

**MENILAI KEBERHASILAN PENGGUNAAN ARTEMISININ
COMBINATION THERAPY SEBAGAI REGIMEN
ANTIMALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP
MALARIA DI BAGIAN ILMU PENYAKIT
DALAM RSUP DR MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

S. Ked.
2012

Skripsi

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



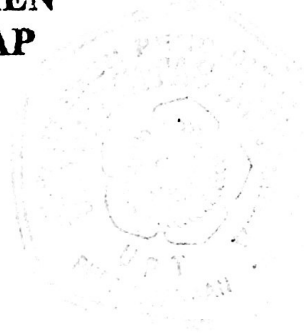
Oleh :

**Utami Suci Pekerti
04081001088**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

S
616. 930 7
uta
M

**MENILAI KEBERHASILAN PENGGUNAAN ARTEMISININ
COMBINATION THERAPY SEBAGAI REGIMEN
ANTIMALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP
MALARIA DI BAGIAN ILMU PENYAKIT
DALAM RSUP DR MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**



Skripsi
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh :
Utami Suci Pekerti
04081001088

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

LEMBAR PENGESAHAN

**MENILAI KEBERHASILAN PENGGUNAAN ARTEMISININ
COMBINATION THERAPY SEBAGAI REGIMEN
ANTIMALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP
MALARIA DI BAGIAN ILMU PENYAKIT
DALAM RSUP DR MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

Oleh :
UTAMI SUCI PEKERTI
04081001088

Skripsi

Telah dinilai dan dinyatakan diterima sebagai bahan dari syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, Januari 2012

Pembimbing I

dr. Harun Hudari, Sp.PD
NIP. 1970 0503 200111 1009

Pembimbing II

dr. Safyuddin, M.Biomed
NIP. 1967 0903 199702 1001

Mengetahui
Pembantu Dekan I



dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP. 1951 1114 197701 1001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya ataupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi.

Palembang, Januari 2012

Utami Suci Pekerti

04081001088

ABSTRAK

MENILAI KEBERHASILAN PENGGUNAAN *ARTEMISININ COMBINATION THERAPY* SEBAGAI REGIMEN ANTIMALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP MALARIA DI BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Utami Suci Pekerti
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang. Program pemberantasan malaria telah dilakukan berkesinambungan, meskipun demikian peningkatan kasus masih juga terjadi. Salah satu penyebabnya adalah *problem resistensi* obat antimalaria. Meskipun saat ini regimen *Artemisinin Combination Therapy* merupakan terapi lini pertama untuk malaria terutama *P. falciparum*, efektivitas obat ini terhadap masing-masing jenis plasmodium yang menginfeksi manusia masih belum banyak diketahui keberhasilannya.

Tujuan. Untuk mengetahui persentase keberhasilan penggunaan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria.

Metode. Penelitian ini bersifat deskriptif. Data diperoleh dari rekam medik penderita malaria rawat inap pada bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang, dinyatakan malaria secara klinis dan dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium, serta diberi pengobatan ACT. Dari penelitian didapatkan 43 orang subjek penelitian.

Hasil. Total kesembuhan klinis malaria adalah 88%, sedangkan total kesembuhan secara mikroskopis adalah 50%. Kesembuhan klinis untuk malaria falsiparum, vivax, malariae, campuran falsiparum-vivax, dan campuran falsiparum-malariae adalah 82%, 100%, 100%, 100%, dan 88%. Kesembuhan secara mikroskopis untuk malaria falsiparum, vivax, malariae, dan campuran falsiparum-malariae adalah 50%, 100%, 50%, dan 33%. Kesembuhan klinis untuk malaria berat sebesar 33%.

Kata kunci : *Artemisinin Combination Therapy*, malaria, angka kesembuhan



ABSTRACT

MENILAI KEBERHASILAN PENGGUNAAN *ARTEMISININ* *COMBINATION THERAPY* SEBAGAI REGIMEN ANTIMALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP MALARIA DI BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Utami Suci Pekerti

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Background. Malaria eradication program has been done continuously, but the cases are still increasing. One of the reasons is antimalarial drug resistance problem. Although the current regimen of Artemisinin Combination Therapy is the first-line therapy for malaria, especially *P. falciparum*, the effectiveness of this drug against each of the plasmodium species that infect humans is still not known widely.

Objectives. To determine the successful use percentage of Artemisinin Combination Therapy (ACT) as an antimalarial regimen.

Methods. This research is descriptive. Data obtained from medical records of the inpatient malaria at Intern Departement RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang, declared malaria clinically, proven by laboratory examinations, and ACT treatment was given. At this research, 43 people was found as the study subjects.

Results. Total clinical cure rate malaria is 88% whereas total microscopically cure rate is 50%. Clinical cure rate for falciparum malaria, vivax, malariae, mixed falsiparum-vivax and mixed falsiparum-malariae malaria are 82%, 100%, 100%, 100%, and 88%. Microscopically cure rate for falciparum malaria, vivax, malariae and mixed falciparum-malariae malaria are 50%, 100%, 50%, and 33%. Clinical cure rate for severe malaria is 33%

Keywords : *Artemisinin Combination Therapy*, malaria, cure rate

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'aalamiin penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan rangkaian penelitian, mulai dari perancangan proposal, pengumpulan dan pengolahan data, serta penyusunan laporan penelitian. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu bagian dalam rangkaian tugas akhir untuk memperoleh sebutan sarjana kedokteran.

Rasa terima kasih sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Ayahanda dan Ibunda yang memberikan motivasi tanpa henti serta masukan yang sangat banyak selama pembuatan skripsi ini.

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada pihak dekanat dan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan izin sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Secara khusus, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada dr. Harun Hudari, Sp.PD, selaku pembimbing satu dan dr. Safyudin, M.Biomed selaku pembimbing dua yang telah banyak memberikan bimbingan dan saran yang berguna dalam penyusunan proposal ini.

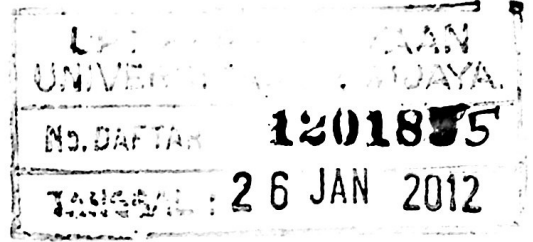
Kepada para sahabat, rekan-rekan seperjuangan di FK Unsri, serta pihak-pihak yang telah memberikan banyak bantuan dan juga doa, penulis mengucapkan terimakasih banyak.

Penulis yakin bahwa laporan ini belum sempurna, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi penyempurnaan penelitian-penelitian yang akan datang.

Palembang, Januari 2012

Penulis

DAFTAR ISI



Halaman

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN	
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR DIAGRAM	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan	3
1.4. Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Malaria	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Insidensi	6

2.1.3. Etiologi	7
2.1.4. Patogenesis	7
2.1.5. Patofisiologi	10
2.1.6. Diagnosis	12
2.1.7. Komplikasi Malaria	14
2.1.8. Tatalaksana	15
2.2. Obat Antimalaria dan Resistensi Obat	27
2.3. Artemisinin Combination Therapy	28
2.2.1. Artemisinin	29
2.2.2. Amodiaquin	31
2.2.3. Piperaquin	33
2.4. Kerangka Teori	34
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	35
3.2. Lokasi Dan Waktu Penelitian	35
3.3. Populasi Dan Sampel	35
3.4. Variabel Penelitian Dan Batasan Operasionalnya	36
3.5. Metode Pengumpulan Data	36
3.6. Analisis Data	36
3.7. Kerangka Konsep Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil	38
4.1.1. Distribusi Sampel	38

4.1.1. Pasien Malaria yang Sembuh Secara Klinis	39
4.1.2. Pasien Malaria yang di Follow Up Hingga Hari Ke-7	40
4.1.3. Pasien Malaria yang Sembuh Secara Mikroskopis	41
4.1.4. Malaria Berat	44
4.1.5. Kesembuhan Malaria Berat	44
4.2. Pembahasan	44
4.2.1. Distribusi Sampel	45
4.2.2. Angka Kesembuhan Klinis	46
4.2.3. Angka Kesembuhan Mikroskopis	47
4.2.4. Angka Kesembuhan Malaria Berat	49
4.3. Keterbatasan Penelitian	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	50
5.2. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	52
BIODATA DAN RIWAYAT HIDUP	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Teks	Halaman
1	Pengobatan lini pertama malaria falsiparum menurut kelompok umur dengan Artesunat – Amodiaquin	17
2	Pengobatan lini pertama malaria falsiparum menurut kelompok umur dengan Dihydroartemisinin + Piperaquin (DHP)	17
3	Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum (Doksisiklin)	19
4	Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum (Tetrasiklin)	19
5	Pengobatan Malaria Vivaks / Malaria Ovale	20
6	Pengobatan malaria malariae mix (<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>) dengan Artesunat + Amodiaquin	21
7	Pengobatan malaria mix (<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>) dengan Dihydroartemisinin + Piperaquin (DHP)	22
8	Pemberian dosis awal Phenobarbital	24
9	Distribusi sampel	39
10	Angka kesembuhan klinis malaria	40
11	Distribusi sampel yang di follow up hingga hari ke-7	41
12	Angka kesembuhan mikroskopis malaria	42
13	Jumlah pasien malaria berat	43
14	Kesembuhan klinis malaria berat	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Teks	Halaman
1	Pengobatan lini pertama malaria falsiparum menurut kelompok umur dengan Artesunat – Amodiakuin	17
2	Pengobatan lini pertama malaria falsiparum menurut kelompok umur dengan Dihydroartemisinin + Piperaquin (DHP)	17
3	Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum (Doksisiklin)	19
4	Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum (Tetrasiklin)	19
5	Pengobatan Malaria Vivaks / Malaria Ovale	20
6	Pengobatan malaria malariae mix (<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>) dengan Artesunat + Amodiakuin	21
7	Pengobatan malaria mix (<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>) dengan Dihydroartemisinin + Piperaquin (DHP)	22
8	Pemberian dosis awal Phenobarbital	24
9	Distribusi sampel	39
10	Angka kesembuhan klinis malaria	40
11	Distribusi sampel yang di follow up hingga hari ke-7	41
12	Angka kesembuhan mikroskopis malaria	42
13	Jumlah pasien malaria berat	43
14	Kesembuhan klinis malaria berat	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Teks	Halaman
1	Siklus hidup plasmodium	9
3	Struktur kima artemisinin dan turunannya	30
4	Struktur kimia klorokuin dan amodiakuin	32
5	Kerangka terapi artesunate – amodiakuin	48

DAFTAR DIAGRAM

Diagram	Teks	Halaman
1	Persentase distribusi sampel	39
2	Persentase kesembuhan klinis malaria	40
3	Persentase Distribusi sampel yang di follow up hingga hari ke-7	41
4	Persentase kesembuhan mikroskopis malaria	42
5	Jumlah pasien malaria berat	44
6	Persentase kesembuhan klinis malaria berat	44

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Malaria adalah penyakit infeksi parasit pada manusia yang disebabkan oleh plasmodium. Plasmodium yang menginfeksi tubuh manusia mengalami pembiakan aseksual di jaringan hati dan di eritrosit. Ada beberapa jenis plasmodium di Indonesia, plasmodium yang sering dijumpai adalah *Plasmodium vivax* yang menyebabkan malaria tertiana (*Benign Malaria*) dan *Plasmodium falciparum* yang menyebabkan malaria tropika (*Malignan Malaria*). *Plasmodium malariae* pernah juga dijumpai namun sangat jarang. *Plasmodium ovale* pernah dilaporkan dijumpai di Irian Jaya, pulau Timor dan pulau Owi (utara Irian Jaya).¹

Malaria merupakan penyebab kematian utama penyakit tropik. Diperkirakan satu juta penduduk dunia meninggal setiap tahunnya dan terjadi 200-300 juta/tahun kasus malaria baru. Infeksi malaria tersebar pada lebih dari 100 negara di benua Afrika, Asia, Amerika bagian selatan, daerah Oceania dan kepulauan Caribia.¹

Malaria masih merupakan penyakit masyarakat Indonesia. Diperkirakan 60% penduduk Indonesia tinggal di daerah yang tingkat endemisitasnya beragam.¹ Di Jawa-Bali, insiden malaria (*annual parasite incidence/API*) ketika masa krisis ekonomi yaitu 81 per 100.000 penduduk pada tahun 2000. Di luar Jawa-Bali, insiden malaria klinis (*annual malaria incidence/AMI*) ketika masa krisis ekonomi tahun 2000 jauh lebih besar yaitu 31 per 1000 penduduk, kemudian menurun perlahan menjadi 22 per 1000 penduduk pada tahun 2003.²

Propinsi Sumatera Selatan adalah daerah endemis malaria, dimana tahun 2009 terdapat 7 kabupaten kategori daerah endemis malaria sedang dan 9 kabupaten/kota kategori daerah endemis malaria rendah. Satu kota diantara daerah endemis rendah yaitu Kota Palembang adalah daerah bebas malaria dalam arti kasus yang ada adalah kasus impor dari kabupaten lain.³

Program pemberantasan malaria telah dilakukan berkesinambungan, diantaranya adalah dengan penemuan kasus secara aktif maupun pasif, penyemprotan dan pemasangan kelambu, meskipun demikian peningkatan kasus masih juga terjadi. Salah satu penyebabnya adalah problem resistensi obat antimalaria.

Masalah resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin dilaporkan pertama kali dari Yogyakarta dan dari Irian Jaya pada tahun 1973 – 1974. Resistensi terhadap obat antimalaria telah menyebar secara intensif selama 15-20 tahun. Sampai dengan tahun 1992, semua propinsi telah melaporkan adanya kasus-kasus yang resisten tersebut. Untuk mengatasi hal itu, berbagai penemuan mengenai obat baru telah dilakukan. Salah satu obat terbaru saat ini adalah *Artemisinin Combination Therapy* (ACT).^{4,5,6}

Penelitian menunjukkan efikasi yang lebih baik antara ACT dibandingkan dengan klorokuin.^{15,16,17} Penggunaan artemisinin merupakan kemajuan besar dalam pengobatan malaria, meskipun derivat artemisinin memiliki kekurangan yaitu waktu paruhnya pendek. Aktivitas antimalaria artemisinin dan derivatnya sangat cepat, dan kebanyakan pasien menunjukkan perbaikan klinis dalam 1-3 hari. Meskipun demikian rekrudensi cukup tinggi jika digunakan sebagai pengobatan tunggal.⁷

Oleh karena itu, di Indonesia, berdasarkan Surat Menteri Kesehatan R.I. tahun 2004 tentang penggunaan obat malaria, menyetujui penggunaan ACT sebagai obat baru dalam program pemberantasan malaria. Kemudian setelah dikeluarkan pedoman tatalaksana malaria terbaru pada tahun 2007, ACT secara bertahap mulai digunakan sebagai lini pertama dalam mengobati malaria diberbagai daerah dan propinsi di Indonesia.^{8,9}

Walaupun regimen ACT merupakan terapi lini pertama untuk malaria terutama *P. falciparum*, belum banyak penelitian mengenai efektivitas obat ini terhadap jenis plasmodium lainnya. Dengan memperhatikan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk menilai keberhasilan dari ACT untuk masing-masing jenis plasmodium yang menginfeksi manusia.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada pasien malaria rawat inap di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Moh. Hoesin Palembang.

1.3. Tujuan

Tujuan Umum

Diketuainya efektivitas *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada pasien rawat inap malaria di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.

Tujuan Khusus

1. Diketuainya persentase kesembuhan pasien malaria rawat inap di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.
2. Diketuainya persentase kesembuhan pasien rawat inap malaria vivax di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.
3. Diketuainya persentase kesembuhan pasien rawat inap malaria ovale di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.
4. Diketuainya persentase kesembuhan pasien rawat inap malaria falsiparum di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy*

(ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.

5. Diketuainya persentase kesembuhan pasien rawat inap malaria *malariæ* di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.
6. Diketuainya persentase kesembuhan pasien rawat inap malaria campuran di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria pada periode 1 Januari 2009 – 31 Desember 2010.
7. Diketuainya persentase pasien rawat inap malaria, yang diberi pengobatan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai regimen antimalaria, di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang jatuh menjadi malaria dengan komplikasi.

1.4. Manfaat

Manfaat bagi pengembangan ilmu :

1. Penelitian ini diharapkan dapat menilai keberhasilan penggunaan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) sebagai lini pertama pengobatan malaria.
2. Pembahasan mengenai malaria beserta *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) diharapkan dapat memperkaya wawasan dan meningkatkan pemahaman pembaca mengenai kejadian malaria dan perkembangan terapi saat ini.
3. Data deskriptif dalam penelitian ini, dapat digunakan sebagai bahan acuan bagi penelitian ilmiah selanjutnya yang lebih akurat dan mendalam

Manfaat bagi lembaga :

1. Data deskriptif dalam penelitian ini, dapat digunakan oleh instansi kesehatan sebagai bahan pertimbangan dalam membuat kebijakan di bidang kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harijanto, Paul N. 2007. *Malaria*. Dalam : Aru W Sudibyo, dkk (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : 1732-1744.
2. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2005. *Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta : 1-3.
3. Dinas Kesehatan Kota Palembang. 2010. Profil Kesehatan Propinsi Sumatera Selatan Tahun 2010. Dinas Kesehatan Kota Palembang, Palembang, Sumatera Selatan.
4. Verdrager J, Araswati S. 1974. *Resistant Plasmodium falciparum Infection from Samarinda, Kalimantan*. Bulletin Health Studies Indonesia ; 2 : 43-50.
5. Ebisawa I, Fukuyama T. 1975. *Chloroquine Resistant Falciparum Malaria from Irian and East Kalimantan*. Ann Trop Med Parasit ; 69 (1) : 131-132.
6. Tjitra E, et al. 1997. Evaluation on Antimalarial Drugs in Indonesia. Bulletin of Health Studies ; 25 (1) : 2758.
7. Tracy, James W. dan Webster, Leslie T. 2008. *Obat-Obat yang Digunakan Dalam Infeksi Protozoa : Malaria*. Dalam : JG Hardman dan LE Limbird

- (editor). Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi, edisi 10. Volume 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC : 1044-1047.
8. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2009. *Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta : 2.
 9. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2009. *Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta , 65.
 10. Nugroho A, Wagey MT. 2000. *Siklus Hidup Plasmodium Malaria*. Dalam : Paul N Harijanto (editor). *Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penangan*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC : 38-52.
 11. Harijanto, Paul N. 2000. *Gejala Klinik Malaria*. Dalam : Paul N Harijanto (editor). *Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC : 151-160.
 12. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2009. *Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta : 7-28.
 13. Setiawan, Budi. dan Zulkarnain, Iskandar. 2007. *Malaria Berat*. Dalam : Aru W Sudiby, dkk (editor). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : 1747.

14. Tracy, James W. dan Webster, Leslie T. 2008. *Obat-Obat yang Digunakan Dalam Infeksi Protozoa : Malaria*. Dalam : JG Hardman dan LE Limbird (editor). Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi, edisi10. Volume 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC : 1041-1043
15. Tuti, Sekar, et al. 2007. *Pemantauan Efiksasi Klorokuin untuk Pengobatan Malaria Falciparum Ringan di Daerah High Case Incidence (HCI) Banjarnegara, Jawa Tengah*. Buletin Penelitian Kesehatan ; 35 (3) : 97-107.
16. Linggi, BMD, et al. 2003. *Efiksasi Kombinasi Klorokuin – Primakuin dan Sulfadoksin Pirimetamin – Primakuin terhadap Malaria Falsiparum dan Dampaknya terhadap Siklus Sporogoni Di Kecamatan Pituruh Kabupaten Purworejo*. Sains kesehatan ; 16 (2) : 285-299.
17. Fryauff DJ, et al. 1998. *Survey of Resistance In Vivo to Chloroquine of Plasmodium Falciparum And Plasmodium Vivax In North Sulawesi, Indonesia*. Trans roy soc trop med hyg ; 98 : 82-83.
18. Ogbonnaya, et al. 2010. *Efficacy of Artesunate – Amodiaquine Combination Therapy for Uncomplicated Malaria Patien in South-Eastern Nigeria*. The Journal of Applied Research ; 10 (1) : 17-23.
19. Djatmiko, Wahyu. 2005. *Uji Efiksasi Terapi Kombinasi Artesunate + Amodiaquine pada Malaria Falciparum tanpa Komplikasi Di Kabupaten Banjarnegara Propinsi Jawa Tengah*. Thesis Program Pendidikan Dokter

Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

20. Fitri, Purnama, et al. 2009. *Comparison of The Efficacy of Artesunate – Amodiaquine with Quinine – Clindamycin for Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Children*. *Paediatrica Indonesiana* ; 49 (2) : 91-96.
21. Santoso. 2010. *Artesdiaquine and Primaquine Combined Treatment Is More Effective for Malaria Vivax*. *Health Science Indonesia* ; 1 (1) : 26-32.
22. Hasugian, et al. 2007. *Dihydroartemisinin – Piperaquine Versus Artesunate – Amodiaquine : Superior Efficacy and Posttreatment Prophylaxis Against Multidrug Resistant Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax Malaria*. *Clinical Infectious Disease* ; 44 :1067-1074.
23. Katzung, Bertram G. 2004. *Basic and Clinical Pharmacology Eight Edition. Book 3*. Terjemahan Oleh : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta : Penerbit Salemba Empat : 229.
24. Tracy, James W. dan Webster, Leslie T. 2008. *Obat-Obat yang Digunakan Dalam Infeksi Protozoa : Malaria*. Dalam : JG Hardman dan LE Limbird (editor). *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*, edisi10. Volume 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC : 1049-1052.
25. Ditjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2009. *Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta : 41-47.

26. Prabowo, A. 2004. *Malaria, Mencegah dan Mengatasinya*. Jakarta : Puspa Swara.
27. Departemen Kesehatan RI. 2004. *Pedoman Ekologi dan Aspek Prilaku Vektor*. Direktorat Jenderal PPM dan PLP Departemen Kesehatan RI.
28. Ndiaye, Jean-Louis A, et al. 2011. *Repeated Treatment Of Recurrent Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria In Senegal With Fixed-Dose Artesunate Plus Amodiaquine Versus Fixed-Dose Artemether Plus Lumefantrine: A Randomized, Open-Label Trial*. (available from : <http://www.malariajournal.com/content/10/1/237>, diakses 6 Oktober 2011).
29. TanLingHua. *Comprehensive Prevention and Treatment of Malaria Chinese Approach*. Workshop ACT Depkes RI. 26 April 2004 (tidak publikasi).
30. Schramm, Birgit, et al. 2010. *Efficacy Of Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) And Artemether-Lumefantrine (AL) Fixed Dose Combinations For The Treatment Of Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria In Nimba Country, Liberia*.(available from : <http://www.epicentre.msf.org/en/efficacy-artesunate-amodiaquine-asaq-and-artemether-lumefantrine-al-fixed-dose-combinations-treatmen>, diakses 6 Oktober 2011).