, Arbani PR, Romzan A dan Harijani AM (1992). Pengobatan penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan meflokuin di daerah resisten klorokuin Bul Penelit Kes; 20 (3): 25-33.

12. De Souza Jose-Maria (1983). A phase I clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull WHO*; 61 (5): 809-14.
13. Harinasuta T, Bunnag D dan Wernsdorfer WH (1983). A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bul WHO*; 61 (2): 299-305.
14. Thimasarn K, Pinichpongse S, Malikul S, Rooney W dan Tansophalaks S (1990). Phase III double blind comparative study of Fansimet^R and Lariam^R for the curative treatment of *Plasmodium falciparum* infections in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pbl Hlth*; 21 (3): 404-11
15. Boudreau EF, Pang LW, Dixon KE, Webster HK, Pavanand K, Tosingha L dkk (1988). Malaria: Treatment efficacy of halofantrine (WR 171,669) in initial field trials in Thailand. *Bull WHO*; 66 (2): 227-35.
16. Ter Kuile FO, Dolan G, Nosten F, Edstein MD, Luxemburger C, Phaipun L dkk (1993). Halofantrine versus mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Lancet*; 341: 1044-9.
17. Ketrangsee S, Vijaykadga S, Yamokgul P, Jatapadma S, Thimasarn K and Rooney W (1992). Comparative trial of the response of *Plasmodium falciparum* to halofantrine and mefloquine in Trat provinces, Eastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pbl Hlth*; 23 (1): 55-8.
18. Brasseur P, Kouamono J dan Druilhe P (1991). Mefloquine-resistant malaria induced by inappropriate quinine regimens? *The Journal Infectious Diseases*; 164: 625-6.
19. Brockelman CR, Thanomsub B dan Bhisutthibhand (1989). Mefloquine sulfadoxine pyrimethamine (MSP) combination delays *in vitro* emergence of mefloquine resistance in multiple drug resistant *Plasmodium falciparum*. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth*; 20 (3):371-8.
20. WHO (1995). Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers. Report of an informal consultation, Geneva, 18-21 September 1995. WHO/Mal/96.1075.
21. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W, Arbani PR, Romzan A dan Renny M (1992). Pengobatan malaria falsiparum tanpa komplikasi dengan halofantrin di daerah resisten klorokuin. *Bul Penelit Kes*; 20 (1): 1-8.
22. Tjitra E (1994). Laporan Penelitian: A clinical trial of halofantrine treatment of falciparum and vivax malaria patients in Manado, North Sulawesi, Indonesia. Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
23. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W, Arbani PR, Harianto PN, Kawulur P dan Renny M (1995). Randomized comparative study of chloroquine and halofantrine in vivax malaria patients. *Med J Indones*; 4 (1): 30-6.
24. Tjitra E, Oemijati S, Pribadi W, Arbani PR, Romzan A, Renny M dan Marwoto H (1993). Studi perbandingan pengobatan halofantrin antara penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi yang *in-vitro* sensitif dengan yang resisten klorokuin. *Bul Penelit Kes*; 21 (1): 22-31.
25. Fryauff DJ, Baird JK, Basri II, Wiady I, Purnomo, Bangs MJ dkk (1997). Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*; 91 (1): 7-16.
26. Smith Kline & French (1989). Halofantrine in the treatment of multidrug resistant malaria. *Parasitology Today Suppl*.
27. Cosgriff TM, Boudreau EF, Pamplin CL, Doberstyn EB, Desjardins RE (1982). Evaluation of the antimalarial activity of the phenanthrenemethanol halofantrine (WR 171,669). *Am J Trop Med Hyg*; 3 (16): 1075-9.

28. Coulaud JP, Le Bras J, Matheron S, Moriniere B, Saimot AG dan Rossignol JF. Treatment of imported cases of falciparum malaria in France with halofantrine. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 615-6.
29. Salako LA, Sowunmi A dan Walker O (1990). Evaluation of the clinical efficacy and safety of halofantrine in falciparum malaria in Ibadan, Nigeria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*; 84: 644-7.
30. Wirima J, Khoromana C, Molyneux ME, Gilles HM (1988). Clinical trials with halofantrine hydrochloride in Malawi. *Lancet*: 250-2.
31. Watkins WM, Oloo JA, Lury JD, Mosoba M, Kariuki D, Mjomba M dkk (1988). Efficacy of multiple-dose halofantrine in treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria in children in Kenya. *Lancet*: 247-50.
32. Kremsner PG, Wildling E, Jenne L, Graninger W dan Bienzle U (1994). Comparison of micronized halofantrine with chloroquine-antibiotic combinations for treating *Plasmodium falciparum* malaria in adults from Gabon. *Am J Trop Med Hyg*; 790-5.
33. Milton KA, Edwards G, Ward SA dkk (1989). Pharmacokinetics of halofantrine in man: effects of foods and dose size. *British J Clin Pharmacol*; 28: 71-7
34. Monlun E, LE Metayer P, Szwandt S dkk (1995). Cardiac complications of halofantrine: a prospective study of 20 patients. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*; 89: 430-3.
35. Nosten F, Ter Kuile FO, Luxemburger C, Woodrow C, Kyle DE, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ (1993). Cardiac effects of antimalaria treatment with halofantrine. *Lancet*: 341 1054-6.
36. Tjitra E, Oemijati S, Arbani PR and Pribadi W (1995). Clinical trials of artesunate and artemether on falciparum malaria in chloroquine resistant areas (A preliminary report). *J Indon Med Assoc*; 45: 223-30.
37. Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P dkk (1992). Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet*; 339; 821-4.
38. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S, Karbwang J dan Harinasuta T (1991). Clinical trial of artesunate and artemether on multidrug resistant falciparum malaria in Thailand. A preliminary report. *Southeast Asian J Trop Med Pbl Hlth*; 22: 380-5.
39. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S, Karbwang J dan Harinasuta T (1991). Double blind randomised clinical trial of two different regimens of oral artesunate in falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pbl Hlth*; 22: 534-8.
40. Bunnag D, Viravan C, Looareesuwan S, Karbwang J dan Harinasuta T (1991). Double blind randomised clinical trial of oral artesunate at once or twice daily dose in falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pbl Hlth*; 22: 539-43.
41. Tjitra E, Pribadi W, Raharjo K, Budiono W, Arbani PR, Naibaho P dkk (1996). Treatment of uncomplicated *in-vitro* chloroquine resistant falciparum malaria with artemether in Irian Jaya. *Med J Indones*, 5 (1): 33-41
42. Karbwang J, Na Bangchang K, Thanavibul A dkk (1992). Comparison of oral artemether and mefloquine in acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet*; 340: 1245-8.
43. Karbwang J dan Chongsuphajaisiddhi T (1994). Artemether: A promising antimalarial for multiple drug resistant falciparum malaria. *J Infect Dis Antimicrob Agents*; Sep-Dec: 149-58.
44. Looareesuwan S (1994). Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*; 88 (suppl 1): 9-11.

45. Simooya O, Mutetwa S, Chandiwana S dkk (1992). A comparative study of the schizontocidal efficacy and safety of artemether versus chloroquine in uncomplicated malaria. *The Central African J Med*; 38 (7): 257-63.
46. Bunnag D, Karbwang J, Harinasuta T (1992). Artemether in the treatment of multiple drug resistant falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth*; 23: 762-7.
47. Tjitra E, Oemijati S, Sulaksono S, Pribadi W, Arbani PR, Oey TS dkk (1995). Clinical comparison of artemether and quinine treatment of severe and complicated falciparum malaria patients in Indonesia. A preliminary report. *Med J Indones*; 4 (4): 235-46.
48. Tjitra E, Oemijati S, Oey TS, Pribadi W, Tjiptaningsih B, Leman Y dkk (1996). Comparative study of artemether and quinine treatment in severe and complicated falciparum malaria at Balikpapan General Hospital. *Med J Indones*, 5 (4): 218-27.
49. White NJ, Waller D, Crawley J, Nosten F, Chapman D, Brewster D dkk (1992). Comparison of artemether and chloroquine for severe malaria in Gambian children. *Lancet*; 339: 317-21
50. Walker O, Salako LA, Risquat A (1992). Comparative trial of im artemether (ARTM) and sulfadoxime-pyrimethamine (S-P) in severe falciparum malaria in Nigerian children. In: *Proceedings of the 5th International Congress of Infectious Diseases*; 1992 June 7-11 Nairobi, Nairobi: International Society for Infectious Diseases, Kenya Medical Research Institute and the World Health Organization.
51. Myint PT, Shwee T (1987). A controlled clinical trial of artemether (qinghaosu derivate) versus quinine in complicated and severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*; 81 559-61.
52. Taylor TE, Wills BA, Kazembe P, Chisale M, Wirima JJ Ratsma EYEC dkk (1993). Rapid coma resolution with artemether in Malawian children with cerebral malaria. *Lancet*; 341 661-2.
53. Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO dkk (1994). Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am J Trop Med Hyg*; 51: 251-9.
54. Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, Bangs MJ, Subianto B, Wiady I dkk (1995). Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*; 52 (6): 479-84.
55. Lestiadi J, Purnomo, Soemedhi, Bemirin S, Haryanto T (1983). Perbandingan efektivitas antara chloroquine dan Fansidar terhadap malaria di daerah Timor Timur. *Medika*; 11 927-32.
56. Greval RS (1981). Pharmacology of 8-aminoquinolines. *Bull World Health Organ*; 59: 397-406.
57. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL dkk (1995). Randomised plasebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *The Lancet*; 346: 1190-3
58. Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL (1995) Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis*; 171 1559- 75
59. Fryauff DJ, Baird JK, Purnomo, Awalludin A, Jones T, Subianto B dkk (1997). Malaria in a nonimmune population after extended chloroquine or primaquine prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*; 56 (2): 137-40.

60. Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks D, Fitriadi J, Fryauff DJ dkk (1997). Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. *Annals of Internal Medicine*; 126 (12): 963-72.
61. Shank GD, Roessler P, Edstein MD dkk (1995). Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nation Mission in Somalia and Cambodia. *Military Medicine*; 160: 443-5.
62. Boudreau EF, Pang LW, Chaikummao S, Witayarut C (1991). Comparison of mefloquine, chloroquine plus pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar), and chloroquine as malarial prophylaxis in eastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 22(2):183-9.
63. Suriyamongkol V, Timsaad S, Shanks GD (1991). Mefloquine chemoprophylaxis of soldiers on the Thai-Cambodian border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 22(4):515-8.
64. Bunnag D, Malikul S, Chittamas S, Chindanond D, Harinasuta T, Femex M dkk (1992). Fansimef for prophylaxis of malaria: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 23(4): 777-82.
65. Eamsila C, Singharaj P, Yooyen P, Chatnugrob P, Nopavony NAA, Webster HK dkk (1993). Prevention of *Plasmodium falciparum* malaria by Fansimef and Lariam in the northeastern part of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 24(4):672-6.
66. Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC (1993). Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet*; 341: 848-51.
67. Nosten F, Ter Kuile FO, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakuon L, Tangkitdhot S dkk (1994). Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*; 169(3): 595-603.