
Efikasi Obat Kloroquine, Kina, Artesunate-SP, Artesunate-Amodiaquine, Artesunate-Lumafentrin pada Anak *Malaria Falciparum* di BLU RSUP Prof. Dr. RD. Kandou Manado

Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRAT/RSU Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

Latar belakang. *Malaria falciparum* masih merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan pada anak-anak dan orang dewasa di negara-negara tropis. Di Indonesia, dilaporkan *Plasmodium falciparum* telah resisten terhadap obat – obat anti malaria, terutama kemungkinan terjadi *early treatment failure* (ETF).

Tujuan. Untuk mengetahui efikasi dan *early treatment failure* (ETF) obat anti malaria (OAM) yaitu kloroquin (CQ), kina, artesunate-SP(AS-SP), dan artesunate-amodiaquin(AS-AQ) serta artesunate- lumafentrin(AS-L) pada anak dengan *malaria falciparum*.

Metode. Penelitian deskriptif retrospektif. Populasi adalah bayi dan anak usia 1 bulan-14 tahun yang terdiagnosis dengan *malaria falciparum* dan mendapat OAM. Data diperoleh dari rekam medis Bagian Anak BLU RSUP Prof Dr. RD. Kandou Manado sejak Maret 2007 sampai Maret 2009. Data dikelompokkan berdasarkan jenis obat anti malaria yang digunakan oleh pasien selama 3 hari (3x24jam), kemudian dinilai waktu bebas parasit dalam darah pasien serta ETF. Hitung parasit menggunakan metode semikuantitatif. Data dianalisis dengan metode Kaplan-Meier menggunakan SPSS 17.

Hasil. Efikasi obat anti malaria dalam 3 hari sebagai berikut, AS-L 100%, AS-SP 100%, AS-AQ 97%, CQ 85%, dan kina 81%. Terdapat ETF obat kina 19%, CQ 15% dan AS-AQ 3%. *Parasite negative rate* dalam 24 jam AS-SP 0,6, AS-L 0,6, AS-AQ 0,89, Kina 0,35 dan CQ 0,54.

Kesimpulan. Artesunate-lumafentrin dan artesunate-SP merupakan obat anti *malaria falciparum* pilihan. *Artesunate-amodiaquine* sangat baik menurunkan angka parasit dalam 24 jam I. Telah terjadi ETF pada kloroquine, kina dan *arteunate-amodiaquine*. (*Sari Pediatri* 2009;10(6):417-23).

Kata kunci: *malaria falciparum*, artesunate, sulfadoxine-pirimetamin, lumafentrin, amodiaquine, kina, kloroquine

Alamat Korespondensi:

Dr. Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura, SpA. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRAT/RSU Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Jl.Raya Tanawangko Telp.0431-821652, Fax.0431-859091 Manado 95115

Malaria merupakan salah satu penyebab kematian dan kesakitan pada anak-anak dan orang dewasa di negara tropis. Diperkirakan terdapat 400 juta kasus yang dilaporkan dari seluruh

dunia dan menyebabkan lebih dari 1 juta kematian setiap tahun, lebih dari 90% terjadi pada anak-anak usia di bawah usia lima tahun di daerah sub-Sahara, Afrika.^{1,2} Di Indonesia terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38000 kasus kematian setiap tahunnya. Diperkirakan 35% penduduk Indonesia tinggal di daerah yang berisiko tertular malaria, 167 kabupaten / kota di Indonesia merupakan wilayah endemis malaria.³ *Plasmodium falciparum* paling banyak menyebabkan kematian. Anak-anak usia di bawah lima tahun dan wisatawan non-imun mudah diserang infeksi berat.⁴ Diagnosis malaria ditegakkan berdasarkan manifestasi klinik dan ditemukan parasit plasmodium pada darah perifer pasien.⁵⁻⁷

Di Sulawesi Utara malaria termasuk sepuluh penyakit terbanyak meskipun sejak lima tahun terakhir, angka kesakitan malaria menunjukkan penurunan. *Annual parasite incidence (API)* di Jawa-Bali pada tahun 2000 0,81 ‰ turun menjadi 0,15‰ pada tahun 2004. Untuk wilayah di luar Jawa-Bali, *annual malaria incidence (AMI)* pada tahun 2000 31,09‰ turun menjadi 20,57‰ pada tahun 2004.³ Namun demikian, sejak 1997-2005 kejadian luar biasa (KLB) malaria masih sering terjadi, dengan jumlah kasus 32987 dengan 559 kematian akibat malaria. *Case fatality rate (CFR)* malaria berat yang dilaporkan dari beberapa rumah sakit berkisar 10%-50%. Daerah dengan kasus malaria klinis tinggi dilaporkan dari kawasan timur Indonesia antara lain dari provinsi Papua, Nusa Tenggara Timur, Maluku, Maluku Utara, dan Sulawesi Tenggara. Di kawasan lain angka malaria dilaporkan masih cukup tinggi antara lain di provinsi Kalimantan Barat, Bangka Belitung, Sumatera Selatan, Bengkulu, dan Riau.⁹

Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui program pemberantasan malaria dengan kegiatan meliputi diagnosis dini, pengobatan cepat dan tepat, surveilans dan pengendalian vektor, yang bertujuan untuk memutuskan mata rantai penularan malaria.⁹

Sejak tahun 1973 telah ditemukan pertama kali kasus resistensi *P.falciparum* terhadap klorokuin di Kalimantan Timur. Sejak itu kasus resistensi terhadap klorokuin yang dilaporkan semakin meluas. Kan dkk⁹ dalam penelitiannya (Januari 1997– Desember 1998) mendapatkan 66 kasus malaria tropika tanpa komplikasi dari 133 kasus malaria yang dirawat, 13 (19,6%) pasien resisten II dan 5 (7,5%) resisten III terhadap klorokuin. Resistensi *P.falciparum* terhadap sulfadoksin-pirimetamin pertama kali dilaporkan di Irian Jaya

dan kina pertama kali dilaporkan di Samarinda.¹⁰

Pada tahun 2001, *World Health Organization (WHO)* merekomendasikan kebijaksanaan pengobatan kepada negara-negara yang mengalami resistensi terhadap monoterapi untuk menggunakan terapi kombinasi, terutama yang berasal dari golongan artemisinin atau yang dikenal sebagai *artemisinin-based combination therapy (ACT)*.¹¹ Namun demikian amodiakuin dilaporkan pernah menimbulkan reaksi fatal pada penggunaan sebagai profilaksis/pencegahan (tahun 1990). Akibatnya sejak tahun 1990, amodiakuin tidak boleh digunakan sebagai profilaksis atau penggunaan alternatif terhadap kegagalan klorokuin, karena risiko toksik.³ Pada tahun 2004, WHO merekomendasikan pemberian artemeter-lumefantrin sebagai obat lini pertama pengobatan malaria tropika.¹² Artemeter merupakan obat antimalaria yang bekerja dengan cepat mengurangi jumlah parasit sedangkan sisa parasit dihilangkan oleh lumefantrin yang merupakan obat antimalaria yang bekerja lama sehingga diharapkan kombinasi obat ini dapat mencegah terjadinya resistensi dan rekrudensi pada malaria tropika.³ Artesunate--lumefantrin sudah beredar di Indonesia dalam bentuk *fixed-dose* dengan nama dagang Coartem.

Meskipun banyak penulis melaporkan telah terjadi resistensi terhadap berbagai obat anti malaria, namun kita masih memerlukan obat-obat tersebut. Kami memerlukan gambaran efektivitas terkini dari penggunaan obat antimalaria tersebut sebagai dasar pertimbangan memilih obat malaria untuk kasus *malaria falciparum*, terutama jika kita berada di daerah endemis dan atau terpencil.

Tujuan penelitian untuk mengetahui efikasi klorokuin, kina, artesunate-SP, dan artesunate-amodiaquin serta artesunate-lumefantrin, khususnya untuk melihat apakah telah terjadi *early treatment failure* obat-obat malaria tersebut terhadap pasien *malaria falciparum*.

Metode

Penelitian deskriptif retrospektif untuk mengetahui efikasi dan *early failure treatment* obat antimalaria artesunate-SP, artesunate-lumefantrin, artesunate-amodiaquin, dan kina serta kloroquine pada bayi dan anak dengan *malaria falciparum* di BLU RSUP Prof Dr. RD. Kandou Manado. Populasi terjangkau adalah

semua bayi dan anak yang terdiagnosis dengan *malaria falciparum* yang telah mendapat pengobatan dengan OAM sejak bulan Maret 2007 sampai bulan Maret 2009 di BLU RSUP Prof Dr. RD. Kandou Manado. Subjek penelitian adalah bayi dan anak usia 1 bulan sampai 14 tahun yang terdiagnosis dengan *malaria falciparum* dan telah mendapat salah satu dari kelima macam OAM yaitu artesunate-SP(AS-SP), artesunate-lumefantrin(AS-L), artesunate-amodiaquin(AS-AQ), dan kina serta kloroquine(CQ) yang dirawat inap di Bagian Ilmu Kesehatan Anak BLU RSUP Prof Dr. RD Kandou Manado sejak bulan Maret 2007 sampai Maret 2009.

+, ++, +++, +++++. Untuk menganalisis hasil survei waktu bebas parasit dan *EFT* pada kelima kelompok OAM tersebut digunakan metode Kaplan-Meier dengan SPSS 17.

Hasil

Selama kurun waktu penelitian didapatkan 194 kasus anak terdiagnosis dengan *malaria falciparum* dan mendapat OAM serta telah memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 5 anak mendapat AS-SP, 5 anak AS-L, 36 anak AS-AQ, 57 anak kina dan 91 anak CQ. Distribusi

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok				
	AS-SP, (n=5)	AS-L, (n=5)	AS-AQ, (n=36)	KINA, (n=57)	CQ, (n=91)
Sex					
Laki-laki	2	3	18	34	51
Perempuan	3	2	18	23	40
Usia (tahun)*	8,7±2,9	5,7±3,6	7,3±3,8	6,4±2,7	6,6±3,6
BB (kg)*	17,8±9,5	28,4±13,3	19,6±8,6	19,7±6,7	19,4±9,2

*Rata-rata ± simpangan baku (SB)

Pengumpulan data penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data pasien *malaria falciparum* dari rekam medik Bagian Ilmu Kesehatan Anak BLU RSUP Prof. Dr. RD. Kandou Manado. Data dikelompokkan berdasarkan OAM yang digunakan sehingga didapatkan lima kelompok penelitian yaitu pasien yang menggunakan OAM AS-SP, AS-L, AS-AQ, dan kina serta CQ. Penilaian efikasi penggunaan OAM dan *EFT* OAM didasarkan pada waktu bebas *Plasmodium falciparum* (aseksual) di dalam darah pasien yaitu waktu antara saat pertama kali pemberian OAM sampai hilangnya *P. falciparum* (aseksual) dari dalam darah pasien. Dikatakan negatif apabila pada pemeriksaan parasit yang dilakukan selama tiga hari berturut-turut (tiap 24 jam) tidak ditemukan *P. falciparum* (aseksual). Sedangkan *EFT* apabila dalam tiga hari perawatan (3x 24 jam) atau lebih setelah mendapat pengobatan OAM masih ditemukan *Plasmodium falciparum* (aseksual) dalam darah pasien dengan suhu >37,5°C. Untuk menentukan adanya *Plasmodium falciparum* di dalam darah pasien digunakan metode semi-kuantitatif untuk hitung parasit (*parasite count*) pada sediaan darah tebal, dan dinyatakan dalam

berdasarkan jenis kelamin, usia dan berat badan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna diantara kelima kelompok tersebut (Tabel 1).

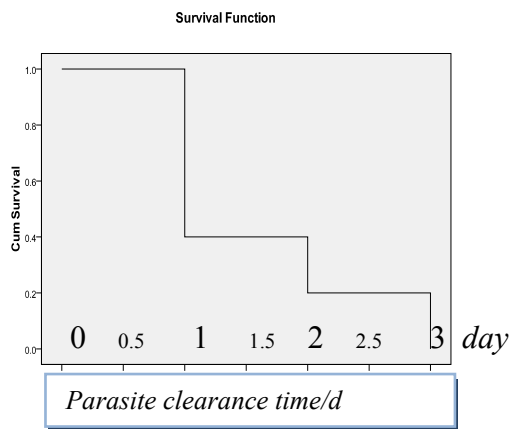
Semua pasien *malaria falciparum* datang ke rumah sakit dengan keluhan demam, diikuti dengan beberapa keluhan lain seperti menggigil, mual dan muntah, serta nyeri kepala. Pada pemeriksaan fisik pasien *malaria falciparum* ditemukan hepatomegali dan splenomegali (Tabel 2).

Obat kombinasi AS-AQ mempunyai angka kesintasan/waktu bebas parasit tertinggi dalam 24 jam pengobatan, diikuti AS-L, AS-SP, dan CQ serta kina, berdasarkan analisis survei menggunakan metode Kaplan-Meier (Gambar 1, 2, 3, 4, dan 5). Namun AS-L lebih unggul dibandingkan obat lain dalam mengeradikasi *Plasmodium falciparum* dalam darah pasien. Setelah 48 jam pengobatan semua pasien *malaria falciparum* telah terbebas dari parasit, diikuti pula oleh pengobatan dengan AS-SP (Tabel 3).

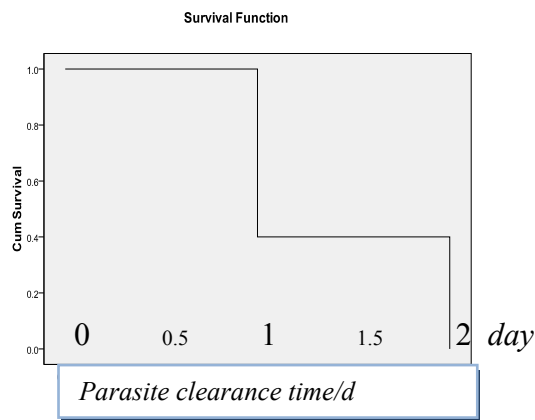
Penelitian ini juga mendapatkan angka kegagalan pengobatan awal *ETF* pada kelompok *artemunate-amodiaquine*, kina dan *kloroquine*, dan *ETF* tertinggi pada kelompok kina yaitu 19% diikuti oleh kelompok *kloroquine* 15% (Tabel 3).

Tabel 2. Distribusi manifestasi klinis malaria

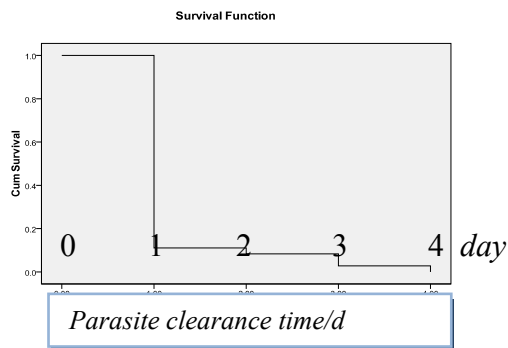
Karateristik	Kelompok				
	AS-SP,n=5	AS-L, n=5	AS-AQ, n=36	KINA,n=57	CQ,n=91
Demam (%)	100	100	100	100	100
Menggigil (%)	40	60	53	61	48
Sakit kepala (%)	40	40	44	23	24
Anoreksia(%)	20	20	28	23	32
Mialgia (%)	1	0	6	5	4
Nausea dan muntah (%)	60	60	58	69	67
Gastritis (%)	20	20	33	23	16
Diare (%)	0	0	4	2	8
Hepatomegali (%)	60	60	75	77	50
Splenomegali (%)	20	20	33	38	20



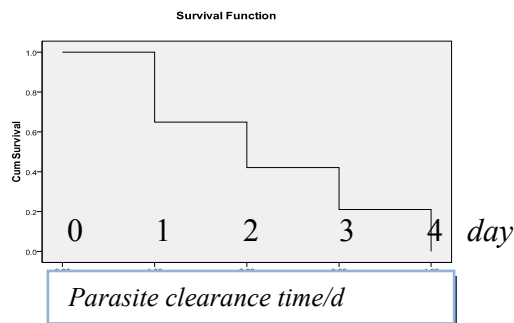
Gambar 1. Artesunate-SP



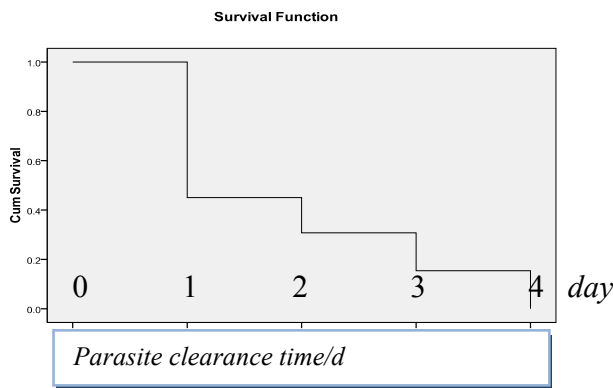
Gambar 2. Artesunate-Lumefantrin



Gambar 3. Artesunate-Amodaiquine



Gambar 4. Kina



Gambar 5. Kloroquine

peranan dalam mengatur resistensi terhadap obat anti malaria. Terdapat 5 *single-nucleotide substitutions (SNPs)* yang membuat perubahan asam amino pada kodon 86,184,1034,1042 dan 1246. Perubahan pada N86Y gen *Pfmdr 1* berperan dalam resistensi terhadap kloroquin dan amodiaquin yang dihubungkan dengan peningkatan sensitivitas terhadap meflokuin dan halofantrin.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Sidhu dkk,¹¹ menunjukkan bahwa alel 1042D dan 1034C/1042D/1246Y berhubungan dengan peningkatan resistensi terhadap kina dan meningkatnya sensitivitas terhadap meflokuin dan artemisinin. Mekanisme resistensi lain yaitu ketika parasit mencerna hemoglobin, terbentuk sejumlah besar

Tabel 3. Efikasi kelima jenis OAM dalam mengeliminasi *P. falciparum* dalam darah

Waktu	Efikasi (%)									
	AS-SP, n=5	95%CI	AS-L n=5	95%CI	AS-AQ n=36	95%CI	KINA n=57	95%CI	CQ n=91	95%CI
H 1	60	0,17-1,0	60	0,17-1,0	89	0,79-0,99	35	0,23-0,47	54	0,44-0,64
H 2	80	0,45-1,15	100	1	92	0,83-1,01	58	0,45-0,71	68	0,58-0,78
H3	100	1	-	-	97	0,91-1,03	81	0,71-0,91	85	0,78-0,92

Diskusi

Malaria merupakan penyakit infeksi akut maupun kronis yang disebabkan oleh infeksi parasit protozoa dan ditularkan oleh nyamuk *anopheles*. Pada manusia, penyakit ini disebabkan oleh plasmodium yang mempunyai 4 spesies yaitu *P.falciparum*, *P.ovale*, *P.vivax*, dan *P.malariae*. *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab infeksi yang paling sering dan menyebabkan sebagian besar kematian. Gejala yang ditimbulkan adalah demam, anemia, dan hepatosplenomegali.¹³

Pada penelitian kami didapatkan kegagalan pengobatan awal terhadap pasien malaria *falciparum* dengan menggunakan obat anti malaria kloroquine dan kina, khususnya terhadap *artesunate-amodiaquine*. Hal ini berarti telah terjadi resistensi II dan III terhadap OAM tersebut. Kan dkk⁹ dalam penelitiannya mendapatkan 66 kasus malaria *falciparum* tanpa komplikasi dari 133 kasus malaria yang dirawat, 13 (19,6%) pasien resisten II dan 5 (7,5%) resisten III terhadap kloroquin. Pada tahun 2000 di Manado telah dilaporkan adanya kasus malaria *falciparum* pada anak dengan resisten II terhadap penggunaan kina sulfat 8,6%.¹⁴

Berbagai studi *in vitro* tentang gen *P. falciparum multidrug-resistant 1 (Pfmdr 1)* telah menyimpulkan bahwa produk protein gen (*Pgh 1*), memainkan

produk toksik. Parasit kemudian mempolimerisasikan produk toksin pada vakuola makanan dan menghasilkan hemozon non toksik (pigmen malaria). Diyakini bahwa resistensi *P.falciparum* terhadap kloroquin berhubungan dengan peningkatan kapasitas parasit untuk mengeluarkan kloroquin pada kecepatan yang tidak memungkinkan kloroquin untuk mencapai tingkat yang dibutuhkan menghambat polimerisasi haem. Kecepatan pengeluaran kloroquin oleh parasit empat puluh sampai lima puluh kali lebih cepat dibandingkan OAM yang sensitif.¹¹

Keadaan resistensi OAM dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit malaria.³ Untuk mencegah resistensi, maka OAM dikombinasikan sehingga dapat meningkatkan efikasi tanpa meningkatkan toksisitas terutama dengan golongan artemisinin. Pengobatan kombinasi boleh diberikan apabila sudah ada studi tentang pola resistensi di suatu daerah melalui survei resistensi. Bila suatu obat sudah mengalami resistensi >25% maka obat tersebut tidak lagi dianjurkan untuk digunakan. Pada tahun 2001, WHO merekomendasikan pengobatan kepada negara-negara yang mengalami resistensi terhadap monoterapi untuk menggunakan terapi kombinasi, terutama yang berasal dari golongan artemisinin atau yang dikenal sebagai *artemisinin-based combination*

therapy.¹¹ Kombinasi malaria terkini yang berbasis derivat artemisinin (ACT), meliputi¹⁶ kombinasi artemeter dengan lumefantrin, artesunat dengan amodiakuin, artesunat dengan sulfadoksin-pirimetamin, dan artesunat dengan meflokuin. Dorsey dkk¹⁷ mendapatkan bahwa kombinasi sulfadoksin-pirimetamin dengan amodiakuin atau artesunat dikatakan lebih efektif pada terapi awal dibandingkan sulfadoksin-pirimetamin saja dan juga lebih efektif bila diberikan untuk mengatasi rekrudensi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dalam studi kami. Penelitian oleh Mandei dkk¹⁸ di Manado tentang perbandingan efikasi antara artesunat dan sulfadoksin-pirimetamin dengan artesunat dan amodiakuin menghasilkan perbedaan yang tidak bermakna terhadap waktu bebas parasit maupun waktu bebas panas. Berbeda dengan hasil penelitian Mandei dkk (2007) tersebut, pada hasil penelitian kami sudah didapatkan resistensi II obat anti malaria *artesunate-amodiaquine* meskipun efek terapi untuk menurunkan parasit *P. Falciparum* dalam 24 jam pertama masih sangat baik dibandingkan dengan obat anti malaria yang lain.¹⁸

Artemeter-lumefantrin mengeliminasi parasit lebih cepat dari kompetitor lain dan menghasilkan pengurangan parasit total dalam 24 jam.¹⁹ Penelitian di Brazil oleh Alecrim, dkk¹⁹ antara artemeter-lumefantrin dengan kina dan doksisisiklin menunjukkan nilai median 2 hari dibandingkan 3 hari ($p < 0,0001$). Kshirsagar dkk²⁰ dalam penelitian antara artemeter-lumefantrin dibandingkan dengan klorokuin memberikan hasil nilai median 36 jam berbanding 60 jam ($p < 0,001$). Looareesuwan dkk²¹ dalam penelitian antara artemeter-lumefantrin dengan meflokuin menunjukkan nilai median 43 jam berbanding 66 jam ($p < 0,001$). Dalam penelitian kami artesunate-lumefantrin mengeliminasi parasit tidak lebih dari 48 jam. Namun daya menurunkan parasit dalam 24 jam pertama, pada penelitian kami artesunate-amodiaquine masih lebih baik dari pada artesunate-lumefantrin, sesuai dengan hasil penelitian Dorsey dkk.¹⁷

Dari hasil penelitian kami disimpulkan bahwa untuk mengeliminasi parasit dalam 24 jam pertama *artesunate-amodiaquine* lebih baik dibandingkan dengan obat anti malaria yang lain. Sedangkan untuk mengeradikasi secara tuntas maka artesunate-lumefantrin merupakan pilihan yang lebih baik, kemudian diikuti artesunate-SP. Penggunaan obat anti malaria harus dilakukan secara bijaksana dengan memperhatikan pola resistensi dan ketersediaan

obat serta efek samping obat anti malaria di daerah tersebut.

Keterbatasan penelitian retrospektif tergantung dari kelengkapan data, misalnya efek samping obat tidak bisa dinilai. Selain itu kelompok populasi subjek yang diteliti tidak berimbang dan jumlahnya sangat sedikit terutama obat anti malaria baru yaitu artesunate-lumefantrin dan artesunate-SP. Maka untuk mengambil keputusan pengobatan, diperlukan uji klinis dengan jumlah subjek yang lebih banyak.

Daftar Pustaka

1. Snow R, Craig H, Newton C, Steketee R. The public health burden of Plasmodium falciparum malaria in Africa: Deriving the numbers. Working paper no.11. Bethesda, MD: Fogarty International Center, National Institutes of Health 2003. h. 1-75.
2. Trigg P, Kondrachine A. The global malaria control strategy- World Health Organization 1998 ; 51 : 4-5.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Pencegahan Lingkungan. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia, Jakarta, 2006. h 1-10
4. Filler S, Causer LM, Newmand RD, Barber AM, Robert JM, Mac Arthur dkk. Malaria surveillance-United States, 2001. MMWR Surveill Summ 2003;51:1.
5. Kundu R, Ganguly N, Ghost TK, Choudhury P, Shah R. Diagnosis and treatment malaria in child. Indian Pediatric 2005;42:1101-14.
6. Stauffer W, Fischer PR. Diagnosis and treatment of malaria in children. Clin Infect Dis 2003;37:1340-8.
7. Leder K, Weller PF. Epidemiology, pathogenesis, clinical feature, and diagnosis of malaria. Diunduh dari: <http://www.uptodate.com>.
8. Tandayu SA. Masalah data malaria di Sulawesi Utara. Dalam: Tambajong EH, penyunting. Penanganan malaria secara terpadu. Manado: FK Universitas Sam Ratulangi; 1993. h.155-63.
9. Kan EF, Posumah MD, Wiradinata S, Wahani AI, Rampengan TH. Resistensi dan respon pengobatan klorokuin terhadap pasien malaria tropika. Dalam: Firmansyah A, Trihono P, Oswari H, Nurhamzah W, Darmawan BS, penyunting. Buku abstrak KONIKA XI. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia Pusat Jakarta; 1999. h. 297.
10. Gunawan CA, Harijanto PN, Sutjipto. Malaria di Sulawesi Utara. Dalam: Harijanto PN, penyunting.

- Malaria: epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan. Cetakan I. Jakarta: EGC; 2000. h. 26-37.
11. Makanga M, Premji Z, Falade C. Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether- lumefantrine in pediatrics with uncomplicated plasmodium falciparum malaria: a pooled analysis of individual patient data. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:991-8.
 12. Roll Back Malaria/World Health Organization, 2004. Position of WHO's Roll Back Malaria Department on malaria treatment policy. Diunduh dari: http://www.who.int/malaria/docs/who_apt_position.htm. Diakses 19 Maret 2008.
 13. Sutanto I, Pribadi W. Parasit malaria. Dalam: Sutanto I, Ismid IS, Sjarifudin PK, Sungkar S, penyunting. Parasitologi Kedokteran Edisi ke-4. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI; 2008. h. 189-207.
 14. Silitonga K, Rampengan TH. Comparative efficacy of combination fansidar- sulphat quinine and fansidar-HCl tetracycline in falciparum malaria in children above 7 years old. *Ped Ind* 1991;31:111-6.
 15. Humphreys GS, Merinopoulos, Ahmed J, dkk. Amodiaquine and Artemether- Lumefantrine select distinct alleles of the Plasmodium falciparum mdr-1 gene in Tanzanian children treated for uncomplicated malaria. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 2007;51:991-7.
 16. White NJ. Malaria. Dalam: Gordon Cook, penyunting. *Mansion's Tropical Diseases*. Edisi ke-12. London: WB Saunders; 1997. h. 1087-164.
 17. Dorsey G, Njama D, Kanya MR. Sulfadoxine/ pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomized trial. *Lancet* 2002;360:2031-8.
 18. Mandei J. Perbandingan efikasi kombinasi artesunat dan sulfadoksin-pirimetamin dengan kombinasi artesunat dan amodiakuin pada malaria tropika anak. Manado: Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, 2007 (Tesis).
 19. Alecrim GM, Lacerda VM, Mouraq PM. Successful treatment of Plasmodium falciparum malaria with a six-dose regimen of artemether-lumefantrine versus quinine-doxycycline in the western Amazon region of Brazil. *Am J Trop.Med.Hyg*. 2006;74:20-5.
 20. Kshirsagar NA, Gogtay NJ, Moorthy NS. A randomized, double-blind, parallel-group, comparative safety, and efficacy trial of oral co-artemether versus oral chloroquine in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in adults in India. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:402-8.
 21. Looareesuwan S, Wilairatana P, Chokejindachai W. A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med.Hyg* 1999;60:238-43.